ACADEMIA DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI
SECŢIA DE ŞTIINŢE MEDICALE

BULETINUL ACADEMIEI DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI ŞTIINŢE MEDICALE

REVISTĂ ŞTIINŢIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

1(50)/2016

Consacrat aniversării a 85 de ani de la naşterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Ştiinţă şi Dezvoltare Tehnologică al AŞM şi a Consiliului Naţional de Acreditare şi Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicaţiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor ştiinţifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiştii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere pentru conţinutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.

CHIŞINĂU 2016

REDACTOR-ŞEF
Gheorghe Ţîbîrnă, prof., academician AŞ, Moldova

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCŢI
Ion Ababii, prof., academician AŞ, Moldova
Stanislav Groppa, prof., academician AŞ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL
Olga Tagadiuc, doctor habilitat în şt. med., conf. univ., Moldova

COLEGIUL DE REDACŢIE
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AŞ, Moldova
Teodor Furdui, prof., academician AŞ, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AŞ, Moldova
Gheorghe Paladi, prof., academician AŞ, Moldova
Eva Gudumac, prof., academician AŞ, Moldova
Mihai Popovici, prof., academician AŞ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Eremia Zota, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Constantin Eţco, doctor habilitat prof., Moldova
Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AŞ, Moldova
Victor Ghicavîi, prof., membr. coresp. AŞ, Moldova
Mihail Davîdov, prof., academician AŞMR, Moscova
Aliev Mamed, prof., academician AŞMR, Moscova
Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AŞMR, Moscova
Eugen Cioinzonov, prof., academician AŞMR, Tomsc
Igori Şepotin, doctor habilitat, prof., Kiev
Nicolai Brico, prof., academician AŞMR, Moscova
Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof., Odesa, Ucraina
Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda
Irinel Popescu, profesor, doctor, Bucureşti, România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Grigore Băciuţ, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, România
Norina Consuela Forna, profesor, doctor, Iaşi, România
Valentina Stratan, doctor în biologie, conferenţiar cercetător, Moldova
Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova
Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova
Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof., Moldova
Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova
Constantin Spânu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Ţîbîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor, Moldova
Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova
Victor Vovc, doctor habilitat, profesor, Moldova
Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferenţiar, Moldova
Leonid Chişlaru, doctor în medicină, Moldova
Rodica Tarnaruţcaia, cercetător ştiinţific stagiar, Moldova

COPERTĂ: *Ion Timotin*

Adresa redacţiei:
Bd. Ştefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова
Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Ольга Тагадюк, д.м.н., конф. унив., Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова
Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Палади Георге, академик АН, проф., Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф., Молдова
Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Зота Еремия, чл.-корр., АН, проф., Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Гикавый Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия
Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия
Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия
Чойнзонов Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия
Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина
Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия
Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина
Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинжен, Голландия
Попеску Иринел, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния
Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния
Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния
Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния
Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова
Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова
Ботнару Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова
Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова
Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова
Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова
Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чекану Михай, д.м.н., Молдова
Кишлару Леонид, к.м.н, Молдова
Тарнаруцкая Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF
Gheorghe Ţîbîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF
Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova
Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR
Olga Tagadiuc, MD, DMSci, Moldova

EDITORIAL BOARD
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova
Teodor Furdui, prof., ASci academician, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova
Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova
Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova
Ion Corcimaru, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Constantin Eţco, prof., MD, DMSci, Moldova
Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr., Moldova
Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow
Mamed Aliev, prof., RAMSci academician, Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow
Choynzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk
Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain
Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Rusia
Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odessa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Grigore Băciuţ, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iaşi, Romania
Norina Consuela Forna, prof., doctor, Iaşi, Romania
Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova
Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova
Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Ţâbârnă, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocan, MD, DMSci, Moldova
Leonid Chisleru, MD, CMSci, Moldova
Rodica Tarnarutcaia, researcher, intern, Moldova

© Secţia de Ştiinţe Medicale a Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2015

CUPRINS	РЕЗЮМЕ	SUMMARY	
Chiril Draganiuc – viaţa şi activitatea	Кирил Драганюк – жизнь и деятельность	Chiril Draganiuc – life and activity	**15**
STUDII ŞI SINTEZE	**ИССЛЕДОВАНИЯ И СИНТЕЗ**	**STUDIES AND SYNTHESIS**	
Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Albina Brumaru, Ana Ciobanu, Vera Oleinic, Mihaela Manea, Nina Ioniţa. Potenţial epidemiologic regional a tuberculozei pe modelul raionului Nisporeni în contextul indicilor generali.	***Яворский Константин, Болотников Валентина, Брумару Альбина, Чобану Ана, Олейник Вера, Маня Михаела, Иониţэ Нина.*** Региональный эпидемиологический потенциал туберкулеза на модели района Ниспорень в контексте общереспубликанских показателей.	***Constantin Iavorschi, Valentina Bolotnicova, Albina Brumaru, Ana Ciobanu, Vera Oleinic, Mihaela Manea, Nina Ioniţa.*** The regional TB epidemiological potentiality on the behalf of Nisporeni district model in the context of the general republican indices.	**18**
Gheorghe Ţîbîrnă, Iraida Iacovleva, Vasile Jovmir, Valentina Stratan, Ion Mereuţă, Veronica Ciobanu. Aspecte istorice şi de management al Serviciului Oncologic din Republica Moldova anii 1960-1990.	***Цыбырнэ Георгий, Яковлева Ираида, Жовмир Василе, Стратан Валентина, Мереуцэ Ион, Чебану Вероника.*** Кратко об истории развития онкологической службы в Республике Молдова в период 1960 – 1990 г.	***Gheorghe Ţîbîrnă, Iraida Iacovleva, Vasile Jovmir, Valentina Stratan, Ion Mereuţă, Veronica Ciobanu.*** Management and historical aspects of Oncologic Service of the Republic of Moldova in 1960 – 1990.	**21**
Dmitrii Sain, Ion Haidarlî, Lidia Rîvneac, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Sofia Alexandru, Anna Donica, Evghenia Cula, Sergiu Ciobanu, Irina Maruşceac. Unele particularităţi ale tuberculozei drogrezistentă în Republica Moldova.	***Саин Дмитрий, Хайдарлы Ион, Рывняк Лидия, Кривенко Галина, Тудос Тамара, Александру София, Доника Анна, Кула Евгения, Чобану Сергей, Марушчяк Ирина.*** Некоторые аспекты лекарственноустойчивого туберкулеза в Республике Молдова.	***Dmitrii Sain, Ion Haidarlî, Lidia Rîvneac, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Sofia Alexandru, Anna Donica, Evghenia Cula, Sergiu Ciobanu, Irina Maruşceac***. Some aspects of the treatmentof drug resistant tuberculosis in Republic of Moldova.	**41**
Alexandr Aseev, Diana Avanesova, Ecaterina Buldacova, Ahmed Elgali. Varietatea de reacţii psihologice la depistarea tuberculozei pulmonare.	***Асеев Александр, Аванесова Диана, Булдакова Екатерина, Эльгали Ахмед.*** Однообразие психологических реакций на выявление туберкулеза легких.	***Alexandr Aseev, Diana Avanesova, Ecaterina Buldacova, Ahmed Elgali.*** Variety of psychological reactions to the detection of pulmonary tuberculosis.	**44**
Alexandr Aseev, Diana Avanesova, Ecaterina Buldacova, Ahmed Elgali. Formarea coping-comportamentului pentru aderenţa la tratament a pacienţilor cu tuberculoză pulmonară prin stabilirea unei tactici eficiente de tratament.	***Асеев Александр, Аванесова Диана, Булдакова Екатерина, Эльгали Ахмед***. Формирование копинг-поведения привержености к лечению у больных туберкулезом легких за счет организации эффективной лечебной тактики.	***Alexandr Aseev, Diana Avanesova, Ecaterina Buldacova, Ahmed Elgali.*** Formation of coping behavior-adherence to treatment in patients with pulmonary tuberculosis by establishing an effective treatment tactics.	**47**

Radu Proțiuc, Irina Galan. Modificările metabolismului proteic la pacienții cu tuberculoză pulmonară caz nou pe fondalul tratamentului complex cu utilizarea unui prebiotic (Dufalak).	***Процюк Раду, Галан Ирина.*** Изменения показателей белкового обмена у больных впервые диагностированным туберкулезом легких на фоне комплексного лечения с использованием пребиотика (Дуфалак).	***Radu Proțiuc, Irina Galan.*** Changes protein metabolism in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis on the background of comprehensive treatment with prebiotics (Dufalak).	**51**
Irina Platonova, Natalia Lapoveț, Elena Tcaci, Manana Sahelaşvili, Cvitoslava Majac, Galina Jurcu. Aspecte comparative ale reacțiilor imunoinflamatorii la pacienții cu tuberculoză pulmonară caz nou şi asociată cu BPOC.	***Платонова Ирина, Лаповец Наталия, Ткач Елена, Сахелашвили Манана, Мажак Квитослава, Щурко Галина.*** Сравнительные аспекты иммуновоспалительных реакций у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и при его сочетании с ХОБЛ.	***Irina Platonova, Natalia Lapoveț, Elena Tcaci, Manana Sahelaşvili, Cvitoslava Majac, Galina Jurcu.*** Comparative aspects of the immune inflammatory response in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and when it is combined with COPD.	**56**
Aurelia Ustian, Valeriu Crudu, Alina Malic, Adriana Niguleanu, Evelina Lesnic. Aspectele clinico-radiologice, microbiologice şi eficacitatea tratamentului la pacienţi cu tuberculoza pulmonară diagnosticaţi prin Xpert MTB/RIF.	***Устиан Аурелия, Круду Валериу, Малик Алина, Нигуляну Адриана, Лесник Эвелина.*** Клинико-рентгенологические, микробиологические аспекты и эффективность лечения у пациентов с туберкулезом легких диагностированных Xpert MTB/RIF.	***Aurelia Ustian, Valeriu Crudu, Alina Malic, Adriana Niguleanu, Evelina Lesnic.*** Clinical, radiological, microbiological aspects and treatment efficacy in pulmonary TB patients diagnosed by Xpert MTB/Rif.	**59**
Nadejda Pisarenco, Stela Kulciţkaia, Valentina Vîlc, Elena Berzoi. Aspectele clinico-radiologice şi evolutive ale tuberculozei pulmonare rezistente la medicamente la persoanele care trăiesc cu HIV.	***Писаренко Надежда, Кулчицкая Стела, Вылк Валентина, Берзой Елена.*** Клинико-рентгенологические аспекты и особенности течения туберкулеза с лекарственной устойчивостью у людей, живущих с ВИЧ.	***Nadejda Pisarenco, Stela Kulciţkaia, Valentina Vîlc, Elena Berzoi.*** Clinico-radiological and evolutionary aspects of drug-resistant pulmonary tuberculosis in people living with HIV.	**62**
Serghei Ciobanu, Ion Haidarli, Dmitri Sain, Serghei Pisarenco, Lidia Rîvneac, Elena Tudor, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Eugenia Cula, Irina Maruşceac, Liubovi Semiceva, Oleg Cazac. Structura letalităţii tuberculozei post-abandon în perioada 2007-2011.	***Чобану Сергей, Хаидарлы Ион, Саин Дмитрий, Писаренко Сергей, Рывняк Лидия, Тудор Елена, Кривенко Галина, Тудос Тамара, Кула Евгения, Марушчяк Ирина, Семичева Любовь, Казак Олег.*** Структура летальности туберкулеза после отказа от лечения в периоде 2007-2011.	***Serghei Ciobanu, Ion Haidarli, Dmitri Sain, Serghei Pisarenco, Lidia Rîvneac, Elena Tudor, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Eugenia Cula, Irina Maruşceac, Liubovi Semiceva, Oleg Cazac***. The structure of lethality tuberculosis post-abandonment treatment in 2007-2011.	**65**
Constantin Iavorschi, Carmina Paladi, Adriana Niguleanu, Evelina Lesnic, Lidia Marcoci, Victor Cebotari, Raisa Ceban. Factorii de risc ai adolescenților bolnavi de tuberculoză.	***Яворский Константин, Палади Кармина, Нигуляну Адриана, Лесник Эвелина, Маркоч Лида, Чеботарь Виктор, Чебан Раиса.*** Факторы риска развития туберкулеза у подростков.	***Constantin Iavorschi, Carmina Paladi, Adriana Niguleanu, Evelina Lesnic, Lida Marcoci, Victor Cebotari, Raisa Ceban.*** Risk factors of teenagers with tuberculosis.	**70**

Constantin Iavorschi, Carmina Paladi, Evelina Lesnic, Adriana Niguleanu, Larisa Bivol, Raisa Ceban. Consideraţii clinico-radiologice şi microbiologice ale tuberculozei la adolescenţi.	***Яворский Константин, Паладе Кармина, Лесник Эвелина, Нигуляну Адриана, Бивол Лариса, Чебан Раиса.*** Клинические, микробиологические и радиологические аспекты туберкулеза у подростков.	***Constantin Iavorschi, Carmina Paladi, Evelina Lesnic, Adriana Niguleanu, Larisa Bivol, Raisa Ceban.*** Clinical radiological and microbiological considerations of tuberculosis in teenagers.	**74**
Angela Guila, Serghei Ghinda, Constantin Iavorschi, Elena Privalova. Reactivitatea imună şi rezistenţa preimună a bolnavilor de tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză în funcţie de capacitatea digestivă a neutrofilelor.	***Гуила Анжела, Гинда Сергей, Яворский Константин, Привалова Елена.*** Влияние сниженной переваривающей способности нейтрофилов на иммунологическую реактивность больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом.	***Angela Guila, Serghei Ghinda, Constantin Iavorschi, Elena Privalova.*** The effect of reduced digestive ability of neutrophils to the immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocariasis.	**77**
Serghei Pisarenco, Valentina Scaleţchi, Constantin Martâniuc, Diana Condraţchi, Tatiana Colun. Severitatea hipertensiunii pulmonare în funcţie de evaluare integrală a BPOC.	***Писаренко Сергей, Скалецки Валентина, Мартынюк Константин, Диана Кондрацки, Колун Татьяна.*** Выраженность легочной гипертензии с учетом интегральной оценки ХОБЛ.	***Serghei Pisarenco, Valentina Scaleţchi, Constantin Martâniuc, Diana Condraţchi, Tatiana Colun.*** Severity of pulmonary hypertension based on an integrated assessment of COPD.	**82**
Serghei Pisarenco, Valentina Scaleţchi, Constantin Martâniuc, Iurie Simionica, Diana Condraţchi. Manifestările clinice şi funcţionale la pacienţii cu diferite fenotipuri ale BPOC.	***Писаренко Сергей, Скалецки Валентина, Мартынюк Константин, Симионика Юрий, Кондрацки Диана.*** Клинические и функциональные проявления у больных с различными фенотипами ХОБЛ.	***Serghei Pisarenco, Valentina Scaleţchi, Constantin Martâniuc, Iurie Simionica, Diana Condraţchi.*** Clinical and functional manifestations in patients with different phenotypes of COPD.	**85**
Eudochia Ţernă, Sergiu Matcovschi, Eugen Tcaciuc, Natalia Caproş. Dereglările hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia cronică obstructivă.	***Чернэ Евдокия, Матковски Сергей, Ткачук Евгений, Капрош Наталья.*** Изменения легочной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких.	***Eudochia Terna, Sergiu Matcovschi, Eugen Tcaciuc, Natalia Caproş.*** Disordering of pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease.	**88**
Ana Moscovciuc, Iurie Simionica, Valentina Scaleţchi, Mihai Luchian, Olga Caraiani, Tatiana Colun. Aspecte medico-sociale a dizabilităţii la pacienţii cu astm bronşic evoluţie medie.	***Московчук Анна, Симионика Юрий, Скалецки Валентина, Лукиан Михаил, Караяни Ольга, Колун Татьяна.*** Медико-социальные аспекты инвалидности у пациентов бронхиальной астмы среднетяжелого течения.	***Ana Moscovciuc, Iurie Simionica, Valentina Scaleţchi, Mihai Luchian, Olga Caraiani, Tatiana Colun.*** Medico-social aspects of disability in patients with moderate asthma evolution.	**91**

Natalia Caproş, Sergiu Matcovschi, Tatiana Dumitraş, Țernă Eudochia, Svetlana Şveț, Mihai Lupan, Ana Companici, Diana Ceavdari. Intercorelaţii între severitatea bronhopneumopatiei obstructive cronice şi fibrilaţia atrială.	***Капрош Наталья, Матковски Сергей, Думитраш Татьяна, Терна Евдокия, Швец Светлана, Лупан Михаил, Компанич Анна, Чеавдари Диана.*** Корреляции между тяжестью хронической обструктивной болезни легких и фибрилляцией предсердий.	***Natalia Caproş, Sergiu Matcovschi, Tatiana Dumitraş, Terna Eudochia, Svetlana Şveț, Mihai Lupan, Ana Companici, Diana Ceavdari.*** Chronic obstructive pulmonary disease severity and atrial fibrillation intercorrelations.	**95**
Tatiana Dumitraș, Cornelia Guțu-Bahov, Sergiu Matcovschi, Eudochia Țerna, Grigore Dumitraș. Aspecte clinice şi histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecţiei cu virusul gripal a (H1N1).	***Думитраш Татьяна, Гуцу-Бахов Корнелия, Матковски Сергей, Терна Евдокия, Думитраш Григорий.*** Клинические и гистопатологические аспекты острого респираторного дистресс-синдрома при инфекции вирусом гриппа А (H1N1).	***Tatiana Dumitraș, Cornelia Guțu-Bahov, Sergiu Matcovschi, Eudochia Țerna, Grigore Dumitraș.*** Clinical and histo-pathological aspects of acute respiratory distress syndrome due to infection with flu A (H1N1).	**99**
Cristina Toma. Rolul factorilor de risc în evoluția pneumoniilor nosocomiale.	***Тома Кристина.*** Некоторые факторы риска, определяющие исход нозокомиальной пневмонии.	***Cristina Toma.*** Impact of risc factors on the outcome of nosocomial pneumonia.	**101**
Lilia Romanciuc, Ninel Revenco. Aspectele clinice ale sistemului nervos vegetativ la pacienţii cu prolaps de valvă mitrală.	***Романчук Лилия, Ревенко Нинел.*** Клинические аспекты вегетативной нервной системы у пациентов с пролапсом митрального клапана.	***Lilia Romanciuc, Ninel Revenco.*** Clinical manifestations of the vegetative nervous system at patients with mitral valve prolapse.	**105**
Inna Vengher, Vlada-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lupaşco, Elena Berezovscaia, Elena Chirvas, Gheorghe Harea, Natalia Taran, Tatiana Ghelimici, Anatol Gribiniuc. Tulburarea metabolismului serotoninei ca substrat biologic al depresiei în hepatitele cronice virale.	***Венгер Инна, Думбрава Влада-Татиана, Лупашку Юлиана, Берёзовская Елена, Кирвас Елена, Хареа Георгий, Таран Наталья, Гелимич Татьяна, Грипчюк Анатолий.*** Нарушения обмена серотонина как биологический субстрат депрессии при хронических вирусных гепатитах.	***Inna Vengher, Vlada-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lupaşco, Elena Berezovscaia, Elena Chirvas, Gheorghe Harea, Natalia Taran, Tatiana Ghelimici, Anatol Gribiniuc.*** Disturbances of serotonin metabolism as a biological substrate of depression in chronic viral hepatitis.	**110**
Rodica Bugai. Stresul oxidativ în pancreatita cronică.	***Бугай Родика.*** Оксидативный стресс при хроническом панкреатите.	***Rodica Bugai***. Oxidative stress in chronic pancreatitis.	**115**
Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Cristina Burlac-Pasat, Olesea Nalbuș, Natalia Bivol, Aliona Cotoman. Afectarea sistemului respirator la diferite etape de vârstă în sindromul Marfan la copii.	***Светлана Щука, Родика Селевестру, Кристина Бурлаку-Пасат, Олеся Налбуш, Наталья Бивол, Алена Котоман.*** Поражения дыхательной системы у детей синдрома Марфана на разных возрастных этапах.	***Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Cristina Burlac-Pasat, Olesea Nalbuș, Natalia Bivol, Aliona Cotoman.*** Respiratory system damage in children of different ages with Marfan syndrome.	**119**

Svetlana Şciuca, Lucia Andries, Rodica Selevestru, Liuba Neamţu, Zinaida Balea. Particularităţile imunopatologice la copiii cu astm bronşic comorbid cu afecţiunile otorinolaringologice.	***Щука Светлана, Андриеш Лучия, Селевестру Родика, Нямцу Люба, Баля Зинаида.*** Иммунологические изменения у детей с бронхиальной астмой и оториноларингологической патологии.	***Svetlana Şciuca, Lucia Andries, Rodica Selevestru, Liuba Neamtu, Zinaida Balea.*** Immunopathology characteristics of children with bronchial asthma comorbid otorhinolaryngology (ENT) disorders.	**123**
Ninel Revenco, Olesea Grin, Livia Bogonovschi, Rodica Eremciuc, Silvia Foca. Semnificaţia infecţiei cronice nazofaringiene în artropatia inflamatorie la copii.	***Ревенко Нинел, Грин Олеся, Богоновский Ливья, Еремчук Родика, Фока Сильвия.*** Роль хронической носоглоточной инфекции при воспалительной артропатии у детей.	***Ninel Revenco, Olesea Grin, Livia Bogonovschi, Rodica Eremciuc, Silvia Foca.*** The role of chronic nasopharyngeal infection for the inflammatory atrhropathy in children.	**126**
Vladimir Hotineanu, Ion Tighineanu, Anatol Cazac, Anatolie Scorpan, Veaceslav Popa, Fiodor Branişte, Eduard Bortă, Vadim Ţurcan, Dumitru Talpă, Feodor Botnarenco. Stimularea artificială a motilităţii tractului gastrointestinal cu nanoparticule semiconductoare.	***Хотиняну Владимир, Тигиняну Ион, Казак Анатолий, Скорпан Анатолий, Попа Вячеслав, Браниште Федор, Бортэ Эдуард, Цуркан Вадим, Талпэ Думитру, Ботнаренко Федор.*** Искусственная стимуляция перистальтики желудочно-кишечного тракта с помощью полупроводниковых наночастиц.	***Vladimir Hotineanu, Ion Tighineanu, Anatol Cazac, Anatolie Scorpan, Veaceslav Popa, Fiodor Branişte, Eduard Bortă, Vadim Ţurcan, Dumitru Talpă, Feodor Botnarenco.*** Artificial gastrointestinal tract motility stimulation with semiconductor nanoparticles.	**132**
Artur Hurmuzache, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Alexandru Ferdohleb, Eduard Bortă. Rezultatele tratamentului chirurgical al pacienţilor cu patologia căii biliare principale pe fundal de malrotaţie duodenală asociată cu duodenostază.	***Хурмузаке Артур, Хотиняну Владимир, Хотиняну Адриан, Фердохлеб Александр, Бортэ Эдуард.*** Результаты хирургического лечения у пациентов с патологией общего желчного протока на фоне мальротации двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом.	***Artur Hurmuzache, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Alexandru Ferdohleb, Eduard Bortă.*** Results of surgical treatment of the patients with pathology of the main biliary duct in duodenal malrotation associated with duodenostasis.	**136**
Alexandru Ferdohleb. Abordarea multidisciplinară chirurgicală a leziunilor biliare postoperatorii	***Фердохлеб Александр.*** Интердисциплинарная хирургическая тактика лечения повреждений желчных протоков.	***Alexandru Ferdohleb.*** Multidisciplinary approach surgical lesions postoperative biliary.	**142**
Eugeniu Darii. Chirurgia hipertensiunii portale şi impactul ei asupra calităţii vieţii pacienţilor cirotici opetaţi.	***Дарий Евгений.*** Хирургия портальной гипертензии и ее влияние на качество жизни оперированных пациентов с циррозом.	***Eugeniu Darii.*** Portal Hypertension's Surgery and its impact on the quality of life in operated cirrhotic patients.	**150**
Ninel Revenco, Elena Dolapciu. Particularităţile clinico-diagnostice ale obezităţii la copii.	***Ревенко Нинел, Долапчу Елена.*** Клинико-диагностические особенности ожирения у детей.	***Ninel Revenco, Elena Dolapciu.*** Obesity in children: clinical manifestation and diagnostic evaluation.	**155**

Maria Rotaru, Larisa Spinei, Ghenadie Cărăuşu. Unele caracteristici ale familiilor pacienţilor cu alcooldependenţă.	***Ротару Мария, Спиней Лариса, Кэрэушу Геннадий.*** Некоторые особенности семей больных с алкогольной зависимостью.	***Maria Rotaru, Larisa Spinei, Ghenadie Cărăuşu.*** Some features of families patients with alcohol dependence.	**159**
Ion Moldovanu, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Oxana Grosu, Victor Rotaru. Alodinia cefalică la pacienţii cu migrenă cronică şi asimetrie ventriculară.	***Молдовану Ион, Ротару Лилия, Одобеску Стела, Гросу Оксана, Ротару Виктор.*** Кожная аллодиния у пациентов с хронической мигренью и асимметрей желудочков мозга.	***Ion Modlovanu, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Oxana Grosu, Victor Rotaru.*** Cephalic allodynia in chronic migraine patients with cerebral ventricles asymmetry.	**162**
Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu. Factorii ce determină răspunsul la stresul ortostatic la pacienţii cu migrenă sincopală.	***Корчя Галина, Одобеску Стела, Молдовану Ион.*** Факторы определяющие ответ на ортостатический стресс у пациентов с синкопальной мигренью.	***Galina Corcea, Stela Odobescu, Ion Moldovanu.*** Factors that determine the response to the orthostatic stress in patients with syncopal migraine.	**167**
Oxana Jugurt, Svetlana Pleşca, Marina Sangheli. Rolul factorilor psihosociali în durerea cronică lombară, impactul lor asupra calităţii vieţii.	***Жугурт Оксана, Плешка Светлана, Сангели Марина.*** Роль психосоциальных факторов при хронической боли в пояснице, их влияние на качество жизни.	***Oxana Jugurt, Svetlana Pleşca, Marina Sangheli.*** Psychosocial factors in chronic low back pain, their impact on quality of life.	**172**
Irina Sagaidac, Lilia Siniţîna. Particularităţi morfopatologice macroscopice ale complexului placentar în decolarea prematură a placentei normal inserate.	***Сагайдук Ирина, Синицына Лилия.*** Морфологические макроскопические особенности плацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.	***Irina Sagaidac, Lilia Siniţîna***. Macroscopic pathological features of placental complex in abruptio placentae.	**177**
Veaceslav Fulga, Oxana Mazuru, Valeriu David, Vitalie Mazuru, Lilian Şaptefraţi. Stabilitatea citokeratinei bazale CK5 în procesul de metastazare a carcinomului mamar.	***Фулга Вячеслав, Мазуру Оксана, Давид Валериу, Мазуру Виталий, Шаптефраць Лилиан.*** Стабильность базального цитокератина CK5 в процессе метастазирования рака молочной железы.	***Veaceslav Fulga, Oxana Mazuru, Valeriu David, Vitalie Mazuru, Lilian Şaptefraţi.*** Stability of basal cytokeratin CK5 in the process of metastasizing of mammary carcinoma.	**180**
Veaceslav Fulga, Oxana Mazuru, Valeriu David, Vitalie Mazuru, Lilian Şaptefraţi. Activitatea proliferativă a carcinomului mamar ductal invaziv în funcţie de expresia citokeratinei bazale CK5.	***Фулга Вячеслав, Мазуру Оксана, Давид Валериу, Мазуру Виталий, Шаптефраць Лилиан.*** Пролиферативная активность инфильтративного протокового рака молочной железы в зависимости от экспрессии базального цитокератина CK5.	***Veaceslav Fulga, Oxana Mazuru, Valeriu David, Vitalie Mazuru, Lilian Şaptefraţi.*** Proliferative activity of ductal invasive breast carcinoma depending on the expression Of basal cytokeratin CK5.	**184**

Veaceslav Fulga, Oxana Mazuru, Valeriu David, Vitalie Mazuru, Lilian Șaptefrați. Expresia markerului pro-apoptotic p53 în dependență de activitatea proliferativă a carcinomului mamar ductal invaziv.	***Фулга Вячеслав, Мазуру Оксана, Давид Валериу, Мазуру Виталий, Шаптефраць Лилиан.*** Экспрессия проапоптического маркера p53 в зависимости от пролиферативной активности инфильтративного протокового рака молочной железы.	***Veaceslav Fulga, Oxana Mazuru, Valeriu David, Vitalie Mazuru, Lilian Șaptefrați.*** Expression of proo-apoptotic marker p53 depending on the proliferative activity of ductal invasive carcinoma.	**188**
Eugen Melnic. Corelația imuno-morfologică în adenoamele hipofizare.	***Мелник Евгений.*** Иммуно-морфологическая взаимосвязь в аденомах гипофиза.	***Eugen Melnic.*** The immuno-morphological correlation in pituitary adenomas.	**191**
Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Elena Halabudenco, Ludmila Eţco, Ana Mişina, Tatiana Samoilenco, Elena Paladi, Oxana Ghiluţă, Vladimir Egorov. Diagnosticul clinico-genetic în sindromul Turner.	***Спринчян Мариана, Барбова Наталья, Халабуденко Елена, Ецко Людмила, Мишина Анна, Самойленко Татьяна, Палади Елена, Гилуцэ Оксана, Егоров Владимир.*** Клинико-генетическая диагностика синдрома Тернера.	***Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Elena Halabudenco, Ludmila Eţco, Ana Mişina, Tatiana Samoilenco, Elena Paladi, Oxana Ghiluţă, Vladimir Egorov.*** Clinical-genetic diagnosis in *Turner syndrome.*	**195**
Alexandru Znagovan, Raisa Tănase, Dorin Curca. Forme farmaceutice industriale utilizate în practica gastroenterologică.	***Знагаван Александр, Тэнасе Раиса, Куркэ Дорин.*** Промышленные лекарственные формы используемыев гастроэнтерологии.	***Alexandru Znagovan, Raisa Tănase, Dorin Curca.*** Industrial pharmaceutical forms used in Gastroenterology.	**201**
Ina Pogonea, Victor Ghicavîi, Serghei Ghinda. Noi medicamente imunocorectoare de origine entomologică.	***Погоня Инна, Гикавый Виктор, Гинда Сергей.*** Новые иммунокорректирующие препараты энтомологического происхо-ждения.	***Ina Pogonea, Victor Ghicavîi, Serghei Ghinda.*** New immunocorective medicines of entomologic origin.	**205**
Maria Cojocaru-Toma, Anatolie Nistreanu, Nicolae Ciobanu, Gianina Crișan, Ilioara Oniga, Daniela Benedec, Daniela Hanganu, Mircea Tămaș, Ion Ungureanu. Studiul acțiunii antioxidante a unor plante medicinale din colecția CȘCPM USMF „Nicolae Testemițanu” prin utilizarea testului DPPH.	***Кожокару-Тома Мария, Нистряну Анатолий, Чобану Николае, Кришан Жянина, Онига Илионора, Беняк Даниэла, Хангану Даниэла, Тэмаш Мирча, Унгуряну Ион.*** Изучение антиоксидантного действия лекарственных растений из коллекции НЦКЛР ГУМФ «Николае Тестемицану»с помощью теста DPPH.	***Maria Cojocaru-Toma, Anatolie Nistreanu, Nicolae Ciobanu, Gianina Crișan, Ilioara Oniga, Daniela Benedec, Daniela Hanganu, Mircea Tămaș, Ion Ungureanu.*** Study of antioxidant action of medicinal plants of the collection SCCMP SUMPh „Nicolae Testemițanu” using the DPPH test.	**208**
Sergiu Parii, Vladimir Valica, Valentin Gudumac, Viorel Nacu, Vladimir Carauș, Eugeniu Nicolai, Alina Ungureanu, Valeriana Pântea, Adrian Cociug, Mariana Jian. Determinarea toxicității cronice a unui nou compus medicamentos combinat.	***Парий Сергей, Валика Владимир, Гудумак Валентин, Наку Виорел, Карауш Владимир, Николай Евгений, Унгуряну Алина, Пынтя Валериана, Кочюг Адриан, Жьан Мариана.*** Определение хронической токсичности нового комбинированного лекарственного средства.	***Sergiu Parii, Vladimir Valica, Valentin Gudumac, Viorel Nacu, Vladimir Carauș, Eugeniu Nicolai, Alina Ungureanu, Valeriana Pântea, Adrian Cociug, Mariana Jian***. Determination of chronic toxicity of new combined drug.	**214**

Mihalciuc Olga, Larisa Procopişin, Valeriu Rudic. Influenţa polizaharidelor sulfatate din *Spirulina platensis* asupra profilului citokinic sanguin în normă şi astmul bronşic asociat.	***Михалчюк Ольга, Прокопишин Лариса, Рудик Валерий.*** Влияние сульфатированных полисахаридов из *Spirulina platensis* на цитокиновый профиль крови в норме и при бронхиальной астме.	***Mihalciuc Olga, Larisa Procopişin, Valeriu Rudic.*** Effect of *Spirulina platensis* sulfated polysaccharides on blood cytokine profile in healthy subjects and associated asthma.	**220**
Valeriana Pantea, Olga Tagadiuc, Larisa Procopişin, Lilia Andronache, Aurelian Gulea, Valentin Gudumac. Modificările sistemului glutationic eritrocitar în normă şi astm bronşic asociat sub acţiunea unor compuşi biologici activi autohtoni.	***Пынтя Валериана, Тагайдук Ольга, Прокопишин Лариса, Андронаке Лилия, Гуля Аурелиян, Гудумак Валентин.*** Изменения глутатионовой системы эритроцитов в норме и бронхиальной астме под влиянием некоторых биологически активных соединений.	***Valeriana Pantea, Olga Tagadiuc, Larisa Procopişin, Lilia Andronache, Aurelian Gulea, Valentin Gudumac.*** The modification of erythrocyte glutathione system in normal conditions and asthma, and the influence of some local biologically active compounds.	**225**
Olga Mihalciuc. Influenţa remediilor cianobacteriene autohtone asupra hidrolazelor lizozomale în măduva osoasă în imunodeficienţa indusă cu *Ciclofosfan.*	***Михалчук Ольга.*** Влияние отечественных цианобактериальных препаратов на лизосомные гидролазы костного мозга при иммунодефициты индуцированном циклофосфаном.	***Olga Mihalciuc.*** Influence of local cyanobacterian remedies on lysosomal hydrolases in the bone marrow in ciclofosfan induced immunodeficiency.	**230**
Olga Mihalciuc. Influenţa remediilor cianobacteriene asupra metabolismului glucidic şi adenilic în măduva osoasă în intoxicaţia cu *Ciclofosfan.*	***Михалчук Ольга.*** Влияние отечественных цианобактериальных препаратов на углеводный и аденилатный метаболизм костного мозга при иммунодефициты индуцированном циклофосфаном.	***Olga Mihalciuc.*** Influence of local cyanobacterian remedies on carbohydrate and adenylate cycle metabolism in the bone marrow in ciclofosfan induced immunodeficiency.	**234**
Raisa Sîrcu, Mariana Zavtoni, Iurie Pânzaru, Octavian Grama. Evaluarea indicilor biochimici ai serului sanguin la femele de şobolan gestante expuse cronic la bifenili policloruraţi.	***Сырку Раиса, Завтони Мариана, Пынзару Юрие, Грама Октавиан.*** Оценка биохимических показателей сыворотки крови беременных крыс при хроническом воздействии полихлорированных бифенилов.	***Raisa Sîrcu, Mariana Zavtoni, Iurie Pânzaru, Octavian Grama.*** Assessment of biochemical parameters of blood pregnant rats under chronic exposure of the polychlorinated biphenyls.	**238**
Elena Jardan. Evaluarea retrospectiva a continutului de plumb în factorii de mediu şi produsele alimentare.	***Жардан Елена.*** Ретроспективная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды и продуктах питания.	***Elena Jardan***. Retrospective evaluation of lead in the environment and food products.	**241**
Elena Donici. Elaborarea metodei spectrofotometrice UV-VIS de determinare cantitativă a izohidrafuralului, metiluracilului şi benzocainei din unguentul combinat.	***Донич Елена.*** Разработка спектро-фотометрического метода в УФ- и видимой области для количественного определения изогидрафурала, метилурацила и бензокаина в комбинированной мази.	***Elena Donici.*** Development of UV-VIS spectrophotometric method for quantitative determination of izohydrafural, methyluracil and benzocaine in combined ointment.	**245**

Anatol Negară, Tudor Grejdian, Vlad Badan, Felicia Lupaşcu-Volontir, Viorica Mazniuc, Gabriela Şoric. Particularităţi medico-sociale ale maladiilor cardiovasculare la vârstnici din mediul rural.	***Негарэ Анатол, Греждян Тудор, Бадан Влад, Лупашку-Волонтир Феличия, Мазник Виорика, Шорик Габриэла.*** Медико-социальные особенности кардиологических заболеваний населения пожилого возраста в сельской местности.	***Anatol Negară, Tudor Grejdian, Vlad Badan, Felicia Lupaşcu-Volontir, Viorica Mazniuc, Gabriela Şoric.*** Particulars of medical social cardiovascular diseases in rural areas to elderly.	**248**
Tudor Grejdian, Mihaela Grăjdianu, Leonid Margine, Alexandr Lavric. Particularităţi medico-sociale ale maladiilor cronice ce provoacă boală cronică de rinichi la populaţia din mediul rural.	***Греждяну Тудор, Греждяну Михаела, Маржине Леонид, Лаврик Александр.*** Медицинские и социальные особенности хронических заболеваний, которые вызывают хроническую болезнь почек у сельского населения.	***Tudor Grejdian, Mihaela Grăjdianu, Leonid Margine, Alexandr Lavric***. The medico-social characteristics of chronic diseases with chronic renal disorders in rural population.	**253**
Tudor Grejdian, Karim Khuri, Leonid Margine, Alexandr Lavric, Alexei Rusu. Impactul statului definite de maladia cu tensiune ridicată (HTA) din mediul rural.	***Греждян Тудор, Кхури Карим, Маржине Леонид, Лаврик Александр, Русу Алексей.*** Государственные затраты и затраты пациента с заболеванием высокого кровяного давления в сельской местности.	***Tudor Grejdian, Karim Khuri, Leonid Margine, Alexandr Lavric, Alexei Rusu.*** State influence in the determination of a pacient with high blood pressure disease in rural areas.	**256**
Leonid Margine, Vladislav Badan, Dorin Spânu, Natalia Cujba. Evaluarea tipurilor de erori într-un studiu ştiinţific.	***Маржине Леонид, Бадан Владислав, Спыну Дорин, Кужба Наталья.*** Оценка типов ошибок в научном исследовании.	***Leonid Margine, Vladislav Badan, Dorin Spânu, Natalia Cujba.*** Assessment of the types of errors in a scientific study.	**258**
Victoria Voloceai-Grejdian. Particularităţi metodologice în cercetarea rezervei ovariene a pacientelor cu sindromul ovarian polichistic.	***Волочяй-Греждян Виктория.*** Методологические особенности в исследования овариального резерва у больных с синдромом поликистозных яичников.	***Victoria Voloceai–Grejdian***. Methodological features of ovarian reserve in patients with polycystic ovary syndrome.	**262**
Valentin Martalog, Daniela Toacă, Alexei Robu. Tumorile disembriogenetice mediastinale. Diagnosticul şi tratamentul.	***Марталог Валентин, Тоакэ Даниела, Робу Алехей.*** Дисэмбриональные опухоли средостения. Диагностика и лечение.	***Valentin Martalog, Daniela Toacă, Alexei Robu.*** Dysembryogenic mediastinal tumors. Diagnosis and treatment.	**267**
Iurie Bulat. Posibilităţi noi în tratamentul medical al melanomului malign metastatic.	***Булат Юрие.*** Новые возможности в лечении метастатического злокачественной меланомы.	***Iurie Bulat.*** New possibilities in medical treatment of metastatic malignant melanoma.	**273**
REFERATE GENERALE	**ОБЗОРНЫЕ РЕФЕРАТЫ**	**REVIEWS**	
Elena Tudor, Nina Perlug, Alexandru Varzari, Andrei Corloteanu, Ecaterina Axentii, Iurie Vladei. Tuberculoza la contacţii intradomiciliari.	***Тудор Елена, Перлуг Нина, Варзарь Александр Корлотяну, Андрей, Аксентий Екатерина, Владей Юрие.*** Туберкулез у бытовых контактов.	***Elena Tudor, Nina Perlug, Alexandru Varzari, Andrei Corloteanu, Ecaterina Axentii, Iurie Vladei.*** Tuberculosis in Household Contacts.	**280**

Alina Malic. Xpert MTB/RIF – metoda rapidă in diagnosticul tuberculozei.	***Малик Алина.*** Xpert MTB/RIF – быстрый метод в диагностике туберкулеза.	***Alina Malic***. Xpert MTB/RIF test – the rapid method of the TB diagnosis.	**288**
Alexandru Ivanoglo. Efectele adverse în tratamentul tuberculozei sensibile.	***Иваногло Александр.*** Нежелательные побочные реакции при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза.	***Alexandru Ivanoglo.*** Adverse effects in the treatment of sensitive tuberculosis.	**291**
Evghenia Cula. Unele probleme în tratamentul tuberculozei pulmonare multidrogrezistentă.	***Кула Евгения.*** Некоторые проблемы лучения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью.	***Evghenia Cula.*** Some aspects of the treatment of drug-resistant tuberculosis.	**295**
Dumitru Chesov, Oxana Munteanu, Leonid Onea, Victor Botnaru. Diagnosticul imagistic al tuberculozei respiratorii în era multidrogrezistenței.	***Кесов Думитру, Мунтяну Оксана, Оня Леонид, Ботнару Виктор.*** Лучевая диагностика туберкулеза в еру множественной лекарственной устойчивости.	***Dumitru Chesov, Oxana Munteanu, Leonid Onea, Victor Botnaru.*** Imaging diagnosis of respiratory tuberculosis in era of multidrug resistance.	**299**
Constantin Martâniuc, Serghei Pisarenco. Actualităţi în tratamentul hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu bronhopneumopatii obstructive cronice.	***Мартынюк Константин, Писаренко Сергей.*** Актуальные аспекты лечения легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких.	***Constantin Martâniuc, Serghei Pisarenco***. Actual aspects of treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	**305**
Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu. Strategiile tratamentului antibacterian la pacienţii adulţi cu bronşiectazii non fibroză chistică.	***Ботнару Виктор, Мунтяну Оксана, Русу Дойна.*** Стратегии антибактериальной терапии у взрослых пациентов с бронхоэктазами.	***Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu.*** Antibiotic treatment strategies in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis.	**309**
Inna Vengher, Vlada-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lupaşco, Gheorghe Harea, Elena Chirvas, Svetlana Ţurcan, Natalia Taran, Tatiana Ghelimici, Anatol Gribinciuc. Particularităţile metabolismului serotoninei în bolile cronice hepatice.	***Венгер Инна, Думбрава Влада-Татиана, Лупашку Юлиана, Харя Георгий, Кирвас Елена, Цуркан Светлана, Таран Наталья, Гелимич Татьяна, Грибинчюк Анатолий.*** Особенности обмена серотонина при хронических заболеваниях печени.	***Inna Vengher, Vlada-Tatiana Dumbrava, Iulianna Lupaşco, Gheorghe Harea, Elena Chirvas, Svetlana Ţurcan, Natalia Taran, Tatiana Ghelimici, Anatol Gribinciuc.*** Peculiarities of serotonin metabolism in chronic liver diseases.	**314**
Olga Cernețchi, Irina Sagaidac, Cătălin Cauș. Rolul factorilor vasculari în complicațiile sarcinii determinate de patologia placentară.	***Чернецки Ольга, Сагайдак Ирина, Кауш Кэтэлин.*** Роль сосудистых факторов при осложнениях беременности связанных с патологией плаценты.	***Olga Cernețchi, Irina Sagaidac Cătălin Cauș.*** Role of vascular factors in pregnancy complications caused by placental pathology.	**318**
Victoria Voloceai-Grejdian. Probleme actuale clinice şi paraclinice a gravidelor cu sindromul ovarian polichistic.	***Волочяй-Греждян Виктория.*** Актуальные клинические проблемы пациентов с синдромом поликистозных яичников.	***Victoria Voloceai-Grejdian.*** Recent clinical problems of patients with polycystic ovary syndrome.	**322**

Elena Paladi, Mariana Sprincean, Ludmila Eţco. Manifestări epileptice în erori înnăscute de metabolism la copii.	***Палади Елена, Спринчян Мариана, Ецко Людмила.*** Эпилептические проявления при врожденных нарушениях метаболизма у детей.	***Elena Paladi, Mariana Sprincean, Ludmila Eţco.*** Epileptic manifestations in inborn errores of metabolism in children.	**325**
Ion Dumbrăveanu. Impactul vârstei şi a unor maladii asupra funcţiei erectile la pacientul adult.	***Думбрэвяну Ион.*** Влияние возраста и некоторых заболеваний на эректильную функцию у взрослых пациентов.	***Ion Dumbrăveanu***. The impact of age and disease on erectile function in adult patients.	**329**
Mariana Zavtoni. Siguranţa aplicării pesticidelor – cerinţă dictată de sănătatea populaţiei.	***Завтони Мариана.*** Проблема влияния пестицидов на здоровье человека.	***Mariana Zavtoni.*** Problem of the influence on human healtf of pesticides.	**333**
Victor Ghicavîi, Nicolae Bacinschi, Lilia Podgurschi, Nashif Helal. Inhibitorii pompei protonice – realizări, probleme şi perspective prin prisma farmacologiei clinice.	***Гикавый Виктор, Бачински Николай, Подгурски Лилия, Хелал Нашиф.*** Ингибиторы протонной помпы – достижения, проблемы и перспективы с точки зрения клинической фармакологии.	***Victor Ghicavîi, Nicolae Bacinschi, Lilia Podgurschi, Nashif Helal.*** Proton pump inhibitors – achievements, problems and prospects in terms of clinical pharmacology.	**337**
Sergiu Matcovschi, Tatiana Dumitraş, Irina Cesac, Ana Ursu, Margarita Covalschi, Daniela Ciobanu. Preparatele antibacteriene noi în tratamentul pneumoniilor.	***Матковски Сергей, Думитраш Татьяна, Чесак Ирина, Урсу Анна, Ковалски Маргарита, Чобану Даниэла.*** Новые антибактериальные препараты в лечении пневмоний.	***Sergiu Matcovschi, Tatiana Dumitraş, Irina Cesac, Ana Ursu, Margarita Covalschi, Daniela Ciobanu.*** New antibacterial drugs in the treatment of pneumonias.	**342**
Lilia Rotaru. Distonia Levodopa sensibilă. Substrat şi manifestare.	***Ротару Лилия.*** Леводопа зависимая дистония. Основы и проявления.	***Lilia Rotaru***. Levodopa responsive dystonia. Substrate and manifestations.	**345**
Liliana Groppa, Lorina Vudu, Iuliana Radu. Tiroida şi hipotiroidia primară.	***Гроппа Лилияна, Вуду Лорина, Раду Юлияна.*** Щитовидная железа и первичный гипотиреоз.	***Liliana Groppa, Lorina Vudu, Iuliana Radu***. Thyroid and primary hypothyroidism.	**351**
Eugen Melnic, Ecaterina Foca. Profilul imunohistichimic al adenoamelor hipofizare. Certitudini şi controverse.	***Мелник Евгений, Фока Екатерина.*** Иммуногистохимический профиль аденомы гипофиза. Достоверность и дискуссии.	***Eugen Melnic, Ecaterina Foca***. Immunohistochemical profile of pituitary adenomas. Assurances and disputes.	**356**
Ludmila Furtună, Anatol Taran, Viorel Nacu. Metodele de apreciere a caracteristicelor cicatricelor.	***Фуртунэ Людмила, Таран Анатолий, Наку Виорел.*** Метод определения оценки послеожоговых рубцов.	***Ludmila Furtună, Anatol Taran, Viorel Nacu.*** Methods of scar evaluation.	**360**
CAZURI CLINICE	**КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**	**CASE REPORTS**	
Oxana Munteanu, Leonid Onea, Victor Botnaru. Bronhia traheală – cauză rară de bronşiectazii.	***Мунтяну Оксана, Оня Леонид, Ботнару Виктор.*** Трахеальный бронх – редкая причина бронхоэктазов.	***Oxana Munteanu, Leonid Onea, Victor Botnaru***. Tracheal bronchus – a rare cause of bronchiectasis.	**366**

Ala Paduca, Cornelia Ceban. Strabismul adultului – particularităţi şi provocări.	***Падука Алла, Чебан Корнелия.*** Косоглазие у взрослых – особенности и проблемы.	***Ala Paduca, Cornelia Ceban***. Adult strabismus – features and challenges. **368**
Tatiana Rusu. Biopsia percutanată în diagnosticul diferenţiat al coloanei vertebrale.	***Русу Татьяна.*** Чрескожная биопсия в дифференциальной диагностике позвоночника.	***Tatiana Rusu***. Percutaneous biopsy in the differential diagnosis of the spine. **371**
Tatiana Rusu. Limfom Non-Hodgkin primar la nivelul coloanei vertebrale.	***Русу Татьяна.*** Первичная Non-Hodgkin лимфома позвоночника.	***Tatiana Rusu***. Primary Non-Hodgking lymphoma of spine. **376**
Tatiana Rusu. Vertebroplastia percutanată în tumorile litice ale coloanei vertebrale.	***Русу Татьяна.*** Чрескожная вертебропластика у больных с опухолями позвоночника.	***Tatiana Rusu***. Percutaneous vertebroplasty in patients with spinal tumors. **380**

MATERIAL DIDACTIC	**ДИДАКТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ**	**DIDACTIC MATERIAL**

Leonid Margine, Vladislav Badan, Dorin Spânu, Natalia Cujba, Silvia Malachi. Eşantionarea aleatorie simplă: sensul matematic al formulei de calcul al volumului eşantionului reprezentativ.	***Маржине Леонид, Бадан Владислав, Спыну Дорин, Кужба Наталья, Малаки Силвия.*** Простая случайная выборка: математический смысл расчета размера формулы репрезентативной выборки.	***Leonid Margine, Vladislav Badan, Dorin Spânu, Natalia Cujba, Silvia Malachi***. Simple random sampling: the mathematical meaning of the representative sample size calculation formula. **386**
Ion Ţîbîrnă, Vasile Andreev, Ghenadie Bezu. Evaluare expertă de determinare a gradului de posibilităţi şi capacitate de muncă limitate în insuficienţa cardiacă.	***Цыбырнэ Ион, Андреев Василий, Безу Генадий.*** Экспертная оценка определения степени ограничения возможностей и трудоспособности при сердечной недостаточности.	***Ion Ţîbîrnă, Vasile Andreev, Ghenadie Bezu.*** Expert assessment of Determining Limited Potentialities and Working capacity degree in Cardiac Insufficiency. **390**
Rezumat al lucrării publicate ***Constantin Iavorschi, Valentuna Bolotnicov, Ana Moscovciuc, Elena Tudor, Ana Ciobanu, Albina Brumaru, Nina Ioniţa.*** Evaluarea analitică a incidenţei tuberculozei şi a altor boli ale aparatului respirator şi realizarea strategiei *PAL* în Republica Moldova.	***Яворский Константин, Болотникова Валентина, Московчук Анна, Тудор Елена, Чобану Анна, Брумару Албина, Иоица Нина.*** Аналитическая оценка заболеваемости туберкулезом и другими болезнями органов дыхания и реализация стратегии *PAL* в Республике Молдова.	***Constantin Iavorschi, Valentuna Bolotnicov, Ana Moscovciuc, Elena Tudor, Ana Ciobanu, Albina Brumaru, Nina Ioniţa.*** Analitical assessment of the incidence of tuberculosis and other respiratory diseases and *PAL* strategy implementation in Moldova. **397**

CHIRIL DRAGANIUC – VIAŢA ŞI ACTIVITATEA



Este unul dintre specialiştii notorii care a reuşit să realizeze extrem de multe lucruri pentru medicină, în general, şi, în special pentru ftiziologie. Faptul că Institutul de Ftiziopneumologie îi perpetuează numele în dăinuire, este o dovadă elocventă a aprecierii meritelor sale aduse pe altarul culturii medicale. A fost un adevărat luptător în combaterea tuberculozei.

Chiril Draganiuc s-a născut la 27 aprilie 1931, în s. Podoima, r-nul Camenca. Anii copilăriei sale au coincis cu perioada celui de-al doilea război mondial, fiind nevoit să lucreze în gospodăria agricolă colectivă din satul natal, deoarece forţele de muncă erau insuficiente. Pentru activitatea conştiincioasă, de către Sovietul Suprem al URSS, a fost distins cu medalia „Pentru vitejie în muncă în anii Marelui Război pentru Apărarea Patriei 1941-1945”.

După absolvirea şcolii medii, urmează studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chişinău, pe care îl absolveşte cu succes în anul 1956.

Cariera de medic o începe în spitalul de circumscripţie din s. Sculeni, r-nul Făleşti, în funcţie de ftiziolog, ulterior medic-şef al acestui spital. În anul 1958, Chiril Draganiuc este numit în funcţia de medic-şef al Sanatoriului Republican de Tuberculoză din s. Vorniceni, raionul Călăraşi, ulterior raionul Străşeni. A contribuit extrem de mult la combaterea tuberculozei atât în Moldova, cât şi în fosta Uniune Sovietică. Analizând situaţia reală cu privire la răspândirea tuberculozei în republică şi posedând calităţi organizatorice înalte, a reuşit să consolideze colectivul de medici de la Sanatoriu, mobilizând şi direcţionând forţele acestuia spre ameliorarea situaţiei ftiziologice a populaţiei.

Pe parcursul a doar câţiva ani a reuşit să reorganizeze radical structura Sanatoriului de la Vorniceni, creând laboratoare clinice moderne: *biochimic, bacteriologic, de diagnostic funcţional şi radionuclid, de preparare a mediilor nutritive*.

Datorită măsurilor întreprinse, au fost implementate în practică noi metode de tratament ale tuberculozei, au fost iniţiate şi realizate cercetări ştiinţifice în domeniul ftiziopneumologiei. Au fost consolidate relaţiile colectivului cu savanţii din cadrul instituţiilor de cercetări ştiinţifice de profil din oraşele Moscova, Sankt Petersburg, Kiev, Minsk. Sanatoriul Republican de Tuberculză din Vorniceni s-a transformat într-o instituţie clinică solidă, sarcinile sale extinzânduse esenţial, obiectivul principal fiind tratamentul şi însănătoşirea completă a bolnavilor, asigurarea recuperării lor din perspective medicală şi socială.

Clinica din Vorniceni a devenit o şcoală a experienţei înaintate, recunoscută nu numai în Moldova, dar şi peste hotarele ei. Aici erau organizate conferinţe şi seminare ştiinţifice cu participarea specialiştilor cu renume din fosta Uniune Sovietică, erau efectuate verificările clinice ale multor preparate antituberculoase noi (rifampicina, etambutolul), erau elaborate metode de tratament ale tuberculozei cu formă complicată

din cauza asocierii concomitente cu diverse maladii, au fost elaborate medii nutritive noi (Finn 1 şi Finn 2) pentru cultivarea micobacteriilor de tuberculoză, unul dintre care a fost recunoscut în multe laboratoare bacteriologice de profil din fosta Uniune Sovietică. Atmosfera creatoare, care domina în sanatoriu în acei ani, a favorizat atragerea în activitatea ştiinţifică a majorităţii medicilor clinicii. În baza sintetizării rezultatelor, aplicării metodelor noi de diagnostic şi de tratament, în clinica respectivă s-au perfectat şi susţinut 10 teze de doctor şi 2 teze de doctor habilitat în medicină. Aşa ceva nu se mai întâmplase niciunde, o clinică amplasată în condiţii rurale să dea o producţie ştiinţifică de asemenea proporţii.

Concomitent erau întreprinse măsuri în scopul extinderii şi consolidării bazei materiale a clinicii – au fost construite un impunător bloc curativ, edificii noi pentru serviciile adiacente, blocuri moderne cu cinci nivele de locuit pentru colaboratori. Deşi, era preocupat de activitatea administrativă şi ştiinţifică, Chiril Draganiuc, în perioada vorniceană şi după, a rămas un medic remarcabil, un ftiziochirurg excelent.

În anul 1972 Chiril Draganiuc a fost desemnat în funcţia de director al Institutului de Cercetări Ştiinţifice în Tuberculoză. Datorită eforturilor sale, în anii 1972-1974, în republică au fost organizate: *aprovizionarea centralizată a instituţiilor antituberculoase cu medii nutritive pentru cultivarea micobacteriilor de tuberculoză şi aprecierea sensibilităţii lor la medicamente; controlul centralizat al calităţii tratamentului formelor distructive de tuberculoză pulmonară; implementarea metodei contemporane de efectuare a probelor tuberculinice; perfecţionarea organizării, evidenţei şi păstrării rezultatelor controlului prin radiofotografie a populaţiei republicii.*

Talentul de excelent organizator al lui Chiril Draganiuc s-a manifestat cu precădere în anii aflării sale în funcţia de ministru al Sănătăţii din RSS Moldovenească (1974-1990). În această perioadă a fost finisată construcţia Spitalului Clinic Republican; au fost construite la Chişinău Spitalul municipal nr. 3 şi Spitalul de urgenţă, clădirile Institutului Oncologic, blocul din str. C. Vârnav al Institutului de Cercetări Ştiinţifice în Tuberculoză, spitalul Cancelariei Consiliului de Miniştri, Centrul Republican de Diagnosticare Medicală etc.

Graţie contribuţiei sale au fost construite spitale în oraşele Tiraspol, Bălţi şi în alte oraşe ale Moldovei, zeci de ambulatorii medicale săteşti, policlinici raionale în diferite regiuni ale republicii; a fost continuată construcţia Blocului de laboratoare în Clinica din Vorniceni.

Din anul 1977 sub conducerea d-lui Chiril Draganiuc a început să se dezvolte sistemul de asistenţă medicală specializată. În Spitalul Clinic Municipal nr. 3 din or. Chişinău, de exemplu, au fost organizate secţii terapeutice de profil: cardiologică, gastrologică, endocrinologică ş.a.

În policlinicile recent construite din oraşele Chişinău, Tiraspol, Bălţi, Bender au fost deschise cabinete cu aceeaşi destinaţie. În republică au apărut primele Cabinete de Diagnostic Ultrasonografic, au fost create laboratoare de medicină nucleară în oraşele Bălţi, Bender, Tiraspol, Edineţ, Cahul. Ca urmare, s-au îmbunătăţit toţi indicii de bază, care permiteau să fie apreciată calitatea serviciilor prestate în sistemul ocrotirii sănătăţii.

Astfel, a scăzut nivelul mortalităţii generale şi infantile, incidenţa tuberculozei. În permanenţă creştea nivelul calităţii evidenţei de dispensar a diferitelor categorii de bolnavi. S-a majorat considerabil procentul vindecării tuberculozei pulmonare a, mai cu seamă a formelor cu distrucţie.

Sistematic erau întreprinse activităţi de perfecţionare a calificării profesionale a medicilor. Mulţi dintre ei, perfecţionându-şi cunoştinţele prin ordinatură şi aspirantură în clinicile din or. Moscova, Sankt Petersburg, Kiev, Minsk ş.a., au devenit specialişti în noile domenii ale ştiinţei medicale. Sistematic se organizau congrese şi conferinţe la nivel republican, cu participarea savanţilor renumiţi, seminare pentru implementarea noilor metode de diagnostic şi tratament cu antrenarea în procesul didactic a specialiştilor de la Universitatea de Stat de Medicină din Chişinău şi a celor mai calificaţi medici.

Faptul că serviciul ocrotirii sănătăţii din republică era prestat la un nivel înalt îl confirmă şi desfăşurarea în R. Moldova a prelegerilor speciale ale Cursurilor Internaţionale ale Agenţiei Internaţionale pentru Energia Atomică – în colaborare cu OMS, în anii 1981 şi 1985, a lucrărilor Congreselor Unionale ale Ftiziologilor (1979) şi Cardiologilor (anul 1989) etc.

În anul 1990 Chiril Draganiuc este numit în funcţia de director al Centrului Republican de Diagnosticare Medicală, unde a activat până în ultima zi a vieţii sale. Graţie activităţii d-lui, Centrul a fost echipat cu cel mai performant echipament şi instrumentar diagnostic pentru acele timpuri, care permitea efectuarea diverselor examinări biochimice, endoscopice, histologice, imunologice, radionuclide şi a unei game largi de investigaţii imagistice.

Chiril Draganiuc era dotat cu preţioasa calitate de a recepţiona ideile noi din domeniul medicinii şi de a le implementa operativ în practica medicală cotidiană. Pe parcursul întregii activităţi profesionale a impulsionat activ lucrările de cercetare ştiinţifică

în domeniul ftiziopneumologiei, el însuşi fiind un generator de idei în acest domeniu, a dezvoltat serviciul ftiziopneumologic, a organizat noi ramuri şi servicii medicale. Rezultatele activităţii sale ştiinţifice s-au materializat în teza de doctor (anul 1969) şi de doctor habilitat în medicină (anul 1979) şi-au găsit reflectare într-o monografie şi în 69 de articole ştiinţifice.

Activitatea sa profesională, organizatorică şi ştiinţifică, succesele pe tărâmul sănătăţii publice au fost înalt apreciate: este cavaler al ordinului „Lenin", ordinului „Drapelul Roşu de Muncă", medaliei „Pentru vitejie in muncă", al titlurilor „Erou al Muncii Socialiste" şi „Medic emerit" etc.

Chiril Draganiuc a fost o personalitate distinctă, un medic practic excelent, un savant, organizator excepţional, corect şi principial, totodată, foarte receptiv, binevoitor şi modest, i-au fost caracteristice aşa calităţi morale, precum conştiinciozitatea şi cumsecădenia.

Trecerea în nefiinţă, în data de 4 iunie 2004, a d-lui Chiril Draganiuc a constituit o pierdere irecuperabilă pentru colegi, elevi, prieteni, membrii familiei lui, pentru comunitatea medicală a republicii.

Elena Tudor
dr. în ştiinţe medicale, conf. cercetător
Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc"

STUDII ŞI SINTEZE

POTENŢIAL EPIDEMIOLOGIC REGIONAL A TUBERCULOZEI PE MODELUL RAIONULUI NISPORENI ÎN CONTEXTUL INDICILOR GENERALI

**Constantin Iavorschi[1] – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,
Valentina Bolotnicova[1] – dr. în şt. med., conf. cercet., Albina Brumaru[1] – dr. în şt. med.,
Ana Ciobanu[1] – vicedirector, Vera Oleinic[1] – ftiziopneumolog,
Mihaela Manea[1] – şef-secţie, ftiziopneumolog, Nina Ioniţa[2] – ftiziopneumolog,
[1]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,
[2]IMSP Spitalul raional Nisporeni**

Rezumat

În articol este prezentată importanţa şi actualitatea sistemului geoepidemiologic a tuberculozei (TB). **Scopul:** studierea situaţiei epidemiologice a tuberculozei în raionul Nisporeni al Republicii Moldova. **Material şi metode:** analiza indicilor statistici a raioanelor din formele de dare de seamă în comparaţie cu indicii generali republicani. **Rezultate:** situaţia epidemiologică a tuberculozei în raioane este condiţionată de totalitatea factorilor medico-organizatorici, demografici şi social-economici. Potenţialul epidemiologic a TB ca un indice nou integral, care real oglindeşte starea şi procesul epidemiologic ordinar este un instrument de analiză obiectivă şi de informare. **Concluzie:** abordarea sistemică în determinarea rezultatelor monitoringului epidemiologic ne permite să elaborăm măsuri antituberculoase adecvate.

Cuvinte-cheie: potenţialul epidemiologic, tuberculoza, incidenţa, prevalenţa instantanee, mortalitatea, monitoring

Summary. The regional TB epidemiological potentiality on the behalf of Nisporeni district model in the context of the general republican indices

This article shows the importance and up-to-dateness of the tuberculosis (TB) epidemiological system. **Aim:** the study of the tuberculosis epidemiological situation in Nisporeni district of the republic of Moldova. **Material and methods:** the analyses of the statistical indices of the districts from the report forms in comparison with the general republican indices. **Results:** tuberculosis epidemiological situation in the districts is conditioned by the totality of medico-organizational, demographic and socioeconomic factors. The tuberculosis epidemiological potentiality as a new integral index that shows the real regular epidemiological condition and process, is an instrument of objective and informative analysis. **Conclusion:** the systemic approach in the results of the epidemiology monitoring determination allow us to establish adequate anti TB measures.

Key words: epidemiological potentiality, tuberculosis, incidence, prevalence, mortality, monitoring

Резюме. Региональный эпидемиологический потенциал туберкулеза на модели района Ниспорень в контексте общереспубликанских показателей

В статье представлена значимость и актуальность системной и геоэпидемиологии туберкулеза (ТБ). **Цель:** изучение эпидситуации по ТБ в Ниспоренском районе Республики Молдова. **Материал и методы:** анализ районных статистических показателей из отчетно-учетных форм в сравнении с общереспубликанскими. **Результаты:** напряженная эпидобстановка по ТБ в районе обусловлена совокупностью медико-организационных, демографических и социально-экономических факторов. Эпидемиологический потенциал ТБ как новый интегральный показатель, реально отражающий состояние и закономерности эпидемиологического процесса, является объективным и информационным инструментом анализа. **Заключение:** системный подход к оценке результатов эпидемиологического мониторинга позволит разрабатывать адекватные противотуберкулезные мероприятия.

Ключевые слова: эпидемиологический потенциал, туберкулез, заболеваемость, распространенность, смертность, мониторинг

Introducere. În ultimii 5 ani în RM indicatorii epidemiologici de bază sunt în descreştere, iar situaţia epidemiologică prin tuberculoză – cu ameliorare. În pofida acestui fapt Republica Moldova rămâne a fi ţară cu povară majoră în controlul TB, datorită creşterii numărului cazurilor noi de tuberculoză multidrogrezistentă şi asocierii TB/HIV, tuberculoza astăzi rămânând a fi una din principalele cauze de deces printre maladiile infecţioase. Cauzele acestei situaţii nefavorabile sunt diverse şi poartă caracter medical,

social şi economico-politic. Deaceea TB notificată ca maladie socială rămâne una din problemele prioritare de sănătate publică şi necesită intensificarea măsurilor de control al tuberculozei.

Noile direcţii în dezvoltarea ştiinţei în domeniul ftiziologiei – geoepidemiologia şi epidemiologia de sistem oferă posibilităţi noi nu numai în efectuarea controlului şi monitorizării epidemiologice, dar şi a indentifica tendinţele dezvoltării epidemiologice într-un teritoriu concret (raion). În acest caz indicatorii epidemiologici sunt apreciaţi nu numai din punct de vedere medical, dar ţinând cont şi de alţi factori: dezvoltarea socioeconomică a regiunii, eficacitatea activităţii sistemului de sănătate raional, suportul social acordat bolnavilor de TB etc. Situaţia reală demonstrează că este important de depistat condiţiile de apariţie şi dezvoltare a TB.

Necesitatea unei strategii noi în planificarea activităţilor de control al TB după anul 2015 a identificat modificarea criteriilor măsurilor efectuate. În practica ftiziatrică a fost introdus un indicator integral care reflectă totalitatea factorilor, ce influenţează asupra intensificării proceselor epidemiologice numit „Potenţialul epidemiologic prin tuberculoză".

Ţinând cont de importanţa majoră a controlului TB în Republica Moldova, cunoştinţele şi aprecierea geoepidemiologică şi, în particular, al Potenţialului epidemiologic prin TB într-un teritoriu concret, sunt foarte actuale în condiţiile moderne. În acelaşi timp, este important de notat că în majoritatea publicaţiilor naţionale şi internaţionale autorii reflectă situaţia epidemiologica prin TB în ansamblu pe ţară [1,2,3,4,5], şi foarte puţină atenţie se acordă acestei maladii la nivel raional.

Reieşind din cele expuse, a apărut necesitatea aprecierii Potenţialului epidemiologic prin tuberculoză în unul din raioanele zonei de centru al Republicii Moldova.

Scopul: Studierea indicatorilor epidemiologici prin TB în dinamică, în raionul Nisporeni comparativ cu media pe RM pentru perioada a. 2011-2015. Efectuarea analizei complexe a influenţei factorilor de risc asupra situaţiei epidemice prin TB în raion.

Material şi metode: Darea de seamă teritorială nr. 33-săn (anuală) „Privind bolnavii de tuberculoză", darea de seamă Nr. 55-săn „Privind activitatea instituţiei medico-sanitare", formular Nr. 089-1/e, formular Nr.090, datele statistice oficiale din Sistemul Informatic de Monitorizare a Tuberculozei (SIME TB) din Centrul Naţional de Management în Sănătate. S-a utilizat metoda analizei epidemiologice. Au fost analizaţi indicatorii intensivi şi extensivi.

Rezultate şi discuţii: Raionul Nisporeni este o unitate adiministrativ-teritorială a RM în componenţa căruia sunt incluse 39 de localităţi, inclusiv un oraş. Raionul Nisporeni este situat în cadrul podişului Moldovei centrale, iar în partea de vest se mărgineşte cu râul Prut, care constituie drept hotar dintre România şi Republica Moldova. Suprafaţa raionului 629 km^2. Populaţia raionului numără 66 500 populaţie, inclusiv 77,7% populaţia matură (51 710 per.) şi 22,3% copii (14 790 per.) bărbaţi – 49,4% (32 851 per.), femei-50,6% (33 649 per.)

Densitatea populaţiei 105,7 per. la 1 km^2. Rata populaţiei urbane – 18,2%, rata populaţiei rurale – 81,8%.

Conform dărilor de seamă pentru anul 2015 componentul social al Potenţialului epidemiologic prin TB în raion s-au prezentat următorii parametri şi indicatori:

1. populaţia în vârsta aptă de muncă - 42085 per. (63,2%)
2. populaţia mai mare de vârsta aptă de muncă - 9625 per. (14,4%)
3. rata populaţiei angajate -31%
4. rata populaţiei neangajate - 69%
5. rata persoanelor pensionare - 17,6%
6. rata persoanelor cu dizabilitate - 3,86%
7. rata persoanelor social dezavantajate - 13,4%
8. rata populaţiei migrante - 8,7%
9. rata familiilor incomplete - 11,3%
10. valoarea minimului de existenţă - 1900 lei
11. rata populaţiei cu indice al minimului de existentă mai redus ca media pe raion - 61,7%.

Componentul medical al Potenţialului epidemiologic prin TB este constituit din activitatea a 5 instituţii autonome: IMSP CS Nisporeni, IMSP CS Bolduresti, IMSP CS Grozesti, IMSP CS Milesti, IMSP CS Selişte. Analiza resurselor umane şi accesului la servicii medicale denotă completarea insuficientă cu personal medical şi finanţarea insuficientă a măsurilor antituberculoase din contul Consiliului local.

Indicatorii:

1. completarea instituţiilor medico-sanitare cu medici de familie/persoane fizice - 34 din 68 necesar -50%.
2. gradul de asigurare cu medici la 10 mii populaţie -13,8%.
3. gradul de asigurare al populaţiei cu personal medical mediu la 10 mii pop. - 44,9%.
4. numărul populaţiei la un medic – 5 112 per.
5. numărul populaţiei la un personal medical mediu - 2246 per.
6. numărul de medici ftiziopulmonologi la 10 mii populaţie - 0,2%.

Este cunoscut faptul că depistarea precoce a bolnavilor de TB joacă un rol important în ameliorarea situaţiei epidemice, în special, în condiţiile creşterii numărului de cazuri HIV infectaţi şi coinfecţiei HIV/

TB (principala cauză de deces a pacienților cu statut HIV fiind TB). Deaceea, studierea eficacității examenelor profilactice în grupele speciale ale populației pentru depistarea TB rămâne a fi una din problemele prioritare ale sistemului de sănătate raional. Cu toate acestea menționăm că cuprinderea cu controlul profilactic al contingentului decretat în anul 2015 a constituit 95,2%, contacților cu bolnavi de TB – 98,4%, persoanelor din grupele de risc medico-biologice pe TB – 64,7%.

Comparând indicatorii epidemiologici principali (incidența, prevalența) cu media pe RM, în raionul Nisporeni se depistează aceiași tendință de scădere a acestor indicatori în perioada 2011-2015, cu excepția mortalității. Dinamica incidenței, prevalenței și mortalității prin TB pentru ultimii 5 ani (la 100 mii populație) sunt reflectați în tabelul 1.

În urma unei analize mai detaliate a indicatorilor epidemiologici în anul 2015 comparativ cu anul 2014 (tempul creşterii sau reducerii) se conchide că:

1. rezervuarul de infecție tuberculoasă - în creştere.
2. rata bolnavilor cu TB pulmonară primar depistați prin control profilactic s-a redus, iar rata bolnavilor primar depistați prin adresare și postmortem - în creştere.
3. rata bolnavilor cu TB pulmonară și coinfecția HIV/SIDA - în creştere.
4. rata bolnavilor cu MBT+ inclusiv MDR - se menține la același nivel.
5. rata bolnavilor cu TB pulmonară cu distrucție - în descreştere.
6. rata bolnavilor cu TB pulmonară decedați până la un an de supraveghere - în creştere.

Rezultatele obținute denotă prezența indicatorilor epidemiologici diferiți. În acest mod în 3 localități (CS Bolduresti, CS Milești, CS Grozești) incidența este mai mare ca media pe raion, în 2 localități (CS Nisporeni, CS Selişte) este mai mică. Cu toate acestea în 5 localități (OS Găureni, OMF Șendreni, OS Drojdieni, OS Isăicani, OS Bărboieni) cazuri de TB în anul 2015 nu s-au înregistrat.

Analiza detaliată a incidenței și mortalității a demonstrat dependența lor directă de distanță a localităților de la centrul raional.

În condițiile create în fața sistemului de sănătate raională se pune problema aprecierii acțiunilor concrete asupra epidemiologiei TB nu numai conform gradului de distanțiere a localităților rurale de la centrul raional, numărului populației și structura ei socială, dar și acțiunea factorilor ce includ: nivelul de trai, caracterul procesului de muncă, modul de viață, statutul familial.

Monitorizarea incidenței prin TB pulmonară ca unul din indicatorii principali ai situației epidemiologice a fost efectuată de către noi conform datelor estimate pentru anul 2015. Au fost studiate 46 cazuri noi TB pulmonară înregistrate în registru.

S-a stabilit că în structura formelor clinice predomină formele infiltrative TB pulmonară atât la bărbați cât și la femei. Procesele specifice cu destrucția țesutului pulmonar alcătuiesc 26,1%, cu eliminare de bacili (după microscopie) - 65,2%.

În analiza structurii sociale a bolnavilor de TB arată că mai des se îmbolnăvesc bărbații, persoane în vârstă aptă de muncă, cu venituri mici, social - dezavantajați, cu factori nocivi: abuz de alcool, fumat, deținuți. Maladiile concomitente, care măresc riscul de îmbolnăvire și evoluția lor nefavorabilă s-au înregistrat la 50% din bolnavi.

O importanță majoră constituie depistarea precoce și tratamentul bolnavilor cu TB. Conform datelor statistice numai 39,1% din bolnavi au fost depistați în timpul examenelor profilactice, în 58,7% TB a fost diagnosticată la adresare cu acuze, iar la un bolnav diagnosticul a fost stabilit postmortem (2,2%).

S-a stabilit că statutul social, ocupația, capacitatea de muncă, vârsta pensionară, deasemenea, influențează asupra compleanței la tratament, la neîntreruperea

Tabelul 1

Datele epidemiologice pe tuberculoză

Nr.	Denumirea	Anii				
		2011	2012	2013	2014	2015
	Incidența caz nou de TB, total					
1.	Raionul Nisporeni	94,5	75,0	83,1	78,6	87,6
2.	Republica Moldova	94,0	93,2	88,5	80,2	70,1
	Prevalența instantanee (contingent)					
1.	Raionul Nisporeni	132,9	126,0	107,3	93,7	107,6
2.	Republica Moldova	151,2	143,0	132,8	118,8	105,1
	Mortalitatea prin TB, toate formele					
1.	Raionul Nisporeni	7,5	3,0	3,0	9,1	12,1
2.	Republica Moldova	16,1	14,4	11,1	12,5	10,0

administrării preparatelor antituberculoase şi, în final, asupra eficacităţii tratamentului.

Concluzii: În raionul Nisporeni situaţia epidemiologică prin TB se caracterizează privind parametri diverşi de dezvoltare a procesului epidemiologic. Necătând la ameliorarea situaţiei epidemiologice prin TB în perioada aa. 2011-2014 se păstrează structura nefavorabilă printre formele clinice cu prezenţa destrucţiei în parenchimul pulmonar şi eliminare de bacterii, deasemenea, variază indicatorul mortalităţii.

S-a demonstrat, că asupra epidemiologiei TB acţionează factorii de risc sociali, medico-biologici, ecologici, în special, în localităţile rurale factorii sociali sunt mai evidenţiaţi decât în oraş. Particularităţile epidemiologice TB depistate argumentează necesitatea activităţii organizator-metodice suplimentare în scopul optimizării asistenţei antituberculoase populaţiei. Ori utilizarea abordării sistemice a situaţiei epidemiologice TB regionale deschid noi posibilităţi de recepţionare şi confirmare a deciziilor administrative.

Bibliografie

1. Huitric E., Kodmon C., Hollo V. et al., *Epidemiologic trend analysis: tool for monitoring tuberculosis, elimitation in low – incidence setting*. The International Jornal of Tuberculosis and Lung Disease., 2010, vol. 14, no. 11, suppl.2, s. 82.

2. Soltan V., Nalivaico N., Iavorschi C., Sain D. et al. *Situaţia epidemiologică a tuberculozei şi sarcinile serviciului de ftiziopneumologie în realizarea Programului Naţional de control şi profilaxie al tuberculozei în Republica Moldova.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. Chişinău, 2011, nr. 4 (32), p.10 -15.

3. Гиреев Т.Г., Асхабова Л.М., Гусейнов Г.К. *Эпидемиология туберкулеза в Республике Дагестан.* Туберкулез и болезни легких, 2015, № 7, с.31-32.

4. Сироджинова У.Ю., Бобоходжаев О.И., Дусматова Э.Ш. и др. *Анализ ситуации по туберкулезу в Республике Таджикистан.* Туберкулез и болезни легких, 2015, № 2, с.39-44.

5. Чуканова В.П., Валиев Р.Ш., Гергерт В.Я., и др. *Популяционно-эпидемиологическое исследование туберкулеза легких в ряде сельских районов Татарстана.* Туберкулез и болезни легких, 2008, № 10, с.35-39.

ASPECTE ISTORICE ŞI DE MANAGEMENT AL SERVICIULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA ANII 1960-1990

Gheorghe Ţîbîrnă – dr. hab. în şt. med., prof. univ., academician, Iraida Iacovleva – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Vasile Jovmir – prof. cercet., Valentina Stratan – prof. cercet., Ion Mereuţă – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Veronica Ciobanu – dr. în şt. med., IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

Serviciul Oncologic în Republica Moldova a început să se dezvolte din anul 1945 după Hotărârea Guvernului fostei URSS despre organizarea asistenţei oncologice pentru populaţie. S-a propus să fie organizate dispensare oncologice de 4 categorii: I - 80 paturi, II - 50 paturi, III - 30 paturi, IV - 25 paturi. În octombrie 1960 a fost organizat Institutul de cercetări ştiinţifice în domeniul oncologiei sub conducerea lui G. B. Honelidze. Activitatea ştiinţifică a căpătat amploare din momentul venirii în funcţie de director-adjunct în problemele ştiinţei a prof. Iacovleva I. A. O direcţie nouă în serviciul oncologic a fost organizarea secţiei „Chirurgia tumorilor capului şi gâtului" sub conducerea academicianului Gheorghe Ţîbîrnă (1977). Un aport serios în organizarea asistenţei oncologice în anii '70 au adus ministrul sănătăţii din acea perioadă N. A. Testemiţanu şi rectorul Institutului de Medicină V. C. Anestiadi, L. Cobîleanschi. Activitatea colectivului pe parcursul a mai mult de 50 ani a adus la stabilizarea indicilor mortalităţii şi morbidităţii prin cancer în Republica Moldova. Reforma serviciului oncologic şi a Institutului Oncologic continuă.

Cuvinte-cheie: serviciul oncologic, Institutul Oncologic

Summary. Management and historical aspects of Oncologic Service of the Republic of Moldova in 1960 – 1990

The Development of Oncologic Service was began from 1945 after Government Decision by URSS about oncologic assistant organization of population. It was purposed to be organized oncologic dispensary in 4 categories: 1 – 80 of beds, II – 50 of beds, III – 30 of beds, IV – 25 of beds. In October of 1960 it was organized the Institute of scientific researches in oncologic field lead by G.B. Honelidze. Scientific activity has gained a scope in moment of coming in function of director assistant in scientific issue by prof. I.A. Iacovleva. A new direction in oncologic service was organized "Surgical department of head and neck tumors" lead by academician Gh. Tibirna (1977). A serious contribution in oncologic assistant organization in 1970 was brought by Health Minister from that period N.A. Testemitanu and rector of Institute of Medicine V.C. Anestiadi, L. Cobileanschi. The staff activity in period of more than 50 years long has brought a

[1] * Acest material e dedicat fostului director al Institutului Oncologie Ghivi Honelidze.

stabilization of mortality and morbidity index by the cancer in the Republic of Moldova. The oncologic service reform and Oncologic Institute is still continue.

Key words: oncologic service, Oncologic Institute

Резюме. Кратко об истории развития онкологической службы в Республике Молдова в период 1960 – 1990 г.

Онкологическая служба в Р. Молдова начала своё развитие с 1945 г. После постановления Совета Министров СССР об организации онкологической помощи населению. Было предложено организовать онкологические диспансеры 4-х категорий: - на 80 коек; - на 50 коек; - на 30 коек; - на 25 коек. В октябре1960 г. был организован Научно-исследовательский Институт Онкологии под руководством директора Г.Б. Хонелидзе. Научная деятельность института начала бурно развиваться с назначения на должность заместителя директора по научным вопросам проф. И.А. Яковлевой. В 1977 г. Впервые в Молдове было организовано новое отделение опухолей головы и шеи под руководством д.м.н. Г.А. Цыбырнэ, который возглавляет его до настоящего времени. Огромный вклад в дело развития онкологической помощи в 70-е годы внесли министр здравоохранения того времени проф. Н.А. Тестемицану, ректоры КГМИ проф. В.К. Анестиади, Л. Кобылянский. Общими усилиями коллектив онкологического института Р. Молдова за 50 лет своего существования сумел добиться стабилизации показателей заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний. В настоящее время реформы с целью дальнейшего развития онкологической помощи в Р. Молдова продолжаются.

Ключевые слова: онкологическая служба, Институт Онкологии

Serviciul Oncologic în Republica Moldova a început să se dezvolte din anul 1945 după Hotărârea Guvernului fostei URSS despre organizarea asistenţei oncologice pentru populaţie.

Hotărârea în cauză prevedea organizarea unei reţele de instituţii oncologice: dispensare, secţii, cabinete, puncte medicale specializate.

S-a propus să fie organizate dispensare oncologice de 4 categorii: I - 80 paturi, II - 50 paturi, III - 30 paturi, IV - 25 paturi.

Aceste dispensare urmau să efectueze examene profilactice în masă a bărbaţilor peste 35 de ani şi a femeilor peste 30 de ani pentru a depista stările precanceroase şi neoplaziile, a le lua la evidenţă şi a stabili unde urmează să fie trataţi aceşti pacienţi.

În fişa medicală a fost introdusă o pagină specială pentru a nota rezultatele examenului profilactic efectuat de diverşi specialişti (ORL, stomatologi, ginecologi, terapeuţi, chirurgi etc.).

Examenele profilactice se efectuau şi la unităţile de producţie, uzine, fabrici, colhozuri, sovhozuri etc. Pe prim plan se aflau întreprinderile cu risc crescut



Dispensarul Oncologic Republican de pe strada Pirogov, 1955

(factori cancerigeni). Exista o formă unică de statistică. Procesul clinico-diagnostic ulterior era asigurat de către clinicile şi spitalele de profil general.

Pe lângă Ministerul Sănătăţii de atunci al RSS Moldoveneşti a fost creat un comitet de combatere a cancerului sub conducerea şefului de catedră de chirurgie prof. Rubaşov S. M.



prof. Rubaşov S. M.

Pe lângă clinica de chirurgie (spitalul orăşenesc nr. 4) a fost organizat un staţionar de 20 de paturi condus de Goldştein E. L., care deţinea şi funcţia de oncolog principal al oraşului Chişinău. În această secţie se efectuau operaţii de tip Vanah, Diffenbach, mastectomie, evidări de ganglioni limfatici.

Către anii ’50 s-a format dispensarul de pe strada Pirogov.

Aici s-a organizat un bloc operator staţionar de 80 de paturi, secţie metodică, registratura şi 2 cabinete de ambulator, două cabinete de Roentgenterapie, un laborator morfopatologic.

Astfel, în republica noastră au început să fie introduse principiile şi metodele de tratament actuale la acea vreme. Medic-şef al acestui dispensar a fost numit Sorocean I. C. Serviciul morfopatologic era condus de N. P. Grigorieva, cabinetul de Roentgenterapie – dl Notman C. A., după care a urmat Novicov N. V.

Secţia de ginecologie era condusă de Talda V. C., Cabinetul metodic – Pinskii L. H., în calitate de soră-şefă a lucrat Leibovici B. L., care făcuse 3 ani de facultate la Institutul de Medicină din Iaşi. Acest om a



Ipatie Sorocean

fost o personalitate de excepţie care a contribuit mult la organizarea procesului curativ în dispensar, practic era adjunctul neoficial al medicului-şef în lucrul curativ, încă mulţi ani în continuare a educat asistente medicale, ocupându-se de pregătirea lor profesională şi etică.

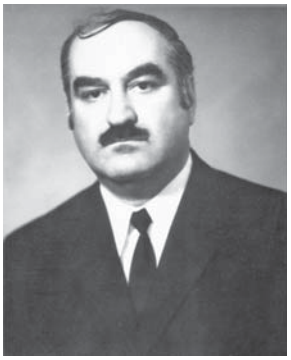
Pe parcurs dispensarul şi-a întărit corpul de specialişti cu noi cadre cum ar fi şefa secţiei de chirurgie Fedotova A.C., discipola lui N.N. Petrov, patriarhul oncologiei sovietice. În acelaşi timp au activat ca specialişti medicii Muhina V. P., Madonova N. M., Şprinţen I. G., Mâslina I. N. ş. a.

În octombrie 1954 conducerea Dispensarului Oncologic Republican a fost preluată de către Honelidze G. B., vicedirector pe ştiinţă şi clinică P. Hohlov, care şi-a făcut studiile în ordinatura clinică la Institutul de Medicină din Chişinău între anii 1949-1952.

În 1956 a fost organizată **I Conferinţă Republicană a Oncologilor** în asociere cu rentghenoradiologii din republică, la care au luat parte oncologi de vază din URSS: Racov A. I., Lazarev, Novicova L. A., Pogoseanţ ş. a.

Permanent se dezvolta baza tehnico-materială a dispensarului.

A fost instalat un aparat cu încărcătură de cobalt radioactiv (unul dintre primii în fosta URSS). A fost pregătită special pentru lucrul cu acest aparat medicul Mâslina I. N.



Honelidze G. B.



Hohlov P.



Mâslina I. N.



N. Testemiţanu



V. Anestiadi



L. Cobaleanschi

În 1957 ca şef de secţie de chirurgie oncologică a fost numit Crivoşeev S. V., care a perfecţionat metodica operaţiilor în cancer rectal.

În 1959 a fost organizată a doua Conferinţă a oncologilor de aceeaşi amploare ca şi prima.

În acest timp în republică a fost organizată o reţea întreagă de instituţii medicale cu profil oncologic: dispensarele oncologice din Soroca şi Bălţi, secţia de oncologie din Tiraspol, cabinete oncologice în Chişinău, Orhei, Bender, Cahul, Râbniţa, cabinete pentru examinare profilactică pe lângă policlinicile raionale şi ambulatoarele rurale.

În fiecare raion activa câte un medic răspunzător de asistenţa oncologică.

La dispensarul din Soroca a activat fructuos doctorul Zisman S. A., care a implementat metodica de electrorezecţie a stomacului, obţinând rezultate frumoase. În acelaşi dispensar medicul Balter S. a introdus mamografia fără contact (în continuare acest medic a activat în Centrul Oncologic din Moscova).

Perioada înainte de organizarea Institutului Oncologic ar putea fi caracterizată prin următoarele realizări:

1. s-a perfecţionat metodica examenelor profilactice cu introducerea pe larg a citodiagnosticului;

2. au fost organizate cabinete speciale de examinare a femeilor pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin;

3. evidenţa maladiilor oncologice;

4. studii epidemiologice iniţiale în colaborare cu Institutul din Leningrad: s-a înregistrat morbiditate înaltă prin cancer de col uterin şi piele şi morbiditate joasă prin cancer gastric.

În octombrie 1960 a fost organizat Institutul de cercetări ştiinţifice în domeniul oncologiei sub conducerea lui G. B. Honelidze.

A început pregătirea cadrelor de medici-oncologi în cadrul Institutului de medicină din Chişinău. Astfel, s-au încadrat specialiştii ca B. B. Chicerman, P. V. Martîniuk, I. F. Zisman, Corlăţan V. V., Cucută B. G., Ravdina H. G., Tâgan V. M., Iamşcicova N. I. ş.a.

Pe lângă Institutul de Medicină din Chişinău a fost organizată internatura şi cursurile de specializare şi perfecţionare în domeniul oncologiei.

Institutul Oncologic a devenit bază pentru instruirea studenţilor şi medicilor specialişti (şef de cursuri, director IO G.B. Honelidze).

Un aport serios în organizarea asistenţei oncologice în anii ’70 au adus ministrul sănătăţii din acea perioadă N. A. Testemiţanu şi rectorul Institutului de Medicină V. C. Anestiadi, L. Cobîleanschi.

Institutul Oncologic a devenit cu adevărat un centru ştiinţific, în care se efectuau cercetări ştiinţifice, se făcea lucrări de doctorat.

S-a implementat în practică lucrul în teritoriu organizat sub formă de brigăzi mobile din specialişti.

Prin examenele efectuate de aceste brigăzi s-a pus baza epidemiologiei cancerului în Republica Moldova, a fost elaborată harta solurilor din republică, s-a constatat cauza incidenţei înalte a cancerului gastric în sudul republicii (magniul din făina de porumb, vinurile seci produse în condiţii casnice) ş. a. cercetări.

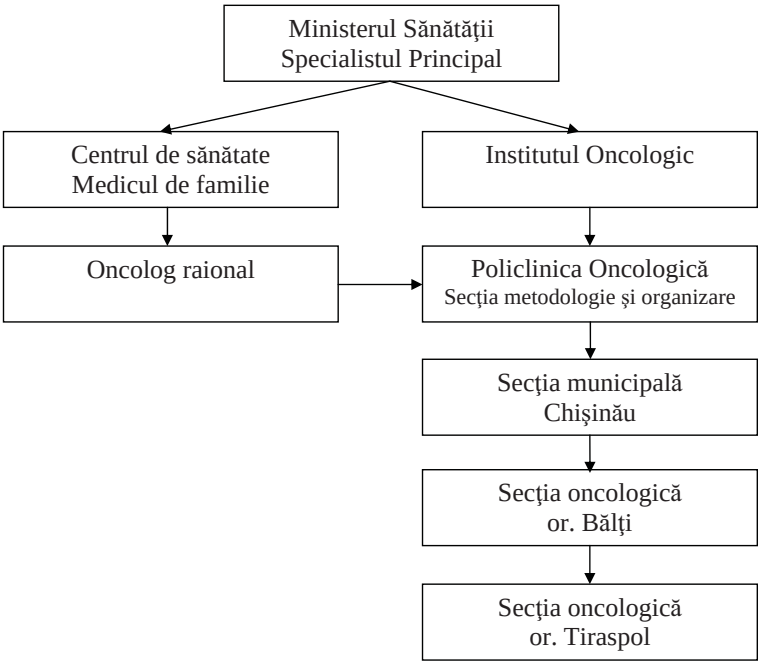
Activitatea ştiinţifică a căpătat amploare din momentul venirii în funcţie de director-adjunct în problemele ştiinţei a prof. Iacovleva I. A.

Cadrele practice şi ştiinţifice s-au întărit cu venirea medicilor Coşciug G. D., Grinberg A. A., Camâşov I. M., Ciuvaşov V. I., Ţurcan A. M., Nicora P. I.

Un eveniment de o mare importanţă a fost încadrarea în activitatea institutului a tinerilor doctori în medicină (oncologie) care şi-au făcut studiile în instituţiile de prestigiu din Moscova, Petersburg, Obninsk, Kiev ş.a.: Bulbuc Gr.A., Monul F. A., Bogdanscaia N., Ţîbîrnă Gh. A., Corcimaru I. T., Ciornîi A. P., Bideac I. V., Moiş I. I., Clim C., ş.a. Aceşti specialişti, în timp, devenind şefi de depărtamente: A. Cernîi, şef Departament de patomorfologie, F. Monul – şef departament de chimioterapie, I. Moiş – toracală.

În 1972 a fost înfiinţată secţia „Chirurgia tumorilor capului şi gâtului” condusă până în prezent de către prof. Gh. Ţîbîrnă.

SCHEMA
Serviciului Oncologic în Republica Moldova



Structural componenţa Serviciului Oncologic din R. Moldova (schema) este alcătuită:

1. Cabinete oncologice cu specialişti oncologi la nivel de raion;
2. Secţii municipale, Chişinău, Bălţi, Tiraspol;
3. Institutul Oncologic.

Conducerea Serviciului Oncologic este efectuată de Ministerul Sănătăţii prin Specialistul principal.

În anul 1991 a fost organizat Centrul de hematologie sub conducerea prof. acad. Corcimaru I. La ziua de azi Institutul Oncologic din Republica Moldova este un centru cu un mare potenţial clinic ştiinţific şi didactic.

În cadrul Institutului activează cca 1600 colaboratori, dintre care 22 doctori habilitaţi, 60 doctori în medicină, 1 membru titular şi un membru corespondent al AŞM.

În componenţa Institutului intră clinica cu 1005 paturi şi policlinica specializată cu aprooape 760 vizite pe zi.

În 1990 a fost dat în exploatare un bloc modern de chirurgie cu secţii chirurgicale specializate ca proctourologie, mamologie, gastrologie, ginecologie, tumori ale capului şi gâtului, oncologie generală cu 20 de săli operaţie, 24 paturi de reanimare, şi secţia de morfopatologie.

Institutul dispune de 3 secţii de chimioterapie, 3 secţii de radioterapie, laboratoare clinice şi diagnostice, secţie de prelucrare a informaţiei etc.

Policlinica Institutului Oncologic desfăşoară activitate amplă diagnostică, curativă de ambulator şi metodică. Un aport deosebit în organizarea şi desfăşurarea activităţii Policlinicii Oncologice din Republica Moldova l-a efectuat primul ei şef, **doctor în medicină A. Grinberg.**

Din momentul înfiinţării Institutului Oncologic până la ziua de azi a crescut cu mult potenţialul ştiinţific al acestei instituţii.

Scopul de bază al ştiinţei oncologice indiferent de caracterul ei fundamental sau aplicativ a fost ela-


Iacovleva I. A.


Monul F. A.


Grinberg A. A.


Bogdanscaia N.



Conferinţa matinală a oncologilor din Republica Moldova, anul 1977



Honelidze G. B. şi Corcimaru I. T. la o discuţie colegială

borarea şi perfecţionarea metodelor de profilaxie, diagnostic şi de tratament al maladiilor canceroase, metodelor de reabiliatare fizică şi psiho-socială a pacienţilor oncologici şi de pronostic.

În cadrul activităţii de combatere a cancerului în institutul nostru s-au realizat şi continuă să fie realizate următoarele cercetări:

- depistarea factorilor genetici implicaţi în cancerul de colon şi a grupurilor de risc familial;
- alcătuirea cancer-registrului;
- stabilirea criteriilor pentru grupul de risc de cancer gastric în baza investigaţiilor endoscopice morfologice (G. Honelidze);
- studierea epidemiologiei neoplaziilor sistemului limfatic şi hematopoietic.

A fost creat un centru clinico-ştiinţific de hematologie, care asigură dispensarizarea pacienţilor, asistenţa diagnostică şi curativă pacienţilor oncologici:

- a fost elaborată o metodă eficientă de examene profilactice în masă mai ales a populaţiei feminine cu testarea citologică în zonele endemice;
- concomitent cu serviciul ftiziologic în republică s-a introdus examenul fluorografic obligatoriu cu scopul depistării cancerului pulmonar;
- s-au studiat factorii şi criteriile de estimare a riscului de cancer mamar în diferite grupuri etnice a populaţiei R. Moldova;
- a fost elaborat Programul republican de depistare precoce a proceselor pretumorale;
- în anul 1998 a fost elaborat Programul Naţional de Combatere a Cancerului, care este în proces de realizare – până în prezent (Gh. Ţîbîrnă, I. Mereuţă, I. Iacovleva, V. Cernat).

În problemele diagnosticului au fost realizate următoarele:

- s-au implementat pe larg metodele de fibrogastroscopie, colonoscopie cu biopsie, care au permis elaborarea criteriilor de diagnostic morfologic precoce al stărilor pretumorale şi cancerele *in situ* al colonului şi stomacului;
- s-a executat un şir de lucrări de cercetare a caracteristicilor proceselor tumorale şi canceroase ale stomacului, uterului, intestinului, ţesutului limfoidal.



Prof. Iacovleva I., doctor în medicină Cucută B.



Prof. A. Cernîi cu discipolii

Au fost elaborate modele de concluzii citologice unificate şi standardizate;

- în baza cercetărilor morfologice, histogenetice, histochimice a precancerului şi cancerului de col uterin a fost elaborată o clasificare morfologică a proceselor respective;

- s-a efectuat un ciclu de investigaţii fundamentale şi s-au obţinut date noi despre histogeneza cancerului de col uterin (displazii) şi a unelor forme de cancer uterin (cancer pavimentos metaplastic) (prof. I. Iacovleva).

E de marcat de dat citire „Galeriei veteranilor" printre care fac parte şi prof. I. Iacovleva, B. Cucută care au contribuit la fortificarea cetăţii oncologice, activând mai mult de 50 de ani, constituind fondul de aur al Institutului Oncologic, demonstrând mereu un inepuizabil patriotism profesional.

S-au elaborat criterii morfologice de diagnostic diferenţiat al displaziilor şi cancerului *in situ* de col uterin. Au fost obţinute date noi, necunoscute până acum despre tulburările procesului de reorganizare a microcontactelor intercelulare în celulele tumorale, despre dereglarea formării membranelor bazale ale aceloraşi celule tumorale (prof. A. Cernîi):

- s-au studiat ultrastructura epiteliului de tranziţie sau joncţional al colului uterin, al canalului anal, al nazofaringelui, ca fiind o zonă de protecţie.

În baza acestui studiu a devenit posibilă determinarea histogenezei tumorale:

- a fost perfecţionată metoda diagnosticului diferenţial al limfoamelor maligne de alte limfadenopatii cu caracter benign;

- au fost elaborate metode de termografie activă şi în asociere cu ecotomografia ce a facilitat diagnosticul diferenţiat al maladiilor glandei mamare (prof. V. Mazurin);

- termografia activă a contribuit la diagnoscul melanoamelor cutanate, tumorilor osoase;

- a fost elaborată metoda de bronhoscopie sub narcoză pentru diagnosticul cancerului pulmonar în condiţii de ambulator, ceea ce a permis reducerea hiperdiagnosticului cancerului pulmonar în 50% cazuri (E. Mălai, I. Moiş, I. Bideac, I. Camîşov);

- au fost alcătuite atlasuri de investigaţie laparoscopică şi roentgenologică de contrast (E. Covali);

- au fost elaborate metodici de depistare a tumorilor nepalpabile ale sânului.

Realizările savanţilor Institutului nostru în ce priveşte tratamentul şi reabilitarea pacienţilor au fost următoarele:

- au fost elaborate tehnici de operaţii lărgite şi combinate în tumori maligne local-avansate ale mucoasei cavităţii bucale, laringelui, glandei tiroide cu recuperare plastică a defectelor prin diverse lambouri regionale (prof. Gh. Ţîbîrnă);



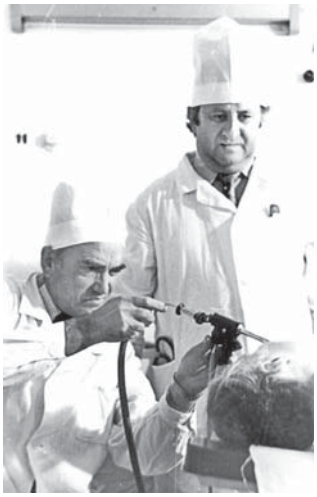
Prof. Mazurin V.



D. Ciobanu, şef de policlinică



Prof. I. Camîşov printre discipoli



E. Mălai şi I. Moiş în timpul bronhoscopiei în condiţii de policlinică



Doctor habilitat în medicină I. Bideac



Prof. Gh. Ţîbîrnă, fondatorul secţiei ,,Tumori cap şi gât" 1977

- s-a efectuat analiza complexă a lambourilor pediculare şi microchirurgicale în recuperarea plastică după operaţiile lărgite în regiunea capului şi gâtului (Gh. Ţîbîrnă, N. Antohii, A. Bejan);

- a fost elaborată metodica criochirurgicală în tumori local avansate cutanate şi ale buzei inferioare, în baza acestor investigaţii au fost elaborate algoritme de modelare, optimizare şi dirijare prin maşina de calcul a proceselor criodestructive în diverse ţesuturi: tumorale în regiunea capului şi gâtului (A. Doruc);

- s-a propus o metodă de hipertermie în asociere cu chirurgia şi radioterapia în tratamentul cancerului de sân (V. Jovmir);

- s-au determinat criteriile patomorfologice pentru acţiunea hipertermiei;

- au fost elaborate metodice de operaţii lărgite şi combinate în cancer de rect cu aplicarea radioterapiei pre- şi postoperatorii (S. Coşciug);

- s-a studiat eficienţa metodei asociate de tratament (chirurgie + criopterapie) în cancer de rect;

- a fost efectuată estimarea clinico-morfologică a terapiei cu progestine sintetice în cancer de corp uterin (L. Potapova);

- au fost elaborate scheme de tratament hormonal al proceselor hiperplazice ale endometrului şi reabilitare medicală (I. Corcimaru);

- s-au studiat particularităţile manifestaţiilor clinico-morfologice în limfogranulomatoză, evoluţia clinică şi rezultatele tratamentului în diverse categorii de vârstă;

- au fost studiate particularităţile evoluţiei clinice ale diverselor variante morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin;

- s-a stabilit dependenţa patomorfozei acestor maladii de localizarea primară a tumorii, au fost prezentate rezultatele imediate şi tardive ale diferitor metode de tratament în funcţie de stadiu şi de tipul histologic al limfoamelor non-Hodgkin; a fost estimat rolul terapiei de susţinere în perioada de remisie în evoluţia de mai departe a maladiilor în stadiile generalizate;



A. Doruc, fondatorul criochirurgiei în oncologie



V. Jovmir, fondatorul hipertermiei în oncologie



L. Potapova, fondatorul operaţiilor organoamenajante în oncoginecologie



Prof. I. Corcimaru, fondatorul hematologiei în R. Moldova



Prof. G. Bulbuc, fondatorul imunologiei şi testării clinice a imunomodulatorului - *bufostimulină*



V. Stratan, fondatorul factorului imuno-genetic în oncologie



Prof. I. Mereuţă, şef de catedră „Oncologie, Hematologie şi Radioterapie”

- a fost elaborat un complex de operaţii recuperative originale în tumori osoase; s-au propus endoproteze de tip nou, cu folosirea metaloconstrucţiilor (A. Ţurcan);

- s-a efectuat un studiu comparativ de influenţă a imunomodulatorilor nespecifici de origine anti- şi neantigenă asupra rezistenţei antitumorale a organismului şi în baza acestor investigaţii a fost propus spre testare clinici imunomodulatorul bufostimulina (G. Bulbuc);

- a fost studiată starea receptorilor şi a verigii efectoare în feed-beak-ul imun la pacienţii oncologici; s-a demonstrat că rezistenţa imună joasă se explică prin insuficienţa componentei efectoare a sistemului imun;

- o serie de lucrări sunt consacrate problemei de reîncadrare profesională a pacienţilor oncologici după tratamente radicale;

- au fost elaborate metode originale şi eficiente de analgezie nemedicamentoasă la pacienţii incurabili (I. Camâşov);

- rezultatele cercetărilor ştiinţifice au fost prezentate la diverse congrese şi conferinţe ştiinţifice atât în ţară, cât şi după hotare, au fost publicate 35 monografii, 15 culegeri de articole, recomandări metodice.

Colaboratorii institutului au obţinut 27 brevete de invenţie;

- la expoziţiile naţionale şi internaţionale lucrările de valoare ale colaboratorilor institutului au fost menţionate cu medalii de bronz şi argint, cu diplome speciale;

- Institutul Oncologic din Moldova pe parcurs a organizat 9 conferinţe oncologice şi 4 congrese. Pe baza clinicii IO activează catedra de Oncologie, Hematologie şi Radioterapie (şef prof. Ion Mereuţă).

Direcţiile ştiinţifice prioritare ale catedrei sunt: diagnosticul precoce, tratamentul şi reabilitarea pacienţilor oncologici din Republica Moldova.

Direcţiile ştiinţifice ale Institutului Oncologic din Republica Moldova *(anii 2001-2003)*

Reieşind din Programul Naţional de Combatere a Cancerului, primit prin Hotărârea Guvernului nr.1269 din 25 decembrie 1998, pentru anii 1998-2003, direcţiile principale ale activităţii ştiinţifice ale Institutului Oncologic sunt axate în profilaxia primară şi secundară a cancerului.

A. Profilaxia primară a cancerului.

1. Tema 020612 **„Evaluarea complexă a factorilor externi de risc oncologic în cancerul tractului aero-digestiv superior şi pulmonar” (executor G. Bulbuc; termenul realizării 1999-2003).** Suma de finanţare: Total - 28,0 mii lei, pe 2001 - 9,8 mii lei.



2. Tema 0206 **„Helicobacterul pyloric ca factor de risc în procesul cancerizării patologiilor gastrice cronice” (executori: G. Coşciug, Ana Donscaia;** termenul realizării: 2001-2003). Suma de finanţare: Total - 208,0 mii lei, pe 2001 - 71,1 mii lei.



3. Tema 0206 **„Fumatul - factor de risc în etiologia cancerului pulmonar, mucoasei cavităţii bucale, laringelui" (executori: Gh.Ţâbârnâ, G. Bulbuc, Gh.Duca, S. Sofronie, A. Cernâi; termenul realizării: 2001-2003).** Suma de finanţare: Total - 168,5 mii lei, pe 2001 - 56,9 mii lei.

B. Profilaxia secundară a cancerului I. Organizarea serviciului oncologic, diagnosticul precoce a cancerului.



1. Tema 0206 **„Utilizarea screeningului citologic, termografic şi endoscopic profilactic în depistarea şi asanarea stărilor precanceroase şi cancerului localizărilor de bază în Republica Moldova" (executor: V. Cernat**; termenul realizării: 2001-2003). Suma de finanţare: Total - 494,5 mii lei; pe 2001 - 134,5 mii lei.



2. Tema 0206 **„Argumentarea ştiinţifică şi elaborarea legii medicale oncologice" (executor: I. Mereuţă; termenul realizării:** 2001-2003). Suma de finanţare: Total - 131,5 mii lei, pe 2001- 44,0 mii lei.

II. Genetica cancerului



Tema 0206 **„Argumentarea genetică, clinico-morfologică şi imuno-fenotipică a cancerului tractului digestiv" (executor: N. Belev;** termenul realizării 1999-2003). Suma de finanţare: Total - 492,2 mii lei, pe anul 2001 112,3 mii lei.

III. Morfologia cancerului



Tema 0206 **„Leziuni tumorale benigne şi maligne cu semne morfologice de infecţie papiloma-virotică" (executori: A. Cernii; S. Doicova;** termenul realizării: 1999-2003). Suma de finanţare: Total - 679,8 mii lei, pe anul 2001-131,7 mii lei.

IV. Tratamentul cancerului



1. Tema 0206 **„Tratamentul stărilor precanceroase şi cancerului incipient al organelor genitale femenine" (executori: D. Sofroni, A.Gudima;** termenul realizării: 1999-2003). Suma de finanţare: Total - 683,9 mii lei, pe anul 2001 112,3 mii lei.



2. Tema 020602 **„Perfecţionarea metodei combinate de tratament a tumorilor regiunii capului şi gâtului cu aplicarea factorilor fizici în scopul îmbunătăţirii procesului de reabilitare a bolnavilor". Tema finisată, (executori: Gh. Ţâbârnă, I. Iacovleva, A. Doruc, C. Clim, V. Darie, A. Clipca;** termen de realizare: 1997-2001). Suma de finanţare: Total - 526,3 mii lei, pe anul 2001 87,6 mii lei.

3. Tema 0206 **„Tratamentul cancerului pulmonar local-avansat" (executori: S. Sofronie, N. Bogdanscaia, L. Dudareva, V. Şutchin, V. Eftodi, I. Bideac, S. Solomatov; termenul realizării:** 2001-2003). Suma de finanţare: Total - 176,5 mii lei, pe 2001 63,1 mii lei.



4. Tema 020605 **„Complicaţiile postoperatorii la bolnavii oncologici (cancer gastric, pulmonar, esofagian, al aparatului locomotor)", (executori: V. Eftodii, V. Cojocaru;** termenul realizării: 1997-2001). Suma de finanţare: Total - 146,6 mii lei, pe anul 2001 27,58 mii lei.



5. Tema 0206 **„Evaluarea modificărilor funcţionale ale vasomotricităţii peritumorale la paciente cu tumori ale aparatului reproductiv" (executor: V. Cojocaru;** termenul realizării: 2001-2003).



6. Tema 0206 **„Tratamentul oportun al cancerului mamar st. II, III, cancerului nazofaringean şi al cancerului de col uterin" (executor: L. Dudareva**; termenul realizării: 1999-2003). Suma de finanţare: Total - 9.283,9 mii lei, pe anul 2001 - 1.586,8 mii lei.





7. Tema 0206 **„Endoprotezarea individuală şi plastia diferitor defecte şi segmente la bolnavii cu tumori ale aparatului locomotor" (executor: A. Ţurcan, I. Dascaliuc.** Termenul realizării 1999-2003). Suma de finanţare: Total - 610,9 mii lei, pe anul 2001 - 95,7 mii lei.





8. Tema 0206 **„Particularităţile clinico-etiopatogenetice şi biologice ale cancerului glandei mamare în Republica Moldova" (executori: N. Godoroja, L. Sofroni;** termenul realizării: 1999 - 2003). Suma de finanţare: Total - 588 mii lei, pe 2001 - 115,8 mii lei.





9. Tema 0206 **„Tratamentul cancerului laringean cu insuficienţă respiratorie" (executori: Gh. Ţîbîrnă, A. Cernîi, V. Darie, A. Doruc, C. Clim;** termenul realizării: 2001 - 2003). Suma de finanţare: Total - 334,2 mii lei, pe 2001-l 04,5 mii lei.

ŞTIINŢA ONCOLOGICĂ

V. Hematologia

1. **„Individualizarea programelor de chimioterapie în diferite variante de leucemii acute". (executori: I. Corcimaru, Iu. Chelea;** termenul realizării: 2001-2003). Suma de finanţare: total – 268,6 mii lei, pe 2001 – 9158 mi lei.



A. Ţîbîrnă

Teme de grant

1. **„Caracterizarea receptorilor hormonali steroizi, apoptozei şi genei P53 în tumorile hormonodependente" (responsabil: Nadejda Godoroja;** termenul realizării: 2001-2003).

2. **„Profilaxia cancerului glandei tiroide" (responsabil: A. Ţîbîrnă).**

Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova*

În Republica Moldova incidenţa cancerului este într-o creştere moderată. Pentru a efectua o analiză mai amplă am studiat indicii incidenţei şi mortalităţii prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada anilor 1980-2015 (tab. 1 şi fig. 1).

Astfel, în anul 1980 incidenţa a constituit 149,0‰, morbiditatea – 95%‰. În anul 2015 aceşti indici au fost de 264,1‰ şi, respectiv, 136,9‰.

Incidenţa prin tumori maligne în Republica Moldova în funcţie de sex (tab. 2) a constituit în 1980 – 159,3‰ la bărbaţi şi 148‰ la femei, ajungând în 2015 la 273,3‰ – bărbaţi şi, respectiv 251,9‰ – femei.

Această creştere a incidenţei se explică prin:

1. Activitatea profilactică în teren efectuată de specialişti-oncologi de la Institutul Oncologic;
2. A crescut incidenţa formelor vizuale de cancer (mamar, piele, rect, tiroidian) şi respectiv a diagnosticului precoce;

Tabelul 1

Incidența și mortalitatea prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada 1980-2015

Anii	Incidența		Mortalitatea	
	c.a.	la 100.000 locuitori	c.a.	la 100.000 locuitori
1980	5860	149,0	3515	95,0
1985	7229	177,4	4467	108,6
1990	7819	179,2	5625	130,8
1995	7314	168,5	5785	133,3
2000	6786	158,5	4546	124,7
2005	7097	166,1	4655	128,2
2010	7852	220,2	5632	158,1
2015	9391	264,1	4867	136,9

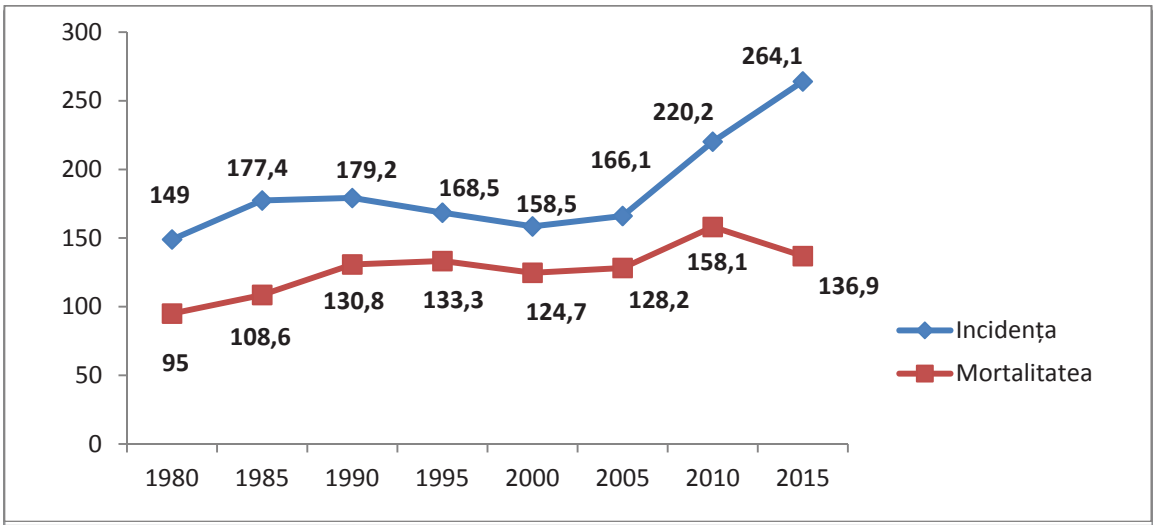


Figura 1. *Incidența și mortalitatea prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada 1980-2015*

3. Creșterea ponderii în Republica Moldova a populației în vârstă;

4. Implementarea în practică a metodelor performante de diagnostic și tratament în oncologie.

Referitor la morbiditatea prin tumori maligne în rândurile populației rurale și urbane, menționăm următoarele: dacă în anul 1980 indicii morbidității la populația urbană a atins cifra de 180,8%ooo atunci în 2015 acest indice a scăzut până la 123,5%ooo.

Pe când morbiditatea în rândurile populației rurale a crescut de la 124,1%ooo în anul 1980 până la 242,4%ooo în anul 2015.

Această situație se explică, în mare măsură, datorită proceselor de migrație a populației rurale și urbane aptă de muncă în străinătate.

Tabelul 2

Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova în perioada 1980-2015 (bărbați, femei)

Anii	Bărbați		Femei	
	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo
1980	2863	159,3	2997	148,9
1990	3977	188,2	3842	155,3
1995	3705	178,2	3609	158,4
2000	3328	162,2	3458	155,0
2005	3543	206,1	3818	204,1
2010	3890	227,1	3962	214,2
2015	4743	273,3	4648	251,9

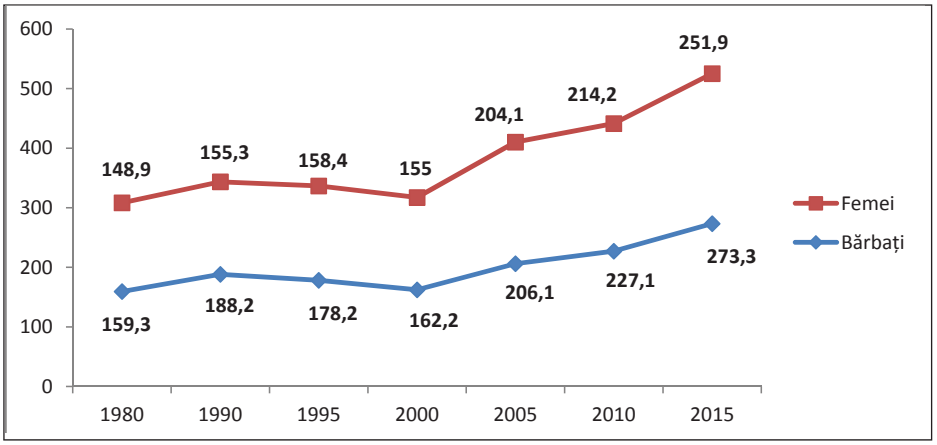


Figura 2. *Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova* în perioada 1980-2015 *(bărbați, femei)*

Tabelul 3

Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova în perioada 1980-2015 (urban/rural)

Anii	Urban	Rural
1980	180,8	124,1
1990	200,0	170,7
1995	188,2	168,5
2000	162,2	155,0
2005	221,3	173,5
2010	279,1	203,6
2015	272,2	242,4

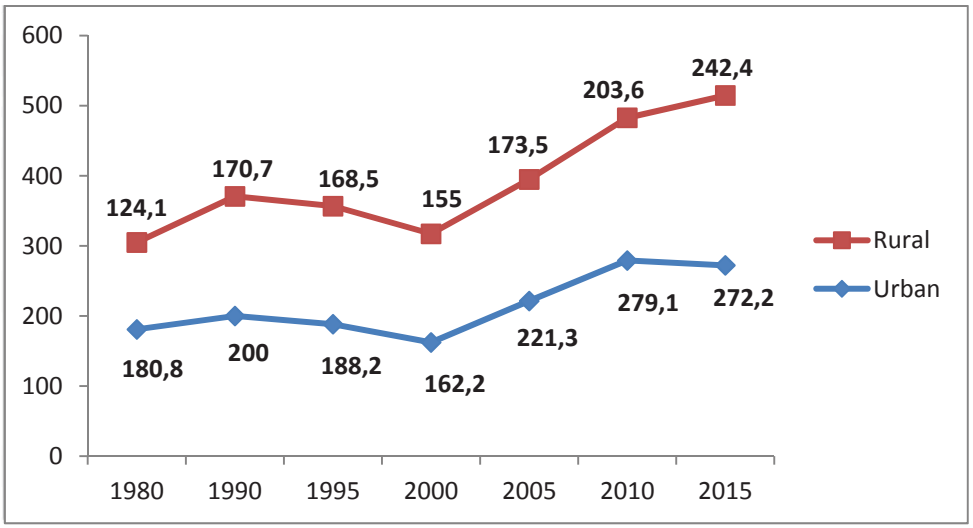


Figura 3. *Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova în perioada 1980-2015 (urban/rural)*

Tabelul 4

Structura morbidității prin tumori maligne pe grupe de vârstă în Republica Moldova

Anii	Vârsta					
	0-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
1980	5,6	4,2	9,8	26,3	31,5	23,6
1990	4,5	5,8	11,6	24,9	32,4	20,8
2000	6,2	12,5	21,0	30,1	23,6	6,6
2010	3,1	3,5	10,9	28,4	27,9	26,2
2015	2,8	3,9	8,8	24,9	34,2	25,4

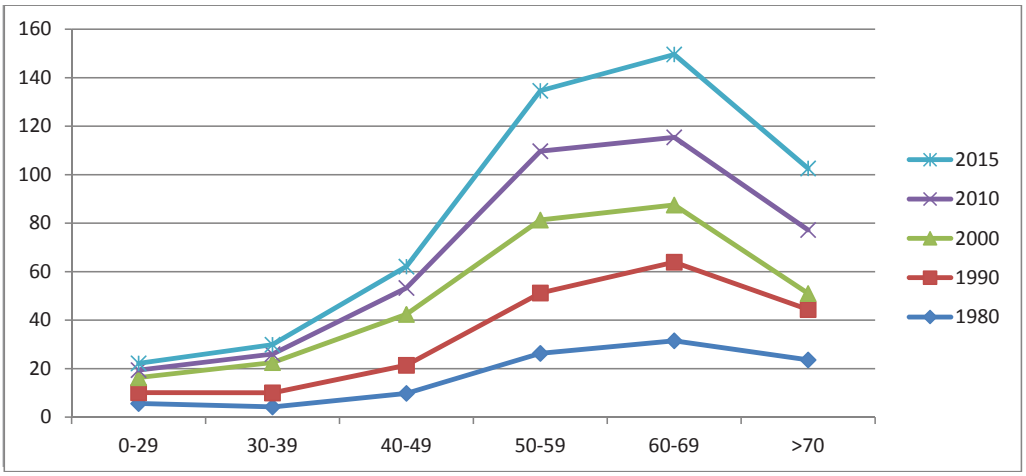


Figura 4. *Structura morbidității prin tumori maligne pe grupe de vârstă în Republica Moldova*

Analiza structurii morbidității prin tumori maligne în funcție de vârstă ne arată că cea mai afectată s-a dovedit a fi 50-59 de ani și 60-69.

Ca și în anii precedenți, cea mai înaltă morbiditate o are cancerul mamar (55,7‰ooo în 2015), pe locul doi se plasează cancerul colorectal (31,1‰ooo în 2015). Cancerul de piele (25,8‰ooo – 2015 și 25,8‰ooo – 1990), cancerul pulmonar (25,1‰ooo în 2015), cancer de prostată (24,9‰ooo – 2015) (tab. 4, fig. 4).

Incidența tumorilor regiunii capului și gâtului (tab. 5) în anul 2015 nu diferă mult de incidența față de anul 1980 care a consituit 35,6‰ooo.

Incidența prin cancer al buzei inferioare s-a micșorat de la 5,1‰ooo în 1980 la 2,1‰ooo în 2015, cancerul faringelui de la 4,3‰ooo în 1980 la 11,9‰ooo în 2015, cancerul laringian de la 2,9‰ooo la 7,1‰ooo. Cancerul tiroidian a crescut de la 1,7‰ooo la 8,7‰ooo (tab. 5).

Astfel, cancerul pulmonar la bărbați și-a păs-

Tabelul 5

Dinamica incidenței prin tumori maligne în Republica Moldova (1980-2015) pe localizări la 100.000 locuitori

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo
TOTAL	5860	149,0	7819	179,2	6786	158,5	9391	264,1
Gl. mamară	566	29,4	764	33,3	849	37,7	1028	55,7
Colorectal	587	15,4	717	16,5	737	17,2	1213	34,1
Piele	1060	27,8	965	23,8	659	15,4	917	25,8
Plămâni	808	21,2	1009	23,1	766	17,9	892	25,1
Prostată	87	4,9	102	4,9	118	6,8	425	24,9
Hemoblastoze	389	10,2	525	12,1	421	9,8	665	18,7
Corp uterin	160	8,3	242	10,7	21	9,7	325	17,6
Col uterin	196	10,2	350	16,2	370	16,4	287	15,6
Stomac	793	20,8	796	21,9	502	11,7	472	13,3
Vezica urinară	163	8,5	147	3,4	192	4,5	289	8,1
Ovare	121	6,3	193	8,7	125	5,5	145	7,9
Rinichi	72	1,9	98	2,6	126	2,9	256	7,2
Tumori ale oaselor	49	1,3	42	1,0	36	0,8	20	0,6
Regiunea cap/gât (fără piele)	577	15,1	669	15,3	650	15,2	914	25,7
Altele	232	6,1	1200	32,2	949	22,2	1543	43,4

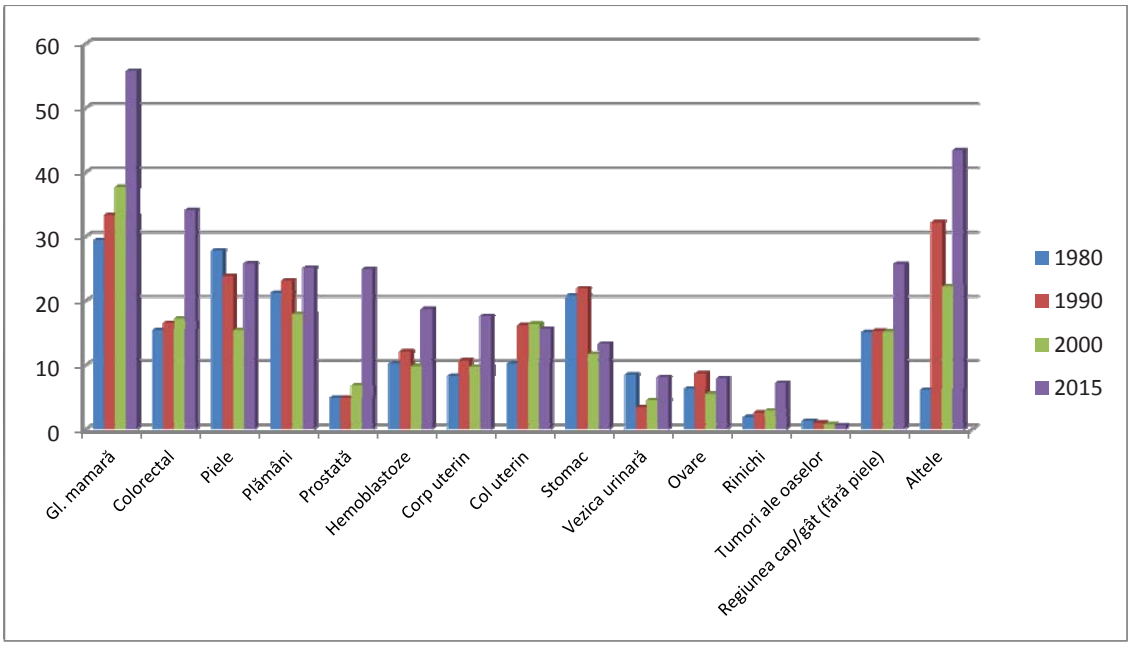


Figura 5. *Dinamica incidenței prin tumori maligne în Republica Moldova (1980-2015) pe localizări la 100.000 locuitori*

Tabelul 6

Structura incidenței tumorilor maligne a regiunii capului și gâtului în Republica Moldova (1980-2015)

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	‰	c.a.	‰	c.a.	‰	c.a.	‰
TOTAL	1358	35,6	1372	36,8	979	26,3	1372	38,6
Pielea	781	18,8	703	16,1	329	9,0	458	12,9
Cavitatea bucală și faringe	178	4,3	303	7,1	305	7,1	387	10,9
Buza	211	5,1	179	4,1	130	3,0	74	2,1
Laringe	119	2,9	137	3,2	112	2,6	145	4,1
Tiroida	69	1,7	50	1,1	103	2,4	308	8,7

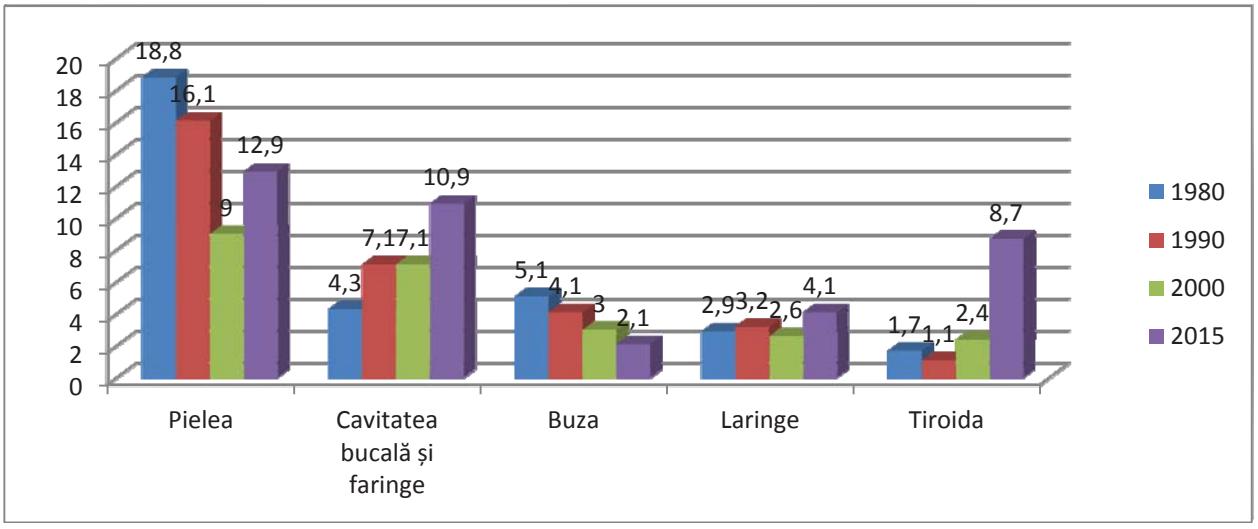


Figura 6. *Structura incidenței tumorilor maligne a regiunii capului și gâtului în Republica Moldova (1980-2015)*

trat întâietatea, constituind 29,7‰ în 1980 și 43,2‰ în 2015, pe locul II se plasează cancerul colorectal (16,9‰ și respectiv 39,7‰), pe locul III – cancerul prostatei (4,9‰ și 24,3‰), pe locul IV – cancerul pielii (16,9‰ și 23,3‰), pe V – cancerul stomacului (24,0‰ și 17,0‰) (fig. 7).

La femei incidența morbidității pe localizări

Tabelul 7

Structura morbidității prin tumori maligne la bărbați în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo
TOTAL	2863	159,3	3997	188,2	3328	162,2	4743	217,3
Pulmonar	508	28,7	729	41,4	597	34,2	714	43,2
Colorectal	300	16,9	397	22,5	362	20,7	679	39,7
Prostata	87	4,9	102	4,9	109	6,2	417	24,3
Piele	299	16,9	400	22,7	265	15,1	399	23,3
Stomac	426	24,0	408	23,2	235	13,5	291	17,0

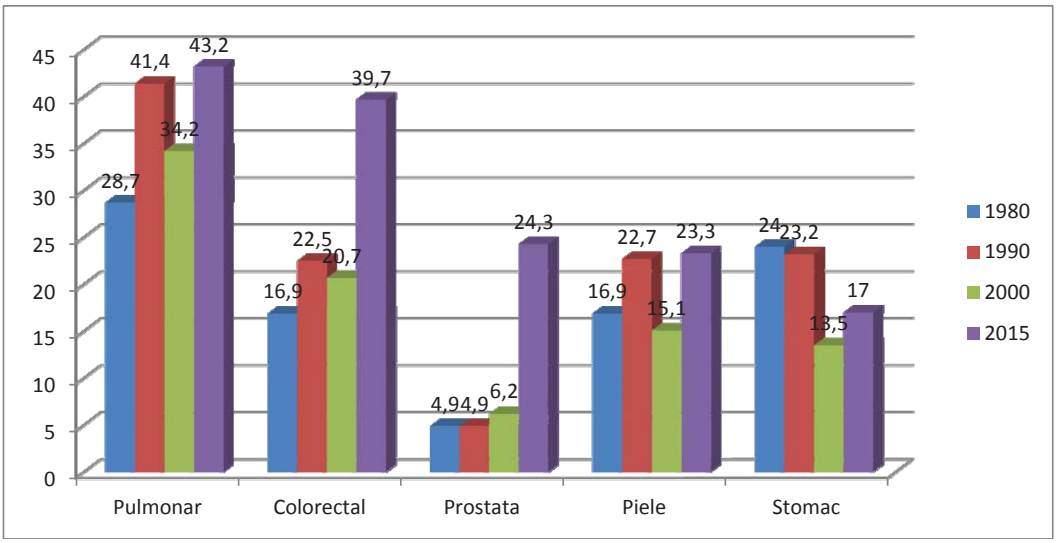


Figura 7. *Structura morbidității prin tumori maligne la bărbați în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori*

s-a repartizat astfel: I – cancerul glandei mamare – 29,4%ooo în 1980 și 55,0%ooo în 205; pe II – colorectal (14,8%ooo și 31,8%ooo); pe III – cancerul pielii (39,6%ooo și 28,1%ooo); IV – hemoblastozele (10,2%ooo și 19,3%ooo); V – corp uterin (8,3%ooo și 17,6%ooo) (tab. 8 și fig. 8).

La copii structura morbidității a rămas aceeași: pe I loc plasându-se hemoblastozele cu incidența 5,0%ooo în 1980 și 5,9%ooo în 2015, pe locurile II-III – tumorile țesuturilor moi și a creierului (tab. 9 și fig. 9).

Tabelul 8

Structura morbidității prin tumori maligne la femei în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo	c.a.	%ooo
TOTAL	2997	149,8	3842	155,3	3458	155,0	4648	251,3
Mamar	566	29,4	764	33,3	739	38,9	1014	55,0
Colorectal	287	14,8	317	16,5	308	16,2	534	31,8
Piele	761	39,6	565	29,4	447	23,5	518	28,1
Hemoblastoze	389	10,2	215	10,8	206	10,8	352	19,3
Corp uterin	160	8,3	242	10,7	100	5,3	325	17,6

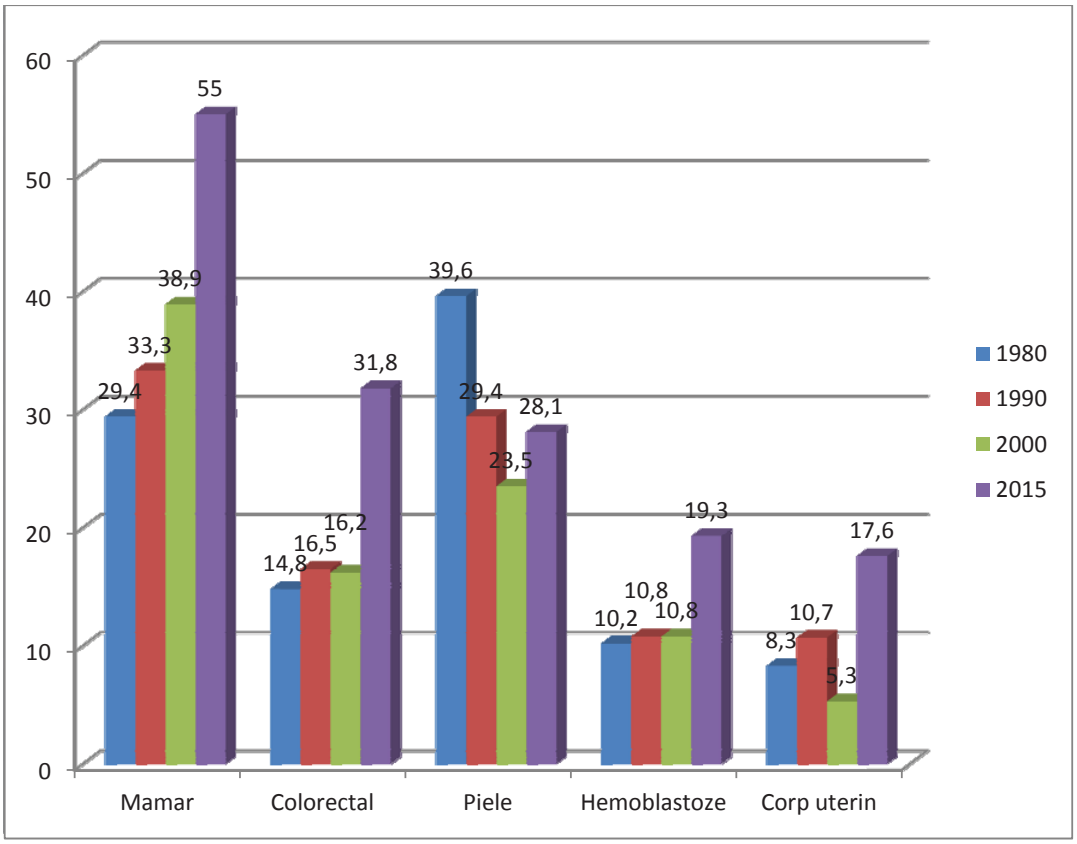


Figura 8. *Structura morbidității prin tumori maligne la femei în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori*

Tabelul 9

Structura morbidității prin tumori maligne la copii în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo
TOTAL	73	10,3	70	9,9	74	10,3	93	13,5
Hemoblastoze	35	5,0	32	4,5	30	4,2	41	5,9
Țesuturi moi	14	2,0	9	1,3	6	0,8	8	1,2
Creier	6	0,9	7	1,0	11	1,5	8	1,2

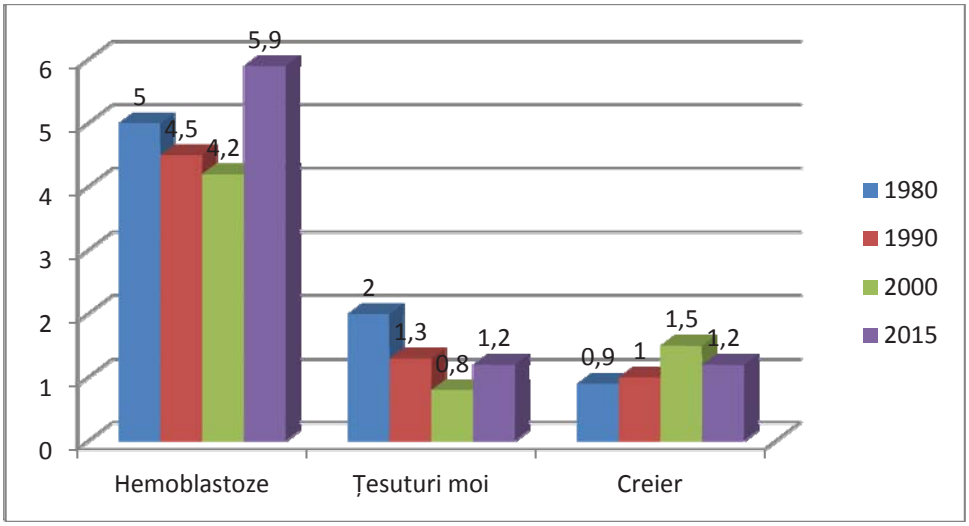


Figura 9. *Structura morbidității prin tumori maligne la copii în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori*

Analizând structura morbidităţii prin tumori maligne în Republica Moldova observăm că pe I loc se pasează morbiditatea prin cancerul glandei mamare, fiind de 27,2‰ în 1980 şi 36,7‰ în 2015, pe locul II – cancerul colorectal (14,4‰ în 1980 şi 23,4‰ în 2015), pe III – cancerul plămânului (16,9‰, respectiv 21,8‰), pe IV – prostata (28‰ şi 14,9‰), pe V – cancerul colului uterin (8,7‰ şi 12,2‰) (tab. 10 şi fig. 10).

Tabelul 10

Structura morbidităţii prin tumori maligne în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	‰	c.a.	‰	c.a.	‰	c.a.	‰
Gl. mamară	524	27,2	410	23,3	415	21,8	678	36,7
Colorectal	549	14,4	347	18,1	547	15,0	836	23,4
Plămâni	644	16,9	644	17,3	705	19,4	775	21,8
Prostata	51	2,9	65	3,7	71	4,1	254	14,9
Col uterin	267	8,7	187	9,8	192	10,1	234	12,7

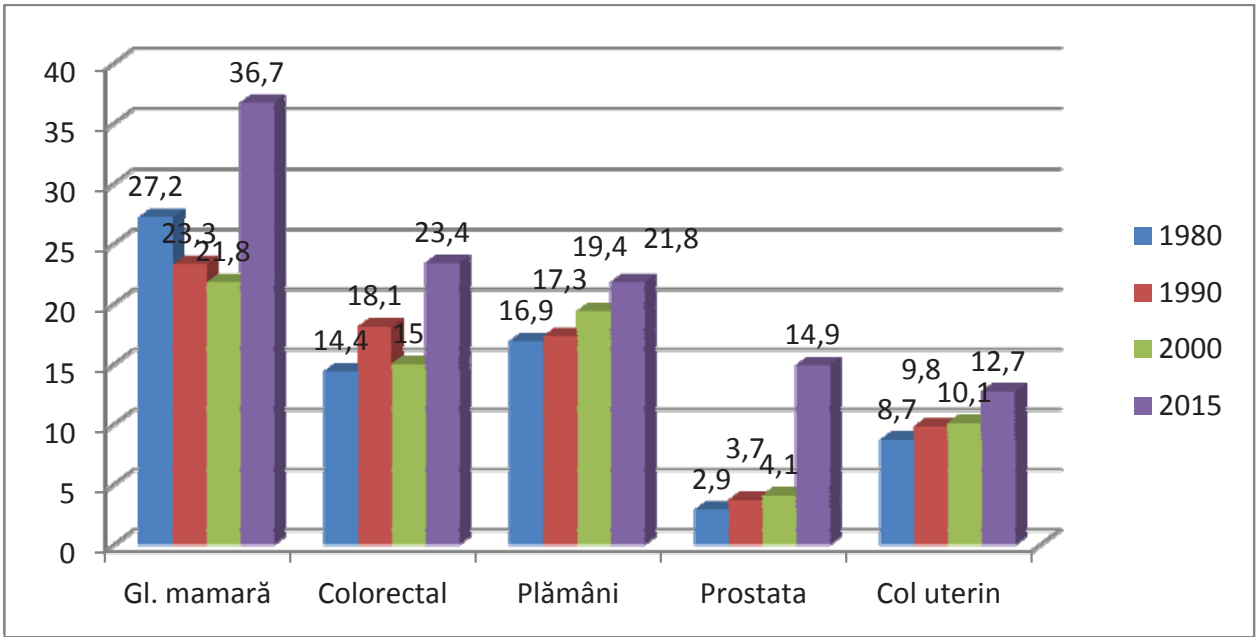


Figura 10. *Structura morbidităţii prin tumori maligne în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori*

În ce priveşte distribuţia pe stadii a tumorilor maligne depistate e de menţionat creşterea depistării în st. I de la 10,9‰ în 1980 la 15,8‰ în 2015. Depistarea în st. II a rămas practic la acelaşi nivel. Depistarea în st. III s-a micşorat de la 26,6‰ în 1980 la 19,3‰ în 2015, la fel şi în st. IV – de la 29,0‰ în 1980 la 24,2‰ în 2015 (tab. 11, fig. 11).

Tabelul 11

Distribuirea pe stadii a tumorilor maligne în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori

Localizare	1980		1990		2000		2015	
	c.a.	‰	c.a.	‰	c.a.	‰	c.a.	‰
I	415	10,9	758	9,7	517	9,3	1483	15,8
II	804	21,1	1516	19,4	1005	18,1	1809	19,3
III	1007	26,6	1994	26,6	1589	28,6	1815	19,3
IV	1110	29,0	1976	26,2	1592	28,7	2270	24,2

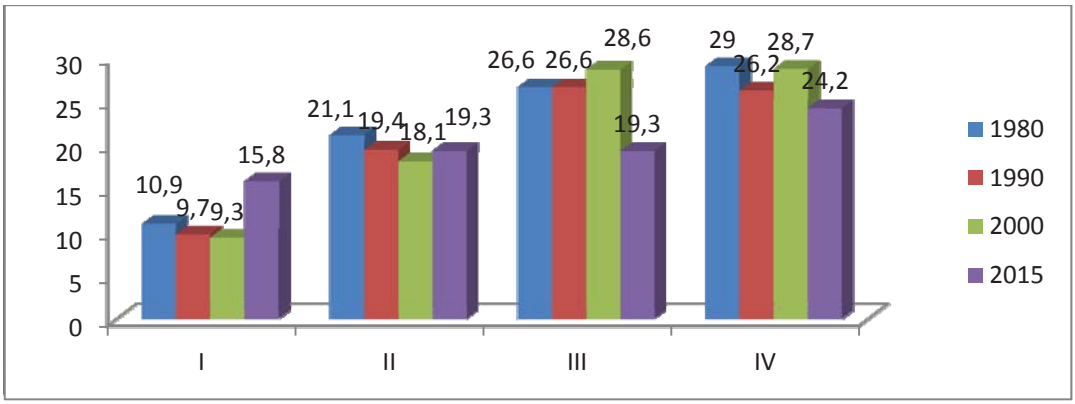


Figura 11. *Distribuirea pe stadii a tumorilor maligne în Republica Moldova (1980-2015) la 100.000 locuitori*

Tabelul 12

Prevalența și supraviețuirea la 5 ani și peste a bolnavilor de tumori maligne în Republica Moldova (1980-2015)

Localizare	Prevalența								Supraviețuirea 5 ani și peste							
	1980		1990		2000		2015		1980		1990		2000		2015	
	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo	c.a.	‰ooo
TOTAL	26715	668,3	36691	840,0	32725	898,7	50980	1433,9	11113	41,6	15667	42,7	14366	143,9	22483	44,1
Gl. mamară	5233	272,3	5722	238,2	5933	162,9	9427	510,9	2595	49,7	2842	50,2	3077	51,9	5025	53,3
Piele	6103	160,0	5316	142,7	4514	124,0	5780	162,6	4253	69,7	3710	69,8	2889	70,4	2327	57,6
Col uterin	4411	228,7	4248	221,4	4101	112,6	3846	208,5	2695	67,1	2557	60,2	2514	61,3	2342	60,9
Hemobl.	2411	62,9	2404	64,5	2507	63,4	3309	93,1	1219	50,8	1247	51,9	1217	52,8	1478	44,7
Corp uterin	1819	94,3	1809	94,2	1705	46,8	2606	141,2	885	48,7	896	49,6	854	50,1	1332	51,1
Buza infer.	2324	5,1	2140	58,8	1930	53,0	1165	32,8	1584	68,2	1596	72,9	1424	73,8	762	65,4
Plămâni	1294	60,9	1340	38,8	1466	40,3	1693	47,6	432	33,4	471	35,2	528	36,0	494	29,2
Rect	975	25,6	1205	32,3	1411	38,7	2408	67,7	355	36,5	466	38,6	538	39,9	1057	43,4
Stomac	1314	34,4	1502	40,0	1347	37,0	1200	33,7	515	39,2	638	42,5	614	43,5	454	37,8
Colon	460	25,7	1101	24,6	1312	36,0	2794	78,6	389	40,6	459	41,7	552	42,1	1103	39,5
Ovare	493	25,6	692	36,1	752	39,6	903	49,0	181	36,9	260	37,6	288	38,3	409	45,3
Cav.bucală	317	4,3	303	9,1	781	21,4	975	27,4	87	27,5	88	29,2	236	30,2	359	36,8
Gl. tiroida	390	10,2	500	13,4	800	22,0	3279	92,2	199	51,1	269	53,9	442	53,3	1874	57,2
Vezica urin.	219	11,4	523	14,0	723	19,9	1735	48,8	100	45,9	246	47,2	353	48,8	720	41,5
Laringe	119	2,9	327	9,1	571	15,7	604	17,0	56	47,8	163	50,1	294	51,5	247	40,9
Melanom	167	4,4	382	10,3	493	13,5	877	24,7	73	43,9	169	44,4	227	46,6	398	45,4
Prostata	132	7,5	211	12,0	416	23,8	1651	96,5	43	32,8	69	32,9	144	34,6	483	29,3
Oase	108	2,8	270	7,2	370	10,2	368	10,3	60	55,7	151	56,3	214	57,8	234	63,6
Țesut. moi	97	2,5	147	3,8	240	6,6	508	14,3	38	40,2	59	41,6	102	42,5	226	44,4
Ficat	79	2,1	152	4,1	177	4,9	313	8,8	15	19,9	30	19,9	36	20,3	77	24,6
Esofag	48	1,3	48	1,3	58	1,6	121	3,4	8	18,6	9	18,7	12	20,7	27	22,3

Analiza prevalenței și supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor de cancer a arătat că indicii sunt în creștere.

Prevalența a crscut de la 668,3‰ooo în 1980 la 1433,9‰ooo în 2015.

Sa majorat prevalența cancerului glandei mamare de la 272,5‰ooo în 1980 la 510,9‰ooo în 2015. Cancerul rectului respectiv de la 25,6‰ooo la 67,7‰ooo, cancerul colonului de la 25,2‰ooo la 78,6‰ooo, cancerul ovarian de la 25,6‰ooo la 49,0‰ooo, cancerul glandei tiroide de la 10,2‰ooo la 92,2‰ooo, cancerul prostatei de la 7,5‰ooo la 96,5‰ooo.

Supraviețuirea la 5 ani și mai mult practic a rămas la același nivel și a constituit 41,6% în 1980 față de 44,1% în 2015.

Indicii de bază a activității serviciului oncologic:

- indicele mortalității prin tumori maligne;
- indicele de depistare precoce (st.I-II) prin tumori maligne inclusiv pe localizări;
- indicele de depistare tardivă a tumorilor maligne (st.III-IV) inclusiv pe localizări;
- indicele de supraviețuire de 5 ani și mai mult din momentul stabilirii diagnosticului cu tumori maligne;

- indicele de bolnavi decedaţi cu tumori maligne în primul an luaţi la evidenţă;
- indicele de bolnavi depistaţi caz nou cu tumori maligne inclusiv în st.I-II la examenele profilactice cu cancer la plămâni, cancer al sânului, cancer al colului uterin, cancer al prostatei, cancer al rectului şi colonului;
- indicele de raport a mortalităţii către incidenţa prin tumori maligne.

În prezent, reieşind din indicii morbidităţii şi mortalităţii care au fost analizaţi mai sus, savanţii Institutului Oncologic au elaborat un Program Naţional de Combatere a cancerului pe perioada anilor 2016-2020, unde vor fi incluşi factorii de risc oncologici şi tehnologici noi în diagnostic, tratament şi reabilitare.

Propuneri pentru ameliorarea situaţiei referitor la depistarea precoce a cancerului:

- Implementarea Programului Naţional de Oncologie
- Asigurarea IMSP raionale (municipale) cu medici oncologi, oncoginecologi şi surori medicale conform statelor în vigoare
- Implementarea Protocoalelor Clinice naţionale şi Instituţionale. Petrecerea seminarelor şi atelierelor de lucru cu medicii din reţeaua generală în depistarea precoce a cancerului
- Ridicarea rolului instituţiilor medicale din alte departamente şi a celor private în activitatea de depistare a cancerului
- Efectuarea regulată şi calitativă a controlului profilactic în depistarea precoce a cancerului
- Lărgirea în IMSP raionale (municipale) a serviciilor citologice, patomorfologice, imagistice, endoscopice în depistarea cancerului
- Aprecierea grupelor de risc a populaţiei a cancerului
- Organizarea şi efectuarea screeningului diferitor localizări a cancerului (col uterin, mamar, prostată, colorectal, tiroida ş.a.)
- Ridicarea nivelului privind educaţia pentru sănătate a populaţiei şi modului sănătos de viaţă cu implicarea lărgită a surselor mass-media.

UNELE PARTICULARITĂŢI ALE TUBERCULOZEI DROGREZISTENTĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Dmitrii Sain – dr. hab. în şt. med., prof. cercet., Ion Haidarlî – dr. hab. în şt. med., conf. cercet., Lidia Rîvneac – dr. în şt. med., conf. cercet., Galina Crivenco – dr. în şt. med. conf. cercet., Tamara Tudos – dr. în şt. med. conf. cercet., Sofia Alexandru – master în managementul sănătăţii publice, ftiziopneumolog, Anna Donica – master în managementul sănătăţii publice, ftiziopneumolog, Evghenia Cula – cercet. şt., Sergiu Ciobanu – cercet. şt., Irina Maruşceac - cercet. şt. stagiar, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: dmitriisain@rambler.ru, tel. +373 69383128

Rezumat

Actualmente se fac referinţe insistente asupra necesităţii stringente de coordonare a activităţilor în asigurarea unui control eficient al tuberculozei rezistente, inclusiv, în stoparea răspândirii formelor de MDR/XDR-TB care reprezintă o povară considerabilă pentru state, îndeosebi, pe fondalul crizei economice mondiale. Un pericol deosebit reprezintă tuberculoza cu rezistenţă extinsă (XDR, XXDR). Studiul prospectiv realizat prin analiza managementului tratamentului tuberculozei cu rezistenţă extinsă a 54 pacienţi spitalizaţi în secţiile MDR necesită continuarea determinării particularităţilor de diagnostic şi management în tuberculoza cu rezistenţă extinsă (XDR/XXDR). Se vor analiza cauzele principale ale dezvoltării rezistenţei extinse, precum şi a contingentului de pacienţi cu XDR/XXDR primară şi secundară. Vor fi elaborate scheme individualizate de tratament cu concretizarea duratei curei în funcţie de caracterul rezistenţei (MDR/XDR/XXDR primară şi secundară).

Cuvinte-cheie: tuberculoză, tratament, multidrog-rezistenţă

Summary. Some aspects of the treatmentof drug resistant tuberculosis in Republic of Moldova

There are reports that indicate an urgent need to coordinate activities that ensure the effective control of this infection, including halting the spread of MDR / XDR / XXDR forms, which represents an important issue for several countries. Prospective study will be performed through the management of tuberculosis treatment with extensive resistance on 54 patients hospitalized in the MDR department to reguire continuation to determine of diagnosis and management features

in tuberculosis with extensive resistance. The study will contribute with information, analyses and assessment regarding the scale of the discussed issue. The main causes of the development of extensive resistance will be analyzed. Also the group of patients with primary and secondary XDR / XXDR will be examined. Individual treatment schemes will be developed which will include the treatment periods based on the nature of resistance (primary and secondary MDR/XDR/XXDR).

Key words: tuberculosis, treatment, multidrug-resistant

Резюме. Некоторые аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Молдова

Феномен лекарственной устойчивости является серъезной проблемой в контроле туберкулеза. Высокие показатели частоты штаммов резистентных МБТ регистрируются как в регионах с высокой заболеваемостью, так и с более низкой. Обращается внимание на необходимость координации мероприятий направленных на строгое обеспечение эффективного контроля инфекции, особенно прекращения распространения ТБМЛУ/ШЛУ/ТЛУ инфекции, которая является серьезным бременем для страны. Предварительный анализ 54 больных с широкой лекарственной устойчивостью показал необходимость проведения специального научного исследования. Исследование будет способствовать познанию, анализу и оценки масштабов рассматриваемой проблемы. Будут анализированы основные причины развития широкой лекарственной устойчивости и контингент больных с первичной и вторичной ШЛУ/ТЛУ. Будут разработаны индивидуализированные схемы лечения с определением длительности курса в зависимости от характера устойчивости (первичной и вторичной МЛУ/ШЛУ/ТЛУ).

Ключевые слова: туберкулез, лечение, широкая лекарственная устойчивость

Introducere

Anul 2015 a fost marcat prin realizarea Planului Complex al Acţiunilor de control şi Profilaxie a tuberculozei multidrogrezistentă şi cu rezistenţa extinsă a *M.tuberculosis* în regiunea Europeană pentru perioada 2011-2015. În prezent biroul European OMS a propus spre implementare Planul de activitate în strategia globală pentru perioada 2016-2020 şi perspectivele până în anul 2035, direcţionată spre eradicarea tuberculozei în Uniunea Europeană. Scopul principal al acestui plan este profilaxia răspândirii TB şi TB M/XDR în toate ţările membre ale OMS din regiunea Europeană [3].

Reuniunea ministerială a ţărilor cu povară înaltă prin tuberculoza MDR/XDR (Beijing, 1–3 aprilie 2009) a recomandat studierea frecvenţei acestor forme de chimiorezistenţă şi declararea către OMS a datelor obţinute pentru evaluarea problemei în cauză la scară mondială. Necesitatea acestei Reuniuni ministeriale a fost cauzată de apariţia în ultimele decenii a tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la majoritatea medicamentelor existente pentru tratamentul tuberculozei, care reprezintă o ameninţare majoră pentru eforturile globale de control al tuberculozei.

Nivelul rezistenţei *M.tuberculosis complex* la scară mondială diferă de la regiune la regiune a globului. Testarea sensibilităţii la antibiotice este obiectul modernizării continue în microbiologia tuberculozei. Perfecţionarea metodelor rapide de apreciere a rezistenţei *M.tuberculosis complex* către tuberculostatice este extrem de necesară şi binevenită la etapa actuală. Deşi se aplică metode sofisticate de testare a rezistenţei, diagnosticul cazurilor de M/XDR TB tot mai frecvent este stabilit cu întârziere sau incorect. O altă problemă reprezintă cazurile de rezistenţă la Rifampicină, depistate prin metode molecular-genetice Gene Xpert MBT/Rif la pacienţi cu procese limitate şi fără date de contact cu bolnavi de tuberculoză rezistentă [1, 2].

Dezvoltarea tuberculozei multirezistente (TB-MDR) şi extensiv-rezistente (TB XDR) creează probleme în controlul tuberculozei, în special, acolo unde se raportează cea mai înaltă prevalenţă a TB M/XDR la cazurile noi şi re-tratamente. În ultimii 5 ani în republică fiecare al patrulea pacient cu tuberculoză caz nou şi mai mult de 2/3 din re-tratamente au fost depistaţi cu MDR TB. În unele localităţi, în special, în oraşe şi în localităţile din zona centrală, prevalenţa TB MDR constituie peste 40 la sută din cazurile noi şi peste 70 la sută din re-tratamente [5].

O problemă deosebită reprezintă faptul că, conform datelor analizei Comitetului de management al TB drogrezistente, ponderea tuberculozei cu rezistenţă extinsă (XDR) constituie 18% din 1036 de cazuri prezentate în anul 2015 pentru includere în cohorta de iniţiere a tratamentului cu preparate de linia II [3, 4].

Scopul studiului. Studierea şi evaluarea particularităţilor tabloului clinic şi evoluţiei tuberculozei MDR şi rezistenţă extinsă (XDR, XXDR).

Material şi metode. Analiza pe anumiţi parametri a 54 de cazuri cu TB M/XDR şi tratament antituberculos (anul 2012) în secţiile MDR.

Rezultate. S-a stabilit că din 54 de cazuri până la depistarea chimiorezistenţei extinse (XDR) la 50,0% (27) de pacienţi a fost înregistrat eşec terapeutic, la 25,9% (14) – recidiva tuberculozei multidrogrezistente, la 24,0% (13) tuberculoza M/XDR purta carac-

ter primar, 33 din 54 (61,1%) de pacienţi au comis abandon sau întreruperi repetate ale tratamentului. Aceştea în prezent OMS recomandă să fie înregistraţi ca *Pierduţi din supraveghere.* Pe grupe de vârstă 88,2% revin grupei productive şi apte de muncă (22-54 de ani). Raportul bărbaţi/femei (45/9) este de 5,0:1,0, deci, ponderea pacienţilor de sex masculin constituie 83,3% şi cea a pacienţilor de sex feminin – 16,6%. După starea socială pacienţii cu condiţii de trai nesatisfăcătoare constituie 80% (43 de cazuri), fără anumit loc de trai – 18,5% (10 cazuri), fără studii – 18,5% (10 cazuri), cu studii primare – 55,5% (30 de cazuri), cu studii medii – 25,9% (14 cazuri). Din totalul de cazuri, 40,7% (22 de cazuri) constituie pacienţii celibatari, 59,2% (32 de cazuri) – pacienţii cu invaliditate pe patologia tuberculoză M/XDR, 25,9% (14 cazuri) – pacienţii pensionaţi, 27,7% (15 cazuri) – pacienţii fără poliţă de asigurare obligatorie de asistenţă medicală şi doar 14,8% (8 cazuri) constituie pacienţii încadraţi în câmpul muncii.

Merită o deosebită atenţie faptul, că până la stabilirea drogrezistenţei (M/XDR) doar la 42,6% (23 de cazuri) a fost stabilit contactul cu sursa de infecţie tuberculoasă, iar la 74,0% (40 de cazuri) au fost prezenţi factori agravanţi, inclusiv la 44,4% (24 de cazuri) – fumatul de tutun şi la 42,6% (23 de cazuri) – abuz de alcool.

Depistarea tuberculozei cu drogrezistenţă extinsă la 100% de cazuri s-a făcut prin adresare când pacienţii prezentau simptomatologia caracteristică pentru tuberculoză pulmonară – tusea cu expectoraţie (100%), dispnee (83,3%), intoxicaţie tuberculoasă (100%). Debutul bolii la 94,4% de pacienţi a fost de evoluţie subacută şi la 3 cazuri noi (5,5%) procesul s-a dezvoltat acut şi aceasta denotă gradul scăzut de integrare a serviciului de ftiziopneumologie cu medicina primară. La 25,9% (14 cazuri) de pacienţi recidiva după vindecarea TB MDR a fost înregistrată peste 6-8 luni pe motiv de sechele mari de tuberculoză vindecată şi a stării sociale nesatisfăcătoare.

Pe formele clinico-anatomice ale tuberculozei forma fibro-cavitară a constituit 29,6% (16 cazuri), tuberculoza pulmonară diseminată – 24,0% (13 cazuri) şi tuberculoza pulmonară infiltrativă – 46,3% (25 cazuri), patologia concomitentă şi asociată a constituit 75,9% (41 de cazuri).

La majoritatea cazurilor procesul tuberculos extins era însoţit de distrucţii multiple bilaterale, la 2/3 au fost sechele de tuberculoză – pneumofibroscleroză pronunţată, bronşiectazii şi formaţiuni buloase.

Concluzii:

1. Perfecţionarea metodelor de testare rapidă a sensibilităţii prin ajustarea concentraţiilor preparatelor a contribuit esenţial la optimizarea unui diagnostic precoce şi corect al cazurilor complicate de MDR TB şi depistarea precoce a cazurilor cu rezistenţă la limită sau ajustarea schemelor de tratament în concordanţă cu gradul de rezistenţă şi paternul de mutaţii depistate.

2. Luarea regulată a medicamentelor antituberculoase este un element cheie al reuşitei tratamentului. Eşecul tratamentului mai frecvent este legat nu de selectarea inadecvată a drogurilor şi a dozei acestuia, ci de întreruperea samavolnică a tratamentului, care deseori duce la apariţia tulpinilor de *M.tuberculosis* rezistente la medicamente.

3. Un pericol deosebit o reprezintă problema globală – tuberculoza cu rezistenţă extinsă (XDR, XXDR). Pentru depistarea XDR şi XXDR TB, OMS recomandă perfecţionarea metodelor de diagnosticare, tratamentul tuberculozei şi măsurile de prevenire a formării rezistenţei extinse.

5. Se preconizează efectuarea unei tematici ştiinţifice speciale întru studierea gradului de răspândire şi caracterului rezistenţei medicamentoase la preparatele de linia II, cât şi elaborarea tacticii şi combinaţiilor medicamentoase cu calcularea dozei optimale în tratamentul acestei forme de tuberculoză.

Bibliografie

1. *Guidlines for the programatic management of drug-resistant tuberculozis* World Health Organization. 2007;174.

2. *Guidlines for the programaatic management of drug-resistant tubercuolosis* World Health Organization. 2014.

3. WHO. *План действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ, 2016-2020 гг*. 2015.

4. Саин, Д.О., Круду, В.Н., Хайдарлы, И.Н., Доника, А.Ф., Неполюк, Л.Ф., Рывняк, Л.П., Кривенко, Г.Т., Цымбаларь, Т.В., Максименко А.В. *Некоторые аспекты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Молдова.* Збірник матеріалів конференції. Львів. 2012;9:52-56.

5. Protocol clinic naţional *„Tuberculoza la adult”* Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova, 2015.

ОДНООБРАЗИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Асеев Александр – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, Аванесова Диана – заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГП 201» ДЗ г. Москвы, Булдакова Екатерина – психолог ГКУЗ Тверской области, Тверской областной клинический противотуберкулезный диспансер, Эльгали Ахмед – врач-фтизиатр ГКУЗ Тверской области Тверской областной клинический противотуберкулезный диспансер

e-mail: aseev-alex@mail.ru, моб. +79106485205

Резюме

У 200 больных туберкулезом легких на фоне основного курса лечения изучали тип отношения к болезни и особенности психологической реакции на выявление заболевания с точки зрения общей концепции «тяжелобольного пациента». При исследовании типа отношения к болезни оказалось, что 40,0% больных характеризовались гармоническим типом отношения к болезни, у остальных были признаки психической дезадаптации. Выявление туберкулеза легких сопровождалось развитием у больных достаточно стабильной последовательности психологических реакций. Это шоковая реакция, реакция вытеснения (отрицания), реакция агрессии, реакция депрессии, реакция принятия факта болезни. Их длительность, степень выраженности и характер определялись преморбидными чертами личности. Задержка на стадии реакции отрицания или депрессии привела к несвоевременному обращению или отрывам от лечения у 22,5% больных. Учет индивидуальных психологических особенностей больного туберкулезом легких и научение его более адаптивным стратегиям копинг-поведения будет способствовать повышению приверженности к лечению.

Rezumat. Varietatea de reacţii psihologice la depistarea tuberculozei pulmonare

La 200 pacienţi cu tuberculoză pulmonară pe fondul cursului de bază al tratamentului a fost studiat tipul de atitudine faţă de boală şi specificitatea reacţiei psihologice la depistarea bolii, din punct de vedere al concepţiei generale „pacient în stare critică”. În rezultatul studierii tipului de atitudine faţă de boala s-a constatat, că 40,0% dintre pacienţi s-au caracterizat prin tipul de atitudine armonioasă faţă de boală, ceilalţi au prezentat semne de dezadaptare psihologică. Depistarea tuberculozei pulmonare a fost însoţită de dezvoltarea pacienţilor a unei consecvenţe relativ stabile de reacţii psihologice. Această reacţie de şoc, de refulare (negare), de agresiune, de depresie, de recunoaştere a faptului îmbolnăvirii. Durata lor, gravitatea şi caracterul au fost determinate de trăsăturile premorbide de personalitate. Reţinerea în etapa de reacţie şi negare, sau depresie a dus la iniţierea întârziată a tratamentului, ori la întreruperea tratamentului la 22,5% din pacienţi. Reprezentarea caracteristicilor psihologice individuale ale pacientului cu tuberculoză pulmonară şi învăţarea lui despre strategii mai adaptative de coping-comportament va contribui la îmbunătăţirea aderenţei la tratamentul acestuia.

Summary. Variety of psychological reactions to the detection of pulmonary tuberculosis

In 200 patients with pulmonary tuberculosis on the background of the main course of treatment was studied type of attitude to the disease and especially the psychological reaction to the detection of the disease with a «critically ill patient» in terms of overall concept. In the study of the type of attitude to the disease was found that 40.0% of patients were characterized by harmonious type of attitude to the disease, others had signs of psychological maladjustment. Detection of pulmonary tuberculosis accompanied by the development in patients with relatively stable sequence of psychological reactions. This shock response, displacement response (denial), the reaction of aggression, depression reaction, the reaction is acceptance of the fact of the disease. Their duration, severity and nature of the premorbid personality traits were determined. The delay in the reaction step of denial or depression led to a delayed treatment or isolation from the treatment in 22.5% of patients. Accounting for individual psychological characteristics of the patient with pulmonary tuberculosis and learning it more adaptive strategies of coping behavior will help improve adherence to treatment.

Введение

С позиций психосоматического направления в медицине психологическое и соматическое здоровье неотделимы друг от друга. С одной стороны, возникновению соматической патологии часто предшествуют некоторые психологические факторы, с другой, - соматические болезни часто вызывают серьезные нарушения в психике человека. При туберкулезе, как инфекционном заболевании, этиологический фактор хорошо известен, вопросам преморбидного состояния психики, которые могут влиять на развитие и течение болезни, уделяется недостаточно внимания. В литературе вопросам психологии больного туберкулезом

посвящены единичные работы. Проблема изучения личности больных туберкулезом легких, изменения у данного контингента больных высших психических функций составляет существенный пробел, как в общей психологии человека, так и в психосоматической медицине [3, 4]. Целью настоящего исследования была оценка психологических реакций на выявление болезни у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

В ГКУЗ ТО Тверском ОКПТД было проведенного исследование, целью которого было определение типа отношения к болезни у пациентов противотуберкулезного диспансера. Было опрошено 200 человек обоего пола в возрастной группе от 20 до 60 лет, которые получали основной курс лечения в связи с впервые выявленным туберкулезом легких. Исследование проводилось с помощью психологической методики диагностики типа отношения к болезни (ТОБОЛ), в основе которой использована типология отношений к болезни, предложенная А.Е. Личко и Н.Я. Ивановым (1980) [2]. Методика позволяет диагностировать 12 типов отношения к своему заболеванию: сенситивный, тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, эгоцентрический, паранойяльный, анозогнозический, дисфорический, эргопатический и гармонический. Методика ТОБОЛ построена в форме опросника и выявляет тип отношения к болезни на основании информации об отношениях больного к ряду жизненных проблем и ситуаций, потенциально наиболее для него значимых и непосредственно или опосредованно связанных с его заболеванием. В основе лежат 12 тем: отношение к лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству, будущему, а также самооценка самочувствия, настроения, сна и аппетита. Каждая тема содержит от 10 до 16 предлагаемых испытуемому утверждений. В процессе клинической беседы выявляли особенности психологической реакции на выявление заболевания с точки зрения общей концепции «тяжелобольного пациента» [1].

Результаты

При исследовании типа отношения к болезни оказалось, что лишь 80 (40,0%) больных реально оценивали и принимали свою болезнь (гармонический тип отношения к болезни), остальные 120 (60,0%) пациентов по типу реагирования на болезнь, характеризовались наличием психической дезадаптации: из них у 46 (38,3%) меланхолический тип - удрученность болезнью, неверие в выздоровление; у 31 (25,8%) эргопатический тип - уход от болезни в привычную деятельность; 12 (10,0%) эйфорический тип - необоснованно повышенное настроение, легкомысленное отношение к болезни и лечению; 11 (9,2%) анозогнозический тип - активное отбрасывание мысли о болезни, о возможных ее последствиях. Другие типы отношения к болезни встречались редко. Оптимальным вариантом отношения к болезни больных туберкулезом считают гармонический тип. При гармоничном типе реагирования больные, адекватно оценивая свое состояние, активно участвуют в лечении заболевания, соблюдают назначенный врачом режим, стремятся преодолеть заболевание. В этом случае имеется неприятие «роли больного», сохранена ценностная структура и активное социальное функционирование личности.

При изучении психологического анамнеза выделялось несколько фаз психологической реакции больных на выявление туберкулеза.

1. Шоковая реакция, связанная с осознанием больного наличия смертельно опасного заболевания, возможной смерти, заражения членов семьи, прежде всего детей. Эта реакция возникала сразу после выявления изменения на рентгенограммах. В связи с выявлением туберкулеза 184 (92,0%) наших больных ретроспективно отметили субъективное «чувство шока», панику, тревогу, растерянность, страх перед смертельно опасным заболеванием, боязнь социальной изоляции.

2. Реакция вытеснения (отрицания), связанная с тем, что психика человека не в состоянии вынести переживаний, обусловленных получением информации о наличии патологии в легких, и старается вытеснить полученную информацию. В сознании это звучало примерно так: «Врачи ошибаются. Со мной этого не может быть. Я работаю, живу в хороших условиях, хорошо питаюсь, не был в исправительных учреждениях». Это отрицание болезни стало основой для формирования «страусиного» поведения, запоздалого обращения за медицинской помощью или отказа от нее у 37 (18,5%) больных.

3. *Реакция агрессии*, связанная с поиском причины развития болезни и виноватых. У больных туберкулезом мы не очень редко встречали в анамнезе эту реакцию – 66 чел. (33,0%). Чаще всего речь шла о профессиональных, бытовых и семейных контактах с другими больными туберкулезом.

4. Реакция депрессии, проявляющаяся мыслями о собственной обреченности, чувствами тоски и печали, безнадежности, несбывшихся надежд и планов, встретилась в анамнезе у 161 (80,5%) больных. Нередко депрессивные переживания со-

провождались злоупотреблением алкоголем «ввиду отсутствия перспективы жизни».

5. Реакция принятия факта болезни, обращения больного за медицинской помощью, активное участие в лечебном процессе.

В целом «застревание» больных туберкулезом на стадии реакции отрицания или депрессии привело к несвоевременному обращению или отрывам от лечения у 22,5% больных.

Обсуждение

Стереотипный характер психологических реакций на события негативного характера составляет основу копинг-поведения (преодоления фрустрирующих ситуаций). В современных условиях жизнедеятельности человека, живущего в нестабильном, изменяющемся мире, сложных, экстремальных социально-психологических, политических, экологических условиях особое значение приобретают проблемы сохранения и развития психологического и соматического здоровья человека. Консолидирующее значение в решении этих проблем принадлежит психике. Важным элементом патогенеза туберкулеза легких является несостоятельность иммунных механизмов защиты человека от микобактерий. У части больных с позиций психонейроиммунологии эта несостоятельность обусловлена хроническим психогенным некупированным стрессом. Принципиальной терапевтической позицией является научение человека более адаптивным стратегиям поведения в эмоциональной, познавательной и деятельной сферах с учетом его индивидуальных психологических особенностей. Это будет способствовать своевременности выявления болезни, повышению приверженности к лечению, уменьшению числа «отрывов», повышению эффективности терапии туберкулеза.

Выводы:

1. При исследовании типа отношения к болезни оказалось, что 40,0% больных характеризовались гармоническим типом отношения к болезни, у остальных были признаки психической дезадаптации.

2. Выявление туберкулеза легких сопровождалось развитием у больных достаточно стабильной последовательности психологических реакций. Это шоковая реакция, реакция вытеснения (отрицания), реакция агрессии, реакция депрессии, реакция принятия факта болезни. Их длительность, степень выраженности и характер определялись преморбидными чертами личности.

3. У первичных больных «застревание» на стадии реакции отрицания или депрессии привело к несвоевременному обращению или отрывам от лечения у 22,5% больных.

4. Учет индивидуальных психологических особенностей больного туберкулезом легких и научение его более адаптивным стратегиям копинг-поведения будет способствовать повышению приверженности к лечению.

Литература

1. Гнездилов А.В. *Об особенностях психического состояния больных, выписанных из онкологической клиники*. Труды НИИ им. Бехетерева.- Л., 1976.- т. 78.- С.74-76.

2. Методики психологической диагностики больных с эндогенными расстройствами. Усовершенствованная медицинская технология. НИПНИ им. Бехтерева, СПб, 2007 г.

3. Сиресина Н. Н. *Комплексный подход к изучению психологии личности и высших психических функций у больных туберкулезом легких (диагностика, систематика, реабилитация)*. Дис. … д-ра психолоогических наук. Тверь, 2011, 500 с.

4. Смоквина И.В., Смоквин В.Д. *Современные методы объективной оценки психологического состояния больных туберкулезом, их психокоррекции и профилактики*. Актуальные проблемы туберкулеза и оздоровительного питания (кумысотерапия). Ред. А.В. Асеев.- Тверь, 2012, с. 120-121.

ФОРМИРОВАНИЕ КОПИНГ-ПОВЕДЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ЗА СЧЕТ ОРГАНИЗАЦИИ ЭФФЕКТИВНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Александр Асеев, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,
Диана Аванесова, заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГП 201» ДЗ г. Москвы,
Екатерина Булдакова, психолог ГКУЗ Тверской области Тверской областной клинический противотуберкулезный диспансер,
Ахмед Эльгали, врач-фтизиатр ГКУЗ Тверской области Тверской областной клинический противотуберкулезный диспансер
e-mail: aseev-alex@mail.ru, моб. +79106485205

Резюме

Наблюдали 143 больных туберкулезом легких с давностью заболевания от 6 месяцев до 24 лет. Неэффективность предшествующей противотуберкулезной терапии стали у них основой для снижения приверженности к лечению, неверию в возможность излечения, бессистемности и нерегулярности приема противотуберкулезных препаратов. Сопутствующий сахарный диабет был у 89 (62,2%) человек. Использовали опросник Хейма, просмотр обучающего видеофильма «Туберкулез: вопросы и ответы», изучение материалов брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза». Значительный удельный вес неадаптивных стратегий копинг-поведения у больных туберкулезом сопровождался снижением приверженности к лечению. В результате применения программы психологической поддержки и психотерапии достоверно чаще стали встречаться адаптивные варианты совладания в поведенческой и эмоциональной сферах. Научение адаптивным стратегиям копинг-поведения и организация эффективной лечебной тактики позволили повысить приверженность к лечению и добиться излечения у 87,4% больных.

Rezumat. Formarea coping-comportamentului pentru aderența la tratament a pacienților cu tuberculoză pulmonară prin stabilirea unei tactici eficiente de tratament

Au fost supravegheați 143 de pacienți cu tuberculoză pulmonară, cu durata bolii de la 6 luni până la 24 de ani. Ineficiența tratamentului antituberculos anterior a devenit cauza reducerii aderenței la tratament, lipsa de încredere în șansa de a se vindeca, administrarea nesistematică și neregulată a preparatelor antituberculoase. Diabetul zaharat a fost diagnosticat la 89 (62,2%) de persoane. A fost utilizat chestionarul Heim, vizualizarea filmului video instructiv „Tuberculoza: Întrebări și răspunsuri", studierea materialelor din broșura „Școala pacientului. Broșură pentru pacienții care suferă de tuberculoză". O proporție semnificativă de strategii non-adaptative ale coping-comportamentului la pacienții cu tuberculoză a fost însoțită de o scădere a aderenței la tratament. Ca urmare a implementării programului de sprijin psihologic și psihoterapie semnificativ mai des au fost întâlnite variante de coping adaptive în sfera comportamentală și emoțională. Cunoașterea strategiilor adaptive a coping-comportamentului și organizarea unei tactici eficiente de tratament au permis îmbunătățirea aderenței la tratament și vindecării în 87,4% de pacienți.

Summary. Formation of coping behavior-adherence to treatment in patients with pulmonary tuberculosis by establishing an effective treatment tactics

We observed 143 patients with pulmonary tuberculosis with disease duration from 6 months to 24 years of ineffectiveness of previous TB treatment have become the basis for the reduction of adherence to treatment, lack of faith in the possibility of cure, unsystematic and irregular receiving anti-TB drugs. Related diabetes was 89 (62.2%) persons. Heim was used questionnaire, view the training video "Tuberculosis: Questions and Answers", the study materials the brochure "Patient School. Brochure for patients suffering from tuberculosis. " A significant proportion of non-adaptive coping strategies of behavior in patients with tuberculosis was accompanied by a decrease in adherence to treatment. As a result of the program of psychological support and psychotherapy were significantly more steel to meet adaptive coping options in behavioral and emotional spheres. Learning adaptive strategies of coping behavior and organization of effective treatment tactics have improved adherence to treatment and achieve a cure in 87.4% of patients.

Введение

Повышение приверженности к лечению больных туберкулезом является основой повышения эффективности терапии [3]. Однако, нельзя не заметить, что в случае неэффективности проводимого лечения приверженность к лечению снижается, больные начинают менее пунктуально выполнять рекомендации врача, возникает/повыша-

ется зависимость от алкоголя и наркотиков. Выявление туберкулеза является психотравмирующим, стрессирующим событием. Одной из основных характеристик возможности адаптации к стрессу является система копинговых реакций (механизмов совладания, преодоления). Она является достаточно стабильной характеристикой личности и может носить адаптивный и неадаптивный характер [1]. Научение больных адаптивным стратегиям копинг-поведения, ориентация лечебного процесса на эффективное лечение и излечение больного должны повысить приверженность к лечению, улучшить результаты терапии.

Материалы и методы

В ГКУЗ ТО Тверском ОКПТД было проведенного исследование, целью которого было определение характера копинговых стратегий у пациентов противотуберкулезного диспансера. Было опрошено 143 человека обоего пола, у которых были сформулированы показания для хирургического этапа лечения туберкулеза легких. Давность заболевания, от момента взятия на учет в противотуберкулезном учреждении колебалась от 6 месяцев до 24 лет и составила в среднем 3,9 года. Неэффективность предшествующей противотуберкулезной терапии стали у этих больных основой для снижения приверженности к лечению, неверию в возможность излечения, бессистемности и нерегулярности приема противотуберкулезных препаратов. Среди них у 59 (41,3%) человек был фиброзно-кавернозный туберкулез легких, у 24 (16,8%) – кавернозный, у 60 (41,9%) – туберкуломы. По характеру течения процесса прогрессирование на момент направления было констатировано у 89 (62,2%) человек, рецидив туберкулезного процесса после ранее проведенного эффективного лечения был у 5 человек, два пациента ранее перенесли хирургические вмешательства на легких по поводу туберкулеза. Генерализованный туберкулез был у 1 пациента. Средний возраст больных составил 36,5 лет, наиболее молодому пациенту было 22 года, наиболее пожилому – 60 лет. Все больные находились в трудоспособном возрасте и вели активный образ жизни. Бацилловыделение в мокроте было у 109 (76,2%) человек, из них МЛУ была констатирована у 74 (67,9%), ШЛУ – у 19 (17,4%), у 16 пациентов была устойчивость к 2-3 препаратам, но не к изониазиду и рифампицину одновременно. Суммарно, у большинства больных (93 человека - 65,0%) до операции была выявлена множественная и экстремальная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. У 35 больных не было бацилловыделения (что не исключало наличия лекарственной устойчивости ввиду прогрессирования заболевания на фоне терапии препаратами 1 ряда). Эпизоды кровохарканья отмечали 24 пациента. Сопутствующий сахарный диабет был у 89 (62,2%) человек, черепно-мозговая травма в анамнезе – у 48 (33,6%).

Для оценки возможностей личности в преодолении фрустрирующих ситуаций изучали степень адаптивности стратегий преодоления (копинг-поведения) в познавательной, поведенческой и эмоциональной сферах на основе опросника Хейма [1]. В качестве контрольных характеристик использованы данные литературного источника. В процессе повышения приверженности к лечению использовали индивидуальную беседу, организацию общения с другими больными, получившими эффективное противотуберкулезное лечение, просмотр обучающего видеофильма «Туберкулез: вопросы и ответы», изучение материалов брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза», разработанных Благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья» [2, 3].

Результаты

Для больных туберкулезом легких, так же как и для здоровых людей, оказался характерен очень широкий спектр механизмов совладания, однако эти спектры отличаются друг от друга.

В поведенческой сфере адаптивные формы поведения встречались реже, чем в контрольной группе (33 чел. (23,1%) и 56,0% соответственно). «Альтруизм», как форма поведения с оказанием бескорыстной помощи другим людям, встретился среди больных туберкулезом у 17 (11,9%), в контроле 10,0%. Отзывчивость, готовность оказать помощь ближнему и медицинскому персоналу встретились среди больных туберкулезом не реже, чем в общей популяции. «Сотрудничество» как форма поведения, при которой больной идет на общение с другими людьми, которые, как ему кажется, имеют больший опыт в разрешении конфликтов и трудных жизненных ситуаций, и «обращение» встречались значительно реже в сравнении с контрольной группой (11 (7,7%) и 18,0%; 4 (2,8%) и 28,0% соответственно).

Неконструктивные формы преодоления в поведенческой сфере встречались среди больных туберкулезом чаще, чем в контрольной группе (53 чел. (37,1%) и 18,0%). Например, «отступление», как проявление неспособности бороться с конфликтами и снижения фрустрационной толерантности среди больных туберкулезом встретилось у 94 (65,7%), в контроле 11,0%. Условно адаптивной (по факту неадаптивной) стратегией поведе-

ния было злоупотребление алкоголем – весьма частый способ ухода от разрешения созревшей проблемы.

При исследовании реакций совладания в когнитивной сфере оказалось, что конструктивные и относительно конструктивные стратегии преодоления встречались редко, что говорит о неадекватности поведенческих реакций в когнитивной сфере (в частности «передача смысла» – 6 (4,2%), в контроле 14,0%; «религиозность» – 3 (2,1%), в контроле 20,0%). Неадекватная стратегия «растерянности» у больных туберкулезом встречалась в 15 раз чаще, чем в контрольной группе (44 (30,8%) и 2,0% соответственно).

Наибольшие отличия выявлены при исследовании стратегий преодоления в эмоциональной сфере. Конструктивные формы копинг-поведения (оптимизм) здесь встретились в 3 раз реже, чем в контрольной группе (19 (13,3%) и 62,0%). Среди относительно конструктивных форм преобладала пассивная кооперация (40 (28,7%), в контроле 10,0%). Неконструктивные поведенческие стратегии в эмоциональной сфере у больных туберкулезом встречались значительно чаще, чем в контрольной группе (123 (86,0%) и 26,0%). При этом преобладало «подавление эмоций» 29 (20,3%), «самообвинение» 20 (14,0%), пессимизм 74 (51,7%).

Всем больным проведена групповая психотерапия с просмотром видеофильмов, направленная на снятие эмоционального напряжения, тревоги, неопределенности, повышение коммуникативных навыков и получение от других больных туберкулезом образцов адаптивных механизмов совладания. Первый этап повышения приверженности включал просмотр в больничной палате обучающего видеофильма «Туберкулез: вопросы и ответы». Фильм делили на три части, так как одномоментный просмотр всего фильма для пациентов, которые получают противотуберкулезные препараты, особенно изониазид, оказался затруднителен. После этого проводили беседу, во время которой больные могли задать возникшие у них вопросы, обсудить те или иные проблемы, связанные с заболеванием туберкулез и его лечением. Для последующего самостоятельного ознакомления больным рекомендовали материалы брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза». Как просмотр видеофильма, так и ознакомление с брошюрой проводили с использованием ноутбука, что сами больные оценили как более удобную форму работы. В последующем мы демонстрировали пациентов, которые ранее были в подобной ситуации и уже получили эффективную противотуберкулезную терапию и предоставляли возможность взаимного общения. Такие встречи проводили 1 раз в неделю для того, чтобы обеспечить больным возможность обдумать полученную информацию, сформулировать новые вопросы.

В результате применения программы психологической поддержки и психотерапии был получен положительный эффект, хотя далеко не все проблемы удается разрешить.

После лечения достоверно чаще стали встречаться адаптивные варианты совладания в поведенческой сфере (33 чел (23,1%) и 49 (34,3%) соответственно). При этом значительно чаще стали встречаться «обращение» (12,2% и 4,9%) и «оптимизм» (12,2% и 3,7%). Развитие оптимистического взгляда на будущее является важной частью каждодневной работы с больными. Нарастание частоты стратегии «обращения» связано прежде всего с развитием коммуникативных качеств и уверенностью в том, что обращаясь за помощью, можно получить ответ. Мы считает это положительным моментом, так как при этом уменьшается внутренняя неопределенность в связи с дефицитом информации, меньше становится оснований для развития психогенного дистресса. В то же время в когнитивной сфере адаптивные варианты копинг-поведения стали встречаться реже. Мы связывали это с развитием психологической защиты от диагноза в форме «отрицания болезни».

В отличие от некоторых других нозологий (прежде всего злокачественные новообразования), где благоприятным результатом терапии является нарастание частоты поведенческой стратегии «компенсация» в процессе лечения, что связано с увеличением частоты употребления больными алкоголя, и рассматривается как защитная реакция, у больных туберкулезом легких отмечено значительное снижение частоты употребления алкогольных напитков, что связано с появлением перспективы жизни и изменением системы ценностных ориентаций. В частности, 17 (11,9%) мужчин не только прекратили бытовое пьянство, но женились, у 5 отмечено рождение детей.

Изменения в спектре стратегий преодоления в когнитивной сфере не являются статистически достоверными. Однако можно заметить уменьшение частоты стратегии «религиозность» (3 (2,1%), до 1 (0,7%)), что связано с увеличением степени информированности пациентов и появлением наглядных примеров, что результаты лечения обусловлены не воздействием сторонних сил, а являются результатом труда медицинских работников. Кроме того, происходило уменьше-

ние частоты неконструктивной стратегии «растерянность» с 44 (30,8%) до 35 (24,5%), что связано, прежде всего, с устранением неопределенности диагноза и перспективы ближайшего лечения.

Наряду с нарастанием частоты стратегии «оптимизм» в эмоциональной сфере, необходимо отметить снижение частоты неадаптивной стратегии «подавление эмоций». В целом частота неконструктивных поведенческих стратегий в эмоциональной сфере у больных туберкулезом уменьшилась с 123 (86,0%) до 46 (32,2%). Мы связываем это с развитием коммуникативных навыков.

Всем больным проведено хирургическое лечение в УКБ ФП Первого МГМУ им. Сеченова, объем которого соответствовал характеру и распространенности основного процесса. При этом пульмонэктомии (или операции доудаления легкого после предшествующих резекций) выполнены у 32 (22,4%) человек, корригируюие торакопластики - у 66 (46,2%), лечебные торакопластики – у 17 (11,9%), комбинированные резекции – у 29 (20,3%), лобэктомии – у 34 (23,8%), атипичные резекции – у 24 (16,8%). У части больных операции были двусторонними или последовательными этапными. Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, как правило, по индивидуальному (IY) режиму. Ведущим фактором такого результата было повышение приверженности к лечению у больных, которые видели эффективность хирургического лечения у своих соседей по палате или отделению, и которые захотели подвергнуться хирургическому лечению в этом же учреждении (УКБ ФП Первого МГМУ им. Сеченова), а в последующем аккуратно и дисциплинированно выполнять назначения фтизиатра по послеоперационной химиотерапии. По сути – это научение новой адаптивной стратегии копинг-поведения в отношении собственной болезни.

Однако, не у всех больных удалось добиться изменения копинг-поведения. Часть больных остались недисциплинированны в проведении послеоперационной химиотерапии, у них не удалось сформировать адаптивные стратегии копинг-поведения и повысить приверженность к лечению. Через 1 год после операции у 7 человек, уклонявшихся от послеоперационной химитоерапии туберкулеза, выявлены рецидивы болезни. Суммарная эффективность формирования приверженности к лечению, формирования адаптивных стратегий копинг-поведения и эффективной терапии составила 125 человек (87,4%).

Выводы:

1. Значительный удельный вес неадаптивных стратегий копинг-поведения у больных туберкулезом сопровождался снижением приверженности к лечению.

2. В результате применения программы психологической поддержки и психотерапии достоверно чаще стали встречаться адаптивные варианты совладания в поведенческой и эмоциональной сферах.

3. Научение адаптивным стратегиям копинг-поведения и организация эффективной лечебной тактики позволили повысить приверженность к лечению и добиться излечения у 87,4%, казалось бы, неизлечимых больных туберкулезом легких.

Список литературы

1. Heim E. *Coping und adaptivitat: Gibt es geeignetes oder ungeeignetes coping? //Psychoterapie*. Psychosom. Med. Psychol.-1988.-H.1.-S.8-17.

2. http://pih.ru/pihbestpractices_methods.html.

3. Васильева И.А., Таран Д.В. *Проект по сбору и изучению лучших примеров организации лечения и клинического ведения больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сочетанным с ВИЧ-инфекцией*. Туб. 2014. №1 с. 3-6.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕБИОТИКА (ДУФАЛАК)

Процюк Раду Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Галан Ирина Олеговна – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Резюме

Введение. Сегодня туберкулез продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире. **Цель исследования –** изучить динамику показателей белкового обмена (содержание незаменимых аминокислот сыворотки крови) у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких на фоне комплексного лечения с использованием пребиотика (дуфалак). **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 67 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Они были разделены на две группы: в 1 группу вошло 30 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, которые получали стандартную антимикобактериальную терапию, во 2 группу вошло 37 больных, которые на фоне стандартной антимикобактериальной терапии получали пребиотик дуфалак. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей. **Результаты и обсуждение.** После проведенного лечения у пациентов 2 группы, которые в комплексном лечении получали пребиотик дуфалак, наблюдается достоверное ($p<0,05$) повышение общей суммы незаменимых аминокислот сыворотки крови до 10,1 ±0,1 мг в 100 мл сыворотки крови, а также достоверное ($p<0,05$) повышение содержания некоторых незаменимых аминокислот сыворотки крови (аргинина, гистидина, лизина, треонина, фенилаланина) в сравнении с пациентами 1 группы. **Выводы.** Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что впервые диагностированный туберкулез легких сопровождается нарушениями белкового обмена, а включение в комплексное лечение пребиотического препарата дуфалак приводит к нормализации содержания незаменимых аминокислот крови, что в свою очередь способствует повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез, белковый обмен, пребиотик

Rezumat: Modificările metabolismului proteic la pacienții cu tuberculoză pulmonară caz nou pe fondalul tratamentului complex cu utilizarea unui prebiotic (Dufalak)

Introducere. În prezent, tuberculoza continuă să fie o problemă medico-socială actuală nu numai în Ucraina, dar și în toată lumea. **Scopul cercetării** - pentru a studia dinamica indicilor metabolismului proteic (conținutul seric de aminoacizi esențiali), la pacienții cu tuberculoză pulmonară caz nou pe fondalul tratamentului complex cu utilizarea unui prebiotic (Dufalak). **Material și metode.** Studiul a inclus 67 de pacienți cu tuberculoză pulmonară caz nou. Pacienții au fost împărțiți în două grupe: grupa 1 a inclus 30 de pacienți cu tuberculoză pulmonară caz nou care au primit terapia standard antimicobacteriană, grupa 2 a inclus 37 pacienți care pe fondalul terapiei standard antimicobacteriene au primit prebioticul Dufalak. În grupa control au fost incluși 30 persoane sanatoase. **Rezultate și discuții.** După tratament la pacienții din grupul 2 la care în tratamentul complex a fost administrat și prebioticul Dufalak, s-a observat o creștere semnificativă ($p <0,05$), a aminoacizilor esențiali în serul total până la 10,1±0,1 mg per 100 ml de ser sanguin, precum și creșterea semnificativă ($p <0,05$), a conținutului în ser a unor aminoacizi esențiali (arginina, histidina, lizina, treonina, fenilalanina), în comparație cu pacienții din grupul 1. **Concluzii** Rezultatele acestui studiu sugerează că tuberculoza pulmonară caz nou cauzează tulburări ale metabolismului proteic, dar includerea în tratamentul complex antituberculos al prebioticului Dufalak duce la normalizarea conținutului în sânge a aminoacizilor esențiali, care, la rândul lor, sporește eficiența tratamentului.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, metabolismul proteic, prebiotic

Summary. Changes protein metabolism in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis on the background of comprehensive treatment with prebiotics (Dufalak)

Introduction. Today, tuberculosis is still relevant medical and social problem not only in Ukraine but all over the world. **Objective** - to study the dynamics of protein metabolism (the content of essential amino acids serum) in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis on the background of complex treatment with use of a prebiotic. **Materials and methods.** The study involved 67 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. They were divided into two groups: group 1 included 30 patients with newly diagnosed pulmonary TB who received standard antimycobacterial therapy in group 2 included 37 patients who on a background of standard antimycobacterial therapy received prebiotic dufalak. The control group consisted of 30 healthy people. **Results and discussion.** After treatment in patients 2 groups

are in the complex treatment of newly diagnosed tuberculosis received prebiotic dufalak, observed a significant ($p < 0.05$) increase in total serum essential amino acids to 10,1 ±0,1 mg per 100 ml of serum, and also significant ($p < 0.05$) increase in the content of certain essential amino acids serum (arginine, histidine, lysine, threonine, phenylalanine) in comparison with patients of group 1. **Conclusions.** Our results suggest that newly diagnosed pulmonary tuberculosis accompanied by disturbances of protein metabolism, and the inclusion in the comprehensive treatment of prebiotic dufalak drug leads to normalization of the blood content of essential amino acids, which in turn enhances the effectiveness of treatment.

Key words: tuberculosis, protein metabolism, prebiotic

Введение. Сегодня туберкулез продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой не только в Украине, но и во всем мире. Несмотря на тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, эпидемическая ситуация в Украине все еще остается сложной [10,11,15].

Украина, как и весь европейский регион, достигла определенных успехов в преодолении туберкулеза. В последние годы причины заболеваемости туберкулезом в Украине обусловлены: социально-экономическими трудностями, миграцией населения, снижением уровня жизни, неполноценным питанием, что дополнительно снижает резистентность организма к туберкулезу. Соответственно, организм не получает необходимое количество белков, структурными элементами которых являются аминокислоты, которые играют важную роль в ферментативных, биохимических, цитологических, иммунобиологических, дезинтоксикационных процессах в организме человека и являются биологически активными веществами или их предшественниками [4,6,8].

Пациенты, из социально неадаптированных слоев населения (безработные, злоупотребляющие алкоголем, наркотическими веществами, из мест лишения свободы) являются группой риска по возникновению распространенных форм туберкулеза легких с бактериовыделением и развитием химиорезистентности. Прогноз в отношении выздоровления у таких больных относительно неблагоприятный. Эффективность лечения туберкулеза значительно снижает действие целого комплекса факторов. Поэтому в ряде случаев одними антибактериальными препаратами без целенаправленной коррекции нарушений метаболизма невозможно достичь быстрого и полноценного излечения [13,15].

Антимикобактериальная терапия, безусловно, остается одним из основных методов лечения больных туберкулезом [9,10]. Но учитывая нестабильную эпидемиологическую ситуацию, увеличение количества тяжелых и осложненных форм, которые сопровождаются глубокими расстройствами метаболизма, возникает необходимость разработки и внедрения в практику эффективных комплексных методов лечения больных туберкулезом легких. Патогенетическая терапия у больных туберкулезом легких направлена на нормализацию имеющихся при туберкулезном процессе нарушений метаболизма, способствует уменьшению экссудативно-пневмонических явлений, ускорению их рассасывания, заживление полостей распада с наименьшими остаточными изменениями, стимуляцию репаративных процессов [10].

Туберкулез приводит к значительным нарушениям тканевого обмена, развитию дистрофических процессов. Отмечена тенденция к снижению общего уровня аминокислот в острой фазе туберкулезного процесса, прежде всего, за счет незаменимых, что объяснялось чрезмерным использованием их на энергетические и пластические потребности организма. К незаменимым аминокислотам относятся триптофан, фенилаланин, лизин, метионин, валин, лейцин, изолейцин, треонин, аргинин, гистидин. Они не синтезируются в организме человека, и потребность в них обеспечивается за счет пищевых продуктов. Содержание аминокислот в плазме крови влияет на метаболические процессы, а их динамическое равновесие обеспечивается катаболизмом белков в различных органах и тканях и экзогенным поступлением с пищевыми продуктами. Снижение уровня незаменимых аминокислот объясняется нарушением всасывания их из кишечника, угнетением ферментативных систем, участвующих в обмене аминокислот, а также чрезмерным использованием их на энергетические и пластические потребности организма. Это может быть обусловлено недостаточной белковообразующей функцией печени, нарушениями со стороны нервной и эндокринной систем. Снижение уровня свободных аминокислот (валина, лейцина, серина, глицина, пролина) в сыворотке крови, достоверно связано с уменьшением роли аргинина в образовании мочевины. Эти исследования позволяют сделать вывод о том, что дисбаланс аминокислот сыворотки крови у больных циррозом печени протекает параллельно с дисбиозом кишечника [1, 2, 3, 5].

Известно, что в результате туберкулезной интоксикации и длительной химиотерапии туберкулеза происходят выраженные патологические изменения в системе пищеварительного тракта – подавление нормальной микрофлоры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, бурное развитие условно-патогенных бактерий. Лечение таких пациентов требует разработки методов вспомогательной терапии – терапии сопровождения, которая в первую очередь касается предупреждения поражений печени и нарушений микробиоценоза кишечника. Дисбиотические нарушения требуют коррекции пребиотиками и пробиотиками, что улучшает не только состояние микрофлоры кишечника, но и способствует улучшению результатов лечения туберкулеза [5,7,12].

Пребиотики – это ингредиенты продуктов питания, которые не усваиваются, положительно (благоприятно) влияют на хозяина: стимулируют рост и / или активность полезных лакто- и бифидобактерий и улучшают метаболизм. К наиболее известным пребиотикам относится лактулоза. Лактулоза стимулирует рост кисломолочных бактерий, что приводит к подавлению размножения протеолитической флоры и, таким образом, образованию аммиака и конечных токсичных продуктов распада белков. Отмечается особая роль пребиотического эффекта у препарата Дуфалак, при назначении его пациентам, которые получают антибиотики для лечения инфекционных заболеваний [14,16].

Цель исследования – изучить динамику показателей белкового обмена (содержание незаменимых аминокислот сыворотки крови) у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких на фоне комплексного лечения с использованием пребиотика дуфалак.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 67 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Все больные лечились в Киевском городском противотуберкулезном диспансере № 1. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины – 53 (79,1%), женщин было 14 (20,9%). Средний возраст пациентов составил 38,4±1,8 лет. Все пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошло 30 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, которые получали стандартную антимикобактериальную терапию, во 2 группу вошло 37 больных, которые на фоне стандартной антимикобактериальной терапии получали пребиотик Дуфалак по 20 мл 3 раза в день на протяжении 2-х недель.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил 35,4±1,3 лет. Среди них мужчин было 16 (53,0%), женщин – 14 (47,0%).

В течение 5 дней после поступления больных на лечение проводилось их комплексное обследование. Оно включало детальный сбор анамнеза, объективные методы выявления симптомов заболевания (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторные методы исследования (клинические анализы крови и мочи, микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты или промывных вод из бронхов), рентгенологические методы исследования легких (рентгенография, флюорография, томография), спирографию. А также выполнялись дополнительные обследования (биохимический анализ крови, определение содержания заменимых и незаменимых аминокислот, и аммиака в сыворотке крови и др.). На основании полученных данных формулировался окончательный диагноз.

Для изучения динамики показателей белкового обмена у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в процессе комплексного лечения с использованием пребиотика Дуфалак мы определяли содержание незаменимых аминокислот сыворотки крови (отдельных аминокислот и общей суммы).

Лабораторные исследования у больных проводились в два этапа: при поступлении и через 2 мес. лечения. Материалом для них была венозная кровь, забор которой проводился натощак. Применялся метод ионообменной жидкостно-колоночной хроматографии, который дает информацию о качественном и количественном составе аминокислот, позволяет проследить за изменениями, которые происходят в организме под воздействием тех или иных факторов. Исследования проводились с помощью автоматического анализатора аминокислот ААА - 339- Т, методом ионообменной колоночной хроматографии на базе лаборатории технологии биопрепаратов (группа хроматографии) Института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины.

Результаты и обсуждение. После проведения клинико-лабораторных обследований было установлено, что у всех пациентов 1 и 2 группы которые находились под нашим наблюдением перед началом антимикобактериальной терапии наблюдались симптомы интоксикации (общая слабость, быстрая утомляемость, субфебрильная температура, повышенная потливость, плохой аппетит). Снижение массы тела отмечалось у 21 (70,0%) пациента 1 группы и 26 (70,2%) 2 группы. Следует отметить, что у 23 (76,7%) обследованных

1группы и 29 (78,4%) 2 группы туберкулезный процесс в легких занимал больше трех сегментов, у 22 (73,3%) обследованных 1группы и 28 (75,7%) 2 группы отмечался распад легочной ткани, у 23 (76,7%) пациентов 1группы и 29 (78,3%) 2 группы выявлено бактериовыделение.

До начала лечения у пациентов обеих групп выявлено снижение общей суммы незаменимых аминокислот сыворотки крови в 1,2 – 1,3 раза (1 группа –до 8,8 ±0,4 мг в 100 мл сыворотки крови и 2 группа – до 8,5 ±0,5 мг в 100 мл сыворотки крови), в сравнении с контрольной группой (10,9±0,7 мг в 100 мл сыворотки крови). Необходимо отметить, что у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в 1 группе отмечалась гипоаминоацидемия, в основном за счет достоверного снижения концентрации таких незаменимых аминокислот как лизин (в 1,3 раза), аргинин (в 1,3 раза), гистидин (в 1,4 раза), метионин (в 1,3 раза), фенилаланин (1,2 раза). Во 2 группе пациентов наблюдалась подобная картина за счет достоверного снижения концентрации таких незаменимых аминокислот как лизин (в 1,3 раза), аргинин (в 1,3 раза), гистидин (в 1,5 раза), метионин (в 2,0 раза), треонин (1,3 раза), (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели содержания незаменимых аминокислот сыворотки крови у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и контрольной группы (M±m)

Аминокислота (мг в 100 мл сыворотки крови)	Контрольная группа n= 30	1 группа (n= 30)	2 группа (n= 37)
Лизин	2,2±0,2	1,7±0,1[1]	1,7±0,1[1]
Гистидин	1,1±0,1	0,8±0,1[1]	0,7±0,1 [1]
Аргинин	1,2±0,1	0,9±0,1[1]	0,9±0,04[1]
Треонин	1,2±0,1	1,0±0,1	0,9±0,04[1]
Валин	1,9 ±0,2	1,7±0,1	1,7±0,03
Метионин	0,4±0,04	0,3±0,02[1]	0,2±0,03[1]
Изолейцин	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,02
Фенилаланин	0,7±0,04	0,6±0,03[1]	0,7±0,01
Лейцин	1,2±0,1	1,0±0,1	1,1±0,04
Сумма незаменимых аминокислот	10,9±0,7	8,8±0,4[1]	8,5±0,5[1]

Примечание:[1] – показатели у пациентов 1 и 2 группы статистически достоверно отличаются от показателей контрольной группы (p<0,05).

Выявленные нами нарушения в аминокислотном спектре сыворотки крови отражают нарушения белкового обмена и их можно считать интегральным результатом различных причин (нарушение всасывания аминокислот в кишечнике, угнетение ферментативных систем, дисфункция эндокринных систем с общим смещением равновесия метаболических процессов в сторону катаболических и многие другие).

После проведенного комплексного лечения у больных обеих групп отмечалось увеличение общей суммы незаменимых аминокислот сыворотки крови в 1 группе –до 9,1 ±0,2 мг в 100 мл сыворотки крови и во 2 группе – до 10,1 ±0,1 мг в 100 мл сыворотки крови. Кроме того, увеличилось содержание некоторых незаменимых аминокислот сыворотки крови (аргинина, гистидина, валина, лизина, лейцина), но полной нормализации содержания незаменимых аминокислот крови не произошло. У пациентов 2 группы которые в комплексном лечении впервые диагностированного туберкулеза получали пребиотик дуфалак, после лечения наблюдается достоверное (p<0,05) повышение общей суммы незаменимых аминокислот сыворотки крови до 10,1 ±0,1 мг в 100 мл сыворотки крови, а также достоверное (p<0,05) повышение содержания некоторых незаменимых аминокислот сыворотки крови (аргинина, гистидина, лизина, треонина, фенилаланина) в сравнении с пациентами 1 группы (Таблица 2).

Таблица 2

Динамика содержания незаменимых аминокислот сыворотки крови у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких под влиянием комплексного лечения с использованием пребиотика Дуфалак (M±m)

Аминокислота (мг в 100 мл сыворотки крови)	Контрольная группа (n= 30)	1 группа (n= 30)	2 группа (n= 37)
Лизин	2,2±0,2	1,7±0,1	2,1±0,02[1,2]
Гистидин	1,1±0,1	0,8±0,1	1,0±0,02[1,2]
Аргинин	1,2±0,1	1,0±0,03	1,1±0,02[1,2]
Треонин	1,2±0,1	1,0±0,03	1,2±0,1[1,2]
Валин	1,9 ±0,2	1,9±0,1	1,9 ±0,03[1]
Метионин	0,4±0,04	0,3±0,02	0,3±0,02[1]
Изолейцин	0,7±0,1	0,7±0,04	0,7±0,03
Фенилаланин	0,7±0,04	0,6±0,03	0,7±0,02[2]
Лейцин	1,2±0,1	1,2±0,07	1,2±0,1
Сумма незаменимых аминокислот	10,9±0,7	9,1±0,2	10,1±0,1[1,2]

Примечание:[1] – показатели после лечения статистически достоверно отличаются от показателей до лечения (p<0,05);

[2] – статистически достоверное отличие показателей у пациентов 1 и 2 группы после лечения (p<0,05).

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что впервые диагностированный туберкулез легких сопровождается нарушениями

белкового обмена, а включение в комплексное лечение пребиотического препарата дуфалак приводит к нормализации содержания незаменимых аминокислот крови, что в свою очередь способствует повышению эффективности лечения.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что до начала лечения у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких отмечаются нарушения белкового обмена за счет уменьшения общей суммы незаменимых аминокислот сыворотки крови, в частности, содержания лизина, гистидина, аргинина, метионина, фенилаланина, треонина. Антимикобактериальная терапия в течение двух месяцев способствует положительной динамике нарушений белкового обмена (увеличению общей суммы и содержания отдельных незаменимых аминокислот сыворотки крови. Но полной нормализации аминокислотного состава сыворотки крови не происходит. Использование патогенетических методов лечения (пребиотического препарата дуфалак) в сочетании с антимикобактериальной терапией способствует нормализации аминокислотного состава сыворотки крови и повышению эффективности лечения.

Литература

1. Галан І.О. *Вміст незамінних амінокислот крові у хворих на туберкульоз органів дихання в процесі лікування* // Український науково-практичний журнал «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». 2015. № 2 (21). с. 68-72.

2. Галан И.О. *Динамика нарушений белкового обмена у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в процессе лечения*. Материалы пятой межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза», 11 марта 2016 г., Тверь. с.71-76.

3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П. *Біохімія людини: підручник – Тернопіль*: «Укрмедкнига», 2001. 699 с.

4. Грузєва Т.С., Галієнко Л.І. *Сучасні медико-соціальні аспекти проблеми раціонального харчування в Україні*. Спеціальний випуск з нагоди дня здоров'я. Науко-практичний журнал «Східноєвропейський журнал громадського здоров'я ». 2015. №1(22). с. 107-108.

5. Губський Ю.І. *Біологічна хімія: підручник – Київ-Тернопіль*: «Укрмедкнига», 2000. 508 с.

6. Закон України від 16 жовтня 2012 № 5451 – VI «*Концепція Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012 - 2016 роки*.

7. Зайченко О.Е. *Пребиотики, пробиотики и симбиотики в профилактике остеопороза* / Украинский терапевтический журнал № 1 2014. с.85 - 93.

8. Корж О.В., Тлустова Т.В., Цокурова О.В., Лазуткіна Д.М. *Стан фактичного харчування та харчовий статус хворих на туберкульоз легень*. Вестник гигиены и епидемиологии. 2009.№1 с. 178 – 182.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.09.2014 р. №620 *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим Туберкульоз*. 2014. 197 с.

10. Петренко В.І. *Фтизіатрія: національний підручник* / Петренко В.І., Тодоріко Л.Д., Грищук Л.А. та ін.; за ред. В.І. Петренка. К.:ВСВ «Медицина», 2015. 472 с.

11. Петренко В.І., Процюк Р.Г. *Проблема туберкульозу в Україні*. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2015. № 2 (21). с.16 - 28.

12. Підвербецька О.В., Степаненко В.О., Бойко А.В. *Стан мікрофлори товстого кишечника в динаміці лікування туберкульозу легень*. Матеріали 96-і підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці 16,18,23 лютого 2015 р.). Чернівці: Медуніверситет, 2015. с. 260.

13. Рогожин А.В., Константиновская О.С., Лебедь Л.В., Кузнецова И.Н., Синенко Т.А. *Современные аспекты фармакотерапии различных типов туберкулеза легких.* Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали XXXI Всеукр. наук.-практ.конф. з між нар. участю (22 травня 2014 року). Х.: НФаУ, 2014, с. 256- 260.

14. Русин В.І., Сірчак Є.С., Авдеєв В.В. *Зміни показників амінокислотного спектру крові у хворих на цироз печінки на фоні комплексної терапії дисбіотичних порушень кишечнику із застосуванням пробіотика лаціум*// Сучасні медичні технології 2010. № 4. с.78-83.

15. Туберкульоз в Україні. Аналітично статистичний довідник. К. 2015.

16. Фадєєнко Г.Д., Кушнир І.Е. *Дисбіотичні порушення кишечнику і шляхи їх корекції.* Сучасна гастроентерологія № 2 (28) 2006. с. 30-32.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ПРИ ЕГО СОЧЕТАНИИ С *ХОБЛ*

Платонова Ирина[1] – старший научный сотрудник, Лаповец Наталия[1] – старший научный сотрудник, Ткач Елена[1] – старший научный сотрудник, Сахелашвили Манана[2] – доктор мед. наук, професор, Мажак Квитослава[1] – старший научный сотрудник, Щурко Галина[1] – научный сотрудник,
[1]ГУ Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены МЗ Украины,
[2]Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Резюме

Изучены особенности и дана сравнительная оценка иммуновоспалительных реакций у 27 больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких и 32 больных туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Характерной особенностью иммунологических нарушений при коморбидной патологии было угнетение фагоцитарного звена иммунитета: уменьшение 1,5 раза, относительно группы доноров и в 1,7 раз относительно больных с ВДТБ, количества фагоцитозактивных клеток, поглощающей способности нейтрофилов, снижение содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов. Указанные нарушения констатировали у 81,3% больных туберкулезом совмещенным с ХОБЛ и у 25,9% с ВДТБ.

Ключевые слова: иммуновоспалительные реакции, туберкулез, сочетание туберкулеза и ХОБЛ

Rezumat. Aspecte comparative ale reacţiilor imunoinflamatorii la pacienţii cu tuberculoză pulmonară caz nou şi asociată cu BPOC

Au fost studiate caracteristicile şi evaluate comparativ reacţiile imunoinflamatorii la 27 pacienţi cu tuberculoză pulmonară caz nou (TB-CN) şi 32 pacienţi cu tuberculoză pulmonară combinată cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC). O trăsătură caracteristică a tulburărilor imunologice în cazul patologiei comorbide a fost depresia imunităţii fagocitare: scăderea cu 1,5 ori în comparaţie cu grupul de donatori şi de 1,7 ori în grupul pacienţilor cu TB-CN, a cantităţii celulelor fagocitare active, capacitatea de absorbţie a neutrofilelor, reducerea cantităţii proteinelor lizozomilor cationici din leucocitele granulocitare. Dereglările menţionate s-au remarcat în 81,3% dintre pacienţii cu tuberculoză pulmonară asociată cu BPOC şi în 25,9% cazuri cu TB-CN.

Cuvinte-cheie: reacţie imunoinflamatorie, tuberculoză, asociaţia TB şi BPOC

Summary. Comparative aspects of the immune inflammatory response in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and when it is combined with COPD

The features is studied and the comparative evaluation of immune inflammatory responses is given for 27 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (VDTB) and 32 patients with tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The characteristic feature of immunological disorders with comorbid pathology was the depression of phagocytic immunity: in 1,5 time decrease relative to the donor group, and in 1,7 times the VDTB patients, the amount of active cells, phagocytosis, absorbing ability of neutrophils, decrease in the content cationic lysosomal proteins of the granulocyte leukocytes. These disorders was ascertained in the 81,3% of patients with tuberculosis combined with COPD and 25,9% with VDTB.

Key words*:* immunoinflammatory reaction, tuberculosis, TB and COPD

Введение. Проблема коморбидности и мультиморбидности туберкулеза крайне важна во фтизиатрии. В повседневной клинической деятельности врачи-фтизиатры, пульмонологи часто сталкиваются с проблемой взаимосвязи хронической обструктивной болезни лёгких и туберкулёза, что отрицательно влияет и отягощает их течение, способствует прогрессированию как туберкулеза так и ХОБЛ [2, 3]. Это происходит преимущественно за счет нарастания необратимого компонента бронхиальной обструкции, обусловленной ХОБЛ [4]. Выше упомянутые нозологии имеют сходные факторы риска - курение, низкий социально-экономический статус больного, нарушение иммунной защиты организма [8, 9]. Установлено, что полиморбидний характер поражения при ХОБЛ это результат системного воспаления, основная роль в котором принадлежит нейтрофильным гранулоцитам, моноцитам, лимфоцитам [1, 5, 10, 11]. Развитие и течение туберкулеза также в значительной степени определено состоянием иммунологической реактивности организма,

в частности клеточного иммунитета [6, 7]. Иммунопатогенетические механизмы туберкулеза совмещенного с ХОБЛ, на сегодняшний день, изучены недостаточно. Неблагоприятная эпидемическая ситуация касательно туберкулеза, прогрессирующий рост заболеваемости ХОБЛ и, соответственно, увеличение удельной доли туберкулеза сочетанного с ХОБЛ определяет актуальность их изучения.

Цель работы - изучить особенности и провести сравнительную оценку иммуновоспалительных реакций у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и туберкулезом совмещенным с ХОБЛ.

Материалы и методы. Изучение особенностей фагоцитарного, Т-клеточного, специфического противотуберкулезного и гуморального иммунитета проведено у 59 больных с ВДТБ легких. Пациенты разделены на группы сравнения в зависимости от наличия ХОБЛ: референтная группа - 27 человек с ВДТБ легких, основная группа - 32 человека с ВДТБ легких в сочетании с ХОБЛ на стадии обострения. В группах преобладали мужчины: 59,3% (16) и 84,4% (27). Средний возраст пациентов в группах составлял 38,5 и 47,3 года. Преобладающей клинической формой ВДТБ легких в группах был диссеминированный туберкулез: 63,0% и 59,4% случаев. Инфильтративный туберкулез диагностирован в 37,0% и 40,6% случав, соответственно. По степени тяжести ХОБЛ, впервые диагностированные больные туберкулезом легких распределялись следующим образом: с легкой степенью тяжести 12,5% (4), с среднетяжелой - 65,6% (21) и тяжелой степенью течения заболевания 21,9% (8). Иммунологические исследования проводили при поступлении больных на стационарный этапп лечения и включали: определение общего количества Т-лимфоцитов (Е-РОК), их пролиферативной активности в реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемаглютинином (РБТЛ с ФГА), количества сенсибилизированных к туберкулину Т-лимфоцитов (И-РОК) и их функциональной активности (РБТЛ с ППД-Л), иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G, Ig E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ)), общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов (НСТ-тест), катионных лизосомальных белков гранулоцитов (КЛБ). Определение данных показателей проводили по общепринятым методикам. Исследование показателей нормы проведено у 30 доноров. Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью компьютерного пакета программ Microsoft Office.

Результаты и обсуждение. Проведенные иммунологические исследования у больных с ВДТБ легких и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ обнаружили ряд нарушений в системе иммунитета, а также особенностей присущих определенной нозологии. Результаты исследований представлены в таблице. Установлено, что у больных ВДТБ легких и ХОБЛ на стадии обострения, имело место угнетение фагоцитарного звена иммунитета. У пациентов основной группы, по сравнению с референтной и группой доноров, наблюдалось уменьшение в 1,7 и 1,5 раза количества фагоцитирующих клеток (ФИ) - (43,3±2,2)% сравнительно с (74,5±1,2) %, $p<0,001$ и (67,1±3,1) %, соответственно, $p_{1,2}<0,05$-0,001. Поглощающая активность фагоцитирующих клеток у больных основной группы составляла (4,9±1,0) относительно (13,1±0,7) у лиц референтной, $p<0,001$ и (6,8±0,5) у доноров, $p_1>0,05$, $p_2<0,001$. У больных ВДТБ в сочетании с ХОБЛ, в сравнении с ВДТБ, констатировали также недостаточность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и уменьшение содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов.

Интенсивность освобождения соединений активного кислорода нейтрофильными лейкоцитами (НСТ-тест) у больных основной группы была в 1,3 раза ниже, чем у лиц референтной и в 1,5 раза, чем у группы доноров. НСТ-тест был равен (13,6±1,0)% относительно (17,9±1,3)%, $p<0,05$ и (9,3±0,8)% у здоровых, $p_{1,2}<0,05$-0,001. Показатели КЛБ отвечали (79,3±0,8)% и (85,2±1,1)%, соответственно, $p<0,05$, у доноров - (88,0±1,4)%, $p_{1,2}<0,05$.

При коморбидной патологии уменьшение количества фагоцитозактивных клеток, снижение их поглощающей способности и показателей катионных лизосомальных белков отмечали у 81,3% пациентов. При ВДТБ - у 25,9%.

В обеих группах обследуемых констатировали наличие Т-клеточной иммуносупрессии, выраженной уменьшением общего количества Т-лимфоцитов и угнетением их функциональной активности. В сравнении с донорами в основной и референтной группах примерно в 1,6 раза уменьшалось общее количество Т-лимфоцитов, Е-РОК - (29,3±2,0)% и (27,6±2,1)%, ($p>0,05$), относительно (46,1±2,8)% у доноров, $p_{1,2}<0,001$ и в 1,4 раза количество бласттрансформированных под действием ФГА лимфоцитов, РБТЛ с ФГА - (30,2±2,4)% и (32,7±1,3)%, ($p<0,05$), относительно (45,6±2,1)%, соответственно, $p_{1,2}<0,001$. У по-

ловины больных основной группы нарушения Т-клеточной защиты характеризовались уменьшением более чем на 30,0%, общего количества Т-лимфоцитов и угнетением их пролиферативной активности. В референтной группе удельный вес таких больных составлял 33,3%.

Таблица

Особенности иммуновоспалительных реакций у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ

Группы / Показатели	**Доноры**	**Референтная группа (ВДТБ)**	**Основная група (ВДТБ+-ХОБЛ)**
	n=30	**n=26**	**n=32**
ФЧ (количество поглощен. гранул латекса)	6,8 ± 0,5	13,1 ±0,7*	4,9±1,0▪
ФИ (%)	67,1 ± 3,1	74,5±1,6*	43,3±2,2*▪
НСТ-тест (%)	9,3 ± 0,8	17,9±1,3*	13,6±1,0*▪
КЛБ (%)	88,0 ± 1,4	85,2±1,1	79,3±1,8*▪
Е – РОК (%)	46,1 ± 2,8	27,6±2,1*	29,3±2,0*
И – РОК (%)	4,2 ± 0,3	7,4±0,1*	7,7±0,2*
РБТЛ с ФГА (%)	45,6 ± 2,1	32,7±1,3*	30,2±2,4*
РБТЛ с ППД-Л (%)	1,3 ± 0,2	3,6±0,3*	2,8±0,2*▪
ЦИК (ед.опт. плот.)	78,1 ± 5,6	164,2±6,8*	175,8±9,3*
Ig E (МЕ)	62,5 ± 9,4	145,6±8,5*	184,1±7,7*▪
Ig A (г/л)	1,88 ± 0,11	4,32±0,33*	4,43±0,11*
Ig M (г/л)	1,15 ± 0,09	2,45±0,14*	2,90±0,08*▪
Ig G (г/л)	12,80 ± 1,50	17,84±2,21*	25,95±1,56*▪

Примечания: 1. *- изменения достоверные относительно доноров (p <0,05-0,001);

2. ■ - изменения достоверные относительно референтной группы (p <0,05-0,001).

Статистически достоверную разницу между группами больных отмечали со стороны показателей специфического противотуберкулезного иммунитета. У больных туберкулезом совмещенным с ХОБЛ, сравнительно с группой лиц с ВДТБ без сопутствующей патологии, была увеличена популяция сенсибилизированных к туберкулину Т-лимфоцитов, И-РОК - (7,7±0,2)% относительно (7,4±0,1)%, p>0,05 и (4,2±0,3)%, $p_{1,2}$<0,001 у доноров с угнетением их пролиферативной активности, РБТЛ с ППД-Л - (2,8±0,2)% относительно (3,6±0,3)%, p<0,05 и (1,3±0,2)% у здоровых, $p_{1,2}$<0,001. Следует отметить, что у 31,3% пациентов основной группы in vitro наблюдали полную или частичную толерантность специфических Т-лимфоцитов к туберкулину. В референтной - у 11,1%.

Т-клеточная иммуносупрессия у больных основной и референтной группы сопровождалась активированием В-звена иммунитета с выраженным усилением продукции иммуноглобулинов и ростом в крови уровня ЦИК. Однако, более активное антителообразование Ig E, Ig M, Ig G было характерно для больных основной группы: Ig E (184,1±7,7) МЕ относительно (145,6±8,5) МЕ у лиц референтной группы, p<0,05 и (62,5±9,4) МЕ у доноров, $p_{1,2}$<0,001; Ig M (2,90±0,08) г/л относительно (2,45±0,14) г/л, p<0,05 и (1,15±0,09) г/л, соответственно $p_{1,2}$<0,001; Ig G (25,95±1,56) г/л относительно (17,84±2,21) г/л, p<0,05 и (12,80±1,50) г/л у здоровых, $p_{1,2}$<0,001.

Выводы: Иммуновоспалительные реакции у больных с ВДТБ легких и ВДТБ совмещенным с ХОБЛ отличались по характеру и интенсивности. Характерной особенностью сочетания ВДТБ с ХОБЛ являлось угнетение фагоцитарного звена иммунитета: достоверное уменьшение, как в отношении доноров (в 1,5 раза) так и больных с ВДТБ (в 1,7 раза) количества фагоцитозактивных клеток и их поглощающей способности, снижение содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов. При коморбидной патологии эти нарушения выявляли в 3,1 раза чаще (у 81,3% больных), нежели при ВДТБ (у 25,9% пациентов).

У больных ВДТБ совмещенным с ХОБЛ чаще преобладал резко выраженный гуморальный тип иммунного ответа с усилением продукции Ig E, Ig M, Ig G (p<0,05) и снижением специфических клеточных реакцій. У 31,3% пациентов (относительно 11,1% с ВДТБ) отмечали in vitro наличие полной или частичной туберкулновой толерантности специфических Т-лимфоцитов; в 1,5 раза чаще констатировали Т-клеточную иммуносупрессию с уменьшением, более чем на 30,0% Т-лимфоцитарного пула и угнетением пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

Функциональные изменения фагоцитарного звена иммунитета: ФЧ, ФИ, КЛБ могут использоваться как лабораторные дифференциально-диагностические тесты для определения наличия обострений ХОБЛ.

Список литературы

1. Авдеев С. Н., *Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание,* Пульмонология, 2007; 2, с. 104–13.

2. Багишева Н. В., Мордык А.В., Руденко С.А. и др., *Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет,* ЭНИ Забайкальский медицинский вестник, 2015; 3, с.73–7.

3. Батищева Т.Л., Багишева Н. В., Мордык А.В. и др., Медицинский вестник Северного Кавказа, 2014; 4(36), с. 329–31.

4. Визель А. А. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз, Хроническая обструктивная болезнь лёгких*, Под ред. Чучалина А. Г., М.: Атмосфера, 2008; с. 480–5.

5. Перцева Т. Ю., Конопкіна Л. І., *Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень,* Український пульмонологічний журнал, 2007; 1, с. 22–6.

6. Черенько С. О*., Імунопатогенез туберкульозу*, Астма та алергія, 2013; 1, с. 32–7.

7. Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г., *Противотуберкулезный иммунитет*, Український пульмонологічний журнал, 2010; 4, с. 53–8.

8. Черников А. Ю., *Особенности течения туберкулёза у больных ХОБЛ,* http://med-read.ru/osobennosti-techeniya-tuberkulyoza-u-bol-ny-h-hobl)].

9. Biswajit C., Peter MA C., Peter DO D., *Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease*, Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., 2007; 2 (3), p 263–72.

10. Curtis J. L., Freeman C.M., Hogg J.C., *The immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease,* The Proceedligs of the American Hyoracis Society, 2007;4, p. 512–21.

11. Pons J. [et al.]. *Blunted T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease,* Eur. Respir. J., 2005; 25, p. 441–6.

ASPECTELE CLINICO-RADIOLOGICE, MICROBIOLOGICE ŞI EFICACITATEA TRATAMENTULUI LA PACIENŢI CU TUBERCULOZA PULMONARĂ DIAGNOSTICAŢI PRIN XPERT *MTB/RIF*

Aurelia Ustian[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Valeriu Crudu[2] – dr. în şt. med., conf. cercet., Alina Malic[1] – asist. univ., Adriana Niguleanu[1] – dr. în şt. med., Evelina Lesnic[1] – dr. în şt. med.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Xpert MTB/Rif este un test nou molecular pentru diagnosticarea precoce a tuberculozei şi aprecierea rezistenţei la unul din cele mai importante preparate antituberculoase - rifampicină. Scopul studiului a fost aprecierea aspectelor clinico-radiologice, microbiologice şi eficacităţii tratamentului la pacienţi cu tuberculoză pulmonară diagnosticaţi prin Xpert MTB/Rif. A fost studiat un lot de 310 pacienţi cu tuberculoză pulmonară trataţi la Spitalul clinic municipal de tuberculoză în 2014. Bolnavii au fost distribuiţi în 2 eşantioane: eşantion I – 123 bolnavii cu rezultatul pozitiv Xpert MTB/Rif, sensibil la rifampicină şi eşantion II – 187 bolnavi cu Xpert MTB/Rif negativ. Sputa microscopic pozitivă a fost determinată în 72 (58,5%) cazuri în eşantionul I şi numai la 9 (4,8%) bolnavi - în eşantionul II, p<0,001. Cultura a fost pozitivă la 103 (83,7%) pacienţi în eşantionul I şi la 15 (8%) bolnavi în eşantionul II, p<0,001. Succesul tratamentului (vindecat şi tratament încheiat) în eşantionul I a fost stabilit în 77,3%, iar în eşantionul II – în 85,6% cazuri.

Cuvinte-cheie: tuberculoza pulmonară, Xpert MTB/Rif

Summary. Clinical, radiological, microbiological aspects and treatment efficacy in pulmonary TB patients diagnosed by Xpert MTB/Rif

Xpert MTB/Rif is a new molecular test for early TB diagnosis and assessment of resistance to the one of the most important antituberculosis drug - rifampicin. The aim of the study was to evaluate the clinical, radiological, microbiological aspects and treatment efficacy in TB pulmonary patients diagnosed by Xpert MTB/Rif. Were studied a group of 310 pulmonary tuberculosis patients, treated in the IMSP SCMF, in 2014. Patients were distributed in two groups: 1st group - 123 patients with positive result Xpert MTB/ RIF, sensitive to rifampicin and 2nd group - 187 patients with Xpert MTB/

Rif negative. Sputum microscopy was positive in 72 (58.5%) cases in the 1st group and only in 9 (4.8%) patients in the 2nd group, p <0.001. Culture was positive in 103 (83.7%) cases in the 1st group, and in 15 (8%) cases - in the 2nd group, p <0.001. Treatment success (cured and treatment completed) rate was 77, 3% in the 1st group and 85.6% - in the 2nd group.

Key words: pulmonary tuberculosis, Xpert MTB/Rif

Резюме. Клинико-рентгенологические, микробиологические аспекты и эффективность лечения у пациентов с туберкулезом легких диагностированных Xpert MTB/RIF

Xpert MTB/RIF – новый молекулярный тест для ранней диагностики туберкулеза и оценки устойчивости к одному из наиболее эффективных противотуберкулезных препаратов – рифампицину. Цель исследования – оценка клинико-рентгенологических, микробиологических аспектов и эффективности лечения у пациентов с туберкулезом легких диагностированных посредством Xpert MTB/RIF. В ходе исследования были изучены данные 310 больных туберкулезом легких, лечившихся в Муниципальной Клинической Фтизиопульмонологической больнице Кишинева, в 2014 г. Пациенты были распределены на две группы: I группа – 123 больных с положительным результатом Xpert MTB/RIF, чувствительным к рифампицину и II группа – 187 больных с отрицательным результатом Xpert MTB/RIF. Микроскопия мокроты была положительной у 72 (58,5%) больных I-й группы и у 9 (4,8%) пациентов II-й группы, p<0,001. Культура была положительной у 103 (83,7%) пациентов из I-й группы, и у 15 (8%) больных II-й группы, p <0,001. Успешное лечение (излечение и законченное лечение) в I-й группе составило 77, 3%, а во II-й группе – 85,6%.

Ключевые слова: туберкулез легких, Xpert MTB / RIF

Introducere. Tuberculoza (TB) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze infectioase de morbiditate şi mortalitate din lume în rândul adulţilor. La nivel global în 2014 au fost estimate 3,3% cazuri noi şi 20% cazuri tratate anterior de TB MDR. În tările Europei de Est şi Asiei Centrale rata TB MDR rămâne a fi cea mai înaltă. Republica Moldova este o ţară cu o povară mare a TB MDR. Conform datelor OMS în 2014 în Republica Moldova au fost estimate 24% cazuri noi şi 62% cazuri de retratament TB MDR. Creşterea alarmantă ale incidenţei TB MDR la nivel mondial, apariţia tuberculozei cu rezistenţa extensivă la medicamente, transmiterea TB nosocomială documentată şi mortalitatea înaltă în cazurile TB MDR sau TB XDR, cu co-infecţia TB/HIV au evidenţiat necesitatea urgentă de implementare a unor metode noi de diagnostic rapid. Au fost interprinse eforturi substanţiale în consolidarea capacităţilor de laborator în diagnosticul TB la bolnavii de TB MDR şi cu frotiuri negative, prin utilizarea sporită a metodelor culturale pe mediile solide şi lichide, testarea sensibilităţii faţă de preparatele antituberculoase şi introducerea testelor molecular-genetice. Însă aceste investigaţii necesită o infrastructură amplă de laborator. Xpert MTB/Rif este un test molecular nou pentru diagnosticarea TB şi aprecierea rezistenţei către cel mai important preparat antituberculos – rifampicina. Testul reprezintă un progres esenţial în diagnosticul precoce al TB şi aprecierea sensibilităţii. Tradiţional TB era diagnosticată prin metoda radiologică, microscopia sputei, metoda culturală şi proba Mantoux. Însă depistarea BAAR în sputa prin metoda microscopică este dificilă la bolnavi HIV-pozitivi şi la copii, la care numărul de MBT în spută este mic, sau colectarea sputei este dificilă. Aprecierea sensibilităţii MBT pe mediile de cultură solide şi lichide este de lungă durată şi corecţia tratamentului în cazul rezistenţei la cele mai eficace preparate (rifampicina şi tubazida) întârzie. Tehnologia testului Xpert MTB/Rif este simplă: sputa prelucrată se introduce într-un cartuş (cartridge) unde în timp real are loc amplificarea acizilor nucleici şi identificarea automatizată a complexului *M. tuberculosis* se obţine peste 2 ore. Simultan este apreciată şi rezistenţa MBT la rifampicină, care este identificată corect în 97,6% cazuri. Sensibilitatea testului constituie 98,1%. Din 2010 Xpert MTB/Rif este recomandat de către OMS pentru diagnosticul precoce al TB pulmonare, TB la copii, TB extrapulmonare, cu implementarea acestei metode preponderent în ţările TB endemice.

Scopul. Studierea aspectelor clinico-radiologice, microbiologice şi eficacităţii tratamentului la pacienţii cu tuberculoză pulmonară diagnosticaţi prin Xpert MTB/Rif.

Material şi metode. În studiu au fost incluşi 310 pacienţi depistaţi cu tuberculoza pulmonară, examinaţi prin metoda molecular-genetică în 2014, în mun. Chişinău. Bolnavii au fost distribuiţi în 2 eşantioane: eşantion I – 123 bolnavii cu rezultatul pozitiv Xpert MTB, sensibil la rifampicină şi eşantion II – 187 bolnavi cu Xpert MTB/Rif negativ. Investigaţiile au fost realizate conform protocolului cinic în vigoare. Evaluarea eficacităţii tratamentului a fost efectuată conform recomandărilor OMS.

Rezultate şi discuţii. Repartiţia bolnavilor după sex a stabilit predominarea bărbaţilor în ambele eşantioane. În eşantionul I au fost incluşi 89 (72,4%) bărbaţi şi 34 (27,6%) femei (raport b/f=2,6:1), iar în eşantionul II - 104 (55,6%) bărbaţi şi 83 (44,4%) femei (raport b/f=1,25:1). Vârsta pacienţilor a variat între 21-60 de ani în ambele eşantioane fără diferenţe concludente între ele. În depistarea pacienţilor în eşantionul I a predominat metoda pasivă faţă de cea activă: 59,3% cazuri *vs.* 40,7% cazuri, respectiv; iar în eşantionul II metoda activă a fost mai frecventă comparativ cu cea pasivă: 53,5% cazuri *vs.* 46,5% cazuri, respectiv.

Studierea factorilor de risc care au contribuit la dezvoltarea procesului tuberculos a stabilit, că contactul TB a predominat în eşantionul II: 64 (34,2%) pacienţi *vs.* 30 (24,4%) bolnavi în eşantionul I (p<0,05). Contact tuberculos în penitenciar au avut 3 (2,4%) persoane în eşantionul I şi 13 (7%) bolnavi în eşantionul II (p<0,05). Contactul intradomiciliar şi cel apropiat nu au avut diferenţe semnificative între eşantioane.

Analiza factorilor sociali a depistat, că în eşantionul II au predominat persoane angajate: 92 (49,2%) cazuri *vs.* de 31 (25,2%) cazuri în eşantionul I, (p<0,001). Şomerii au predominat în eşantionul I: 78 (63,4%) persoane *vs.* de 69 (36,9%) pacienţi în eşantionul II (p<0,001). Numărul studenţilor, pensionarilor, invalizilor a fost statistic identic în ambele eşantioane.

Tuberculoza pulmonară infiltrativă a predominat în ambele eşantioane: 113 (91,9%) cazuri în eşantionul I şi 180 (96,3%) bolnavi în eşantionul II (p=0,523). Destrucţia pulmonară a predominat la pacienţii eşantionului I: 53 (43%) cazuri *vs.* 18 (9,6%) - în eşantionul II (p<0,001). Diseminaţia bronhogenă a fost depistată la 11 (9%) bolnavi în eşantionul I şi la 4 (2,2%) pacienţi în eşantionul II (p<0,05).

Proces tuberculos limitat a predominat în eşantionul II: 166 (88,8%) bolnavi *vs.* 54 (43,9%) pacienţi în eşantionul I (p<0,001). Proces localizat într-un singur plămân, deasemenea a fost mai des la bolnavii eşantionului II - 158 (84,5%), iar proces extins pe mai mult de 3 segmente s-a apreciat la 69 (56,1%) bolnavi în eşantionul I (p<0,001). Localizarea procesului în ambii plămâni a fost identificată mai frecvent în eşantionul I - 70 (56,9%) cazuri.

Datele prezentate în *Tabelul 1* denotă, că microscopia pozitivă a fost apreciată la peste ½ din bolnavii eşantionului I, iar în eşantionul II - în 4,8% cazuri, p<0,001. Cultura sputei a fost pozitivă la majoritatea bolnavilor (83,7%) în eşantionul I şi în 8% cazuri – în eşantionul II (p<0,001). Rezistenţa primară a MBT la preparatele antituberculoase de linia 1-a a fost constatată la ¼ din eşantionul I şi în 3,2% cazuri din eşantionul II (p<0,001).

Tabelul 1

Rezultatele bacteriologice

Metodele	Eşation I Xpert MTB/ Rif +/sens.		Eşantion II Xpert MTB/ Rif neg.		P*
	N	%	N	%	
Microscopia pozitivă	72	58,5	9	4,8	<0,001
Cultura pozitivă	103	83,7	15	8,0	<0,001
Cultura rezistentă	26	21,2	6	3,2	<0,001

*- Fisher exact test.

Spectrul rezistenţei MBT la preparatele antituberculoase de linia 1-a a fost următorul: în eşantionul I a predominat monorezistenţa - 17 (65,4%) cazuri, urmat de polirezistenţă – la 6 (23,1%) bolnavi şi TB MDR la 3 (11,5%) pacienţi; iar în eşantionul II TB MDR a fost constatată la 3 (11,5%) bolnavi, monorezistenţa – la 2 (33,3%) pacienţi şi polirezistenţa – la o persoană (16,7%).

Tabelul 2

Rezultatele tratamentului antituberculos

Rezultatul tratamentului	Eşantion I Xpert MTB/ Rif +/sens.		Eşantion II Xpert MTB/ Rif neg.		P*
	N=115	%	N=177	%	
Vindecat	59	51,3	8	1,5	<0,001
Tratament încheiat	36	31,3	152	85,9	<0,001
Eşec terapeutic	2	1,7	3	1,7	> 0,05
Pierdut din supraveghere	11	9,6	9	5,1	> 0,05
Deces	7	6,1	5	2,8	> 0,05

*- Fisher exact test.

Tratamentul bolnavilor în ambele eşantioane a fost administrată conform spectrului sensibilităţii apreciate prin Xpert MTB/Rif şi adaptat ulterior conform testului de sensibilitate prin metoda culturală. Evaluarea rezultatului tratamentului a fost efectuată la finalizarea regimului terapeutic. Bolnavii cu rezultatul tratamentului „vindecat" au predominat în eşantionul I: 59 (48%) cazuri *vs.* 8 (4,3%) cazuri în eşantionul II, p<0,001. Pacienţii evaluaţi cu „tratament încheiat" au fost 36 (29,3%) bolnavi în eşationul I şi

152 (81,3%) cazuri în eşantionul II, p<0,001. Conform numărul de cazuri stabilite cu „eşec", a celor „pierduţi din supraveghere" şi decedaţi nu a fost constatată diferenţă semnificativă statistică între eşantioane. Rata de succes al tratamentului („vindecat" şi „tratament încheiat") în eşantionul I a constituit 82,6% şi în eşantionul II - 90,4% *(Tab. 2)*. Continuă tratamentul 8 (6,5%) bolnavi din eşantionul I şi 10 (5,3%) pacienţi din eşantionul II.

Concluzii:

1. Metoda pasivă de depistare a suspecţilor, rezultatele pozitive la metodele microbiologice (microscopice şi culturale), ponderea factorilor de risc, dar şi fazele procesului care conferă gravitate epidemiologică au predominat în eşantionul identificat cu rezultat pozitiv al metodei Xpert MTB/RIF, sensibil la rifampicină.

2. Bolnavii identificaţi cu rezultat negativ al metodei Xpert MTB/RIF au fost depistaţi preponderent pe cale activă, cu proces tuberculos limitat, localizat într-un singur plămân şi cu o pondere mai mare a rezultatelor negative obţinute prin metodele microbiologice convenţionale. Deci, la acest grup de bolnavi nu a fost demonstrată relevanţa metodei Xpert MTB/RIF.

3. Rezultatul tratamentului antituberculos identificat ca succes terapeutic a atins o cotă optimă în ambele eşantioane, deşi, nesemnificativ mai mică a fost identificată în eşantionul cu rezultatul Xpert MTB/RIF negativ.

4. Necesitatea aprecierii oportune a rezistenţei la rifampicină, care permite ajustarea adecvată a tratamentului antituberculos impune utilizarea metodei molecular-genetice Xpert MTB/RIF în evaluarea oricărui pacient cu tuberculoză pulmonară, luând în consideraţie extensibilitatea epidemiei de multidrog rezistenţă primară în regiunea studiată.

Bibliografie

1. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. *Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study*., Lancet, 2011; 377(9776):1495-505.

2. WHO. *Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children*. Expert group meeting report. Geneva, 2013.

3. WHO. *Guidelines in antituberculosis treatment*. Geneva, 2014.

4. WHO. *Global tuberculosis report*. Geneva, 2015.

ASPECTELE CLINICO-RADIOLOGICE ŞI EVOLUTIVE ALE TUBERCULOZEI PULMONARE REZISTENTE LA MEDICAMENTE LA PERSOANELE CARE TRĂIESC CU HIV

Nadejda Pisarenco – dr. în şt. med., conf. univ., Stela Kulciţkaia – dr. în şt. med., conf. univ., Valentina Vîlc – asist. univ., Elena Berzoi – medic,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu"
e-mail: nadejda.pisarenco@gmail.com, tel.: 079525347

Rezumat

Co-infecţia DR-TB/HIV este o combinaţie dramatică de dependente de veriga celulară a statutului imun al macroorganismului care se dezvoltă la persoanele tinere cu vârsta cuprinsă până la 40 de ani, preponderent bărbaţi. Rezultatele de laborator confirmă la o mare parte dintre pacienţi stadiul avansat al infecţiei HIV. La bolnavii cu co-infecţie DR-TB/HIV se atestă forme grave avansate de tuberculoză: infiltrativă în 63,2%, inclusiv pneumonia cazeoasă - în 6,6%, diseminată în 17,1% şi fibro-cavitară în 11,8% cazuri, iar evoluţia procesului patologic este nefavorabilă din cauza necesităţii unei chimioterapii complexe tolerată dificil. Aproape în jumătate din cazuri (42,1%) au fost înregistrate complicaţii.

Cuvinte-cheie: co-infecţia DR-TB/HIV, aspectele clinico-radiologice, evolutive

Summary. Clinico-radiological and evolutionary aspects of drug-resistant pulmonary tuberculosis in people living with HIV

Co-infection DR-TB/HIV – a combination of dramatic damage cellular components of the immune status of the macroorganism, which develops in young people under the age of 40 years, predominantly in men. Laboratory studies have confirmed a significant proportion of patients advanced stages of HIV infection. In patients co-infected with DR-TB/HIV are diagnosed severe, common forms of tuberculosis: infiltrative in 63.2% of cases, including caseous pneumonia - 6.6%, disseminated - in 17.1%, and fibro-cavernous – in 11.8%. Evolution of adverse pathological process, in particular because

of the need for complex chemotherapy, poorly tolerated by patients. Almost half of the cases (42.1%), complications were recorded.

Key words: coinfection DR-TB/HIV, clinical and radiological aspects, course of the disease

Резюме. Клинико-рентгенологические аспекты и особенности течения туберкулеза с лекарственной устойчивостью у людей, живущих с ВИЧ

Коинфекция ЛУ-ТБ/ВИЧ представляет собой тяжелое поражение клеточного звена иммунитета макроорганизма, которое развивается у лиц в возрасте до 40 лет, преимущественно у мужчин. Результаты лабораторных исследований у большей части пациентов свидетельствуют о продвинутой стадии ВИЧ-инфекции. У больных с коинфекцией ЛУ-ТБ/ВИЧ отмечаются тяжелые, распространенные формы туберкулеза: инфильтративная - в 63,2%, в том числе казеозная пневмония - в 6,6%, диссеминированная - в 17,1% и фиброзно-кавернозная - в 11,8% случаев; неблагоприятное течение патологического процесса из-за необходимости проведения комплексной химиотерапии, плохо переносимой. Почти в половине случаев (42,1%), отмечаются осложнения.

Ключевые слова: коинфекция, ЛУ туберкулез, ВИЧ-инфекция, клинико-рентгенологические аспекты, особенности течения

Introducere. Potrivit unui nou raport de supraveghere prezentat de Centrul European de Prevenire şi Control al Bolilor (ECDC) şi Biroul Regional pentru Europa al OMS, ameninţarea o reprezintă creşterea formelor tuberculozei multidrogrezistente în Europa. Este estimat că în lume sunt 30.000 cazuri de MDR TB şi majoritatea există unde HIV se răspândeşte cel mai rapid. OMS estimează că între 2011 şi 2015 vor fi depistate peste 2 milioane de cazuri noi MDR-TB. Conform celor mai recente date, anual în lume dezvoltă aproximativ 450.000 de cazuri noi MDR-TB, şi semnificativ este că în aşa ţări precum China, India şi Rusia sunt mai mult de 50% din toate cazurile lumii [1, 8].

Un sfert din decesele provocate de tuberculoză se înregistrează la bolnavii cu infecţie HIV, în timp ce aproape o cincime din decesele pacienţilor infectaţi cu HIV sunt cauzate de tuberculoză [6].

Incidenţa estimată în 2013 a tuturor formelor de TB a fost 9,0 milioane, dintre care HIV-asociat - 1,1 milioane şi MDR-TB - 480.000. Numărul de decese estimat în 2013 pentru toate formele de tuberculoză a fost 1,1 milioane dintre care 360.000 erau HIV pozitiv, 210.000 erau MDR [1].

În Republica Moldova la sfârşitul anului 2014 s-au înregistrat 935 cazuri de DR-TB, dintre care decedaţii reprezintă 77 din cazuri, abandonurile 62 cazuri, 12 pacienţi au avut eşec terapeutic, 9 au fost vindecaţi, iar restul se află încă la tratament [2].

MDR-TB fiind o problemă stringentă pe plan mondial, devine şi mai gravă în cazurile persoanelor care trăiesc cu HIV. Frecvenţa MDR-TB în rândul pacienţilor TB care trăiesc cu HIV este aproape de două ori mai înaltă comparativ cu pacienţii fără HIV [5].

Obstacole serioase în controlul TB includ - depistarea tardivă a cazurilor de TB activă, apariţia drog-rezistenţei şi rezistenţei extensive la medicamente (MDR-TB şi XDR-TB), riscul major pe scară largă a co-infecţiei TB/HIV, deficienţele materiale şi manageriale în utilizarea metodelor moderne de diagnostic, tratament şi prevenire a bolii [3, 4, 7].

Scopul studiului. Elucidarea aspectelor clinico-radiologice şi evolutive ale tuberculozei pulmonare rezistente la medicamente a persoanelor care trăiesc cu HIV.

Material şi metode. Am studiat toate datele disponibile clinice, rezultatele investigaţiei de laborator şi instrumental referitoare la 76 de pacienţi adulţi, cazurile de co-infecţiei DR-TB/HIV, care au fost trataţi în perioada anilor 2012-2014 în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie, mun. Chişinău. Din toate cazurile 34 (44,8%) erau cazuri noi, restul erau cazuri de tratament repetat: 13 (17,1%) de recidive, 23 (30,3%) tratament după abandon şi 6 (7,8%) erau în tratament după eşec terapeutic. Prelucrarea informaţiei a fost efectuată prin verificarea cantitativă şi calitativă a materialului acumulat.

Rezultate şi discuţie. Co-infecţia DR-TB/HIV este o combinaţie dramatică care se dezvoltă la persoanele tinere cu vârsta cuprinsă până la 40 de ani (64,5%), preponderent bărbaţi (raportul b:f = 3:1), sub influenţa factorilor cu risc sporit: statut social vulnerabil, utilizarea drogurilor injectabile (35,5), abuz de alcool (71,0%), condiţii de trai nesatisfăcătoare (76,3%), toate ducând la rândul lor la imunosupresiei.

Depistare DR-TB la persoanele care trăiesc cu HIV este în majoritatea cazurilor prin adresare - 56 (73,3%), TB cel mai frecvent asociindu-se infecţiei HIV în 30 (39,5%), înaintea ei în 28 (36,8%) şi mai rar ambele infecţii sunt depistate simultan 18 (23,7%).

Cea mai răspândită formă clinică a TB pulmonare a fost infiltrativă - în 48 (63,2%) din cazuri. Din care pneumonie cazeoasă a prezentat 5 (6,6%) dintre toţi pacienţii, forma diseminată a fost prezentă în 13 (17,1%) din cazuri, 9 (11,8%) au fost reprezentate de

forma fibro-cavitară şi doar 1 (1,3%) a fost forma nodulară.

Procesul tuberculos era unilateral limitat la 12 (15,8%) din pacienţi, la 10 (13,2%) era unilateral extins, în 14 (18,4%) cazuri era bilateral limitat şi în 40 (52,6%) bilateral extins.

În cele mai multe cazuri 26 (34,2%) procesul tuberculos a fost cu destrucţie, urmat de 22 (28,9%) cazuri de diseminare şi în 19 (25%) cazuri au fost înregistrate caverne.

La peste o jumătate din cazuri 32 (42,1%) au fost înregistrate complicaţii. Dintre cei care au prezentat complicaţii sau alte forme de TB 20 (26,3%) erau pleureziile, 7 (9,2%) prezentate de hemoptizii, meningoencefalite s-au înregistrat în 4 (5,3%) cazuri şi peritonita tuberculoasă în 1 (1,3%).

Rezultatele de laborator confirmă la o mare parte dintre pacienţi stadiul avansat al infecţiei HIV. Dintre toţi pacienţii 62 (81,6%) aveau rezultatul valorii CD4+ şi 32 (42,1%) aveau rezultatul reacţiei de polimerizare în lanţ pentru determinarea încărcăturii virale.

S-a observat că, cu cât este mai mare încărcătura virală, cu atât mai pronunţată este imunosupresia.

Dintre pacienţii cărora le-a fost verificat CD4+ 32 (42,1%) aveau valoarea < 200 celule/mm³, 23 (30,3%) aveau valoarea CD4+ între 499-200 şi doar 7 (9,2%) aveau valoarea ≥ 500 celule/ mm³.

Dintre pacienţii cărora le-a fost efectuat testul reacţiei de polimerizare în lanţ, la 12 (15,8%) s-a înregistrat încărcătura virală joasă < 20.000 copii/ml, cu încărcătura virală medie 20.000-100.000 copii/ml erau 4 (5,3%) dintre toate cazurile şi o pondere mai mare de 16 (21,1%) revenindu-le pacienţilor cu încărcătura virală înaltă > 100.000 copii/ml.

Modificări în analiza generală a sângelui au avut 65 (85,5%) din toţi pacienţii. Dintre toate cazurile, anemie de gradul I au prezentat 31 (40,8%) de pacienţi, de gradul II - 5 (6,6%) şi anemie de gradul III s-a înregistrat la 8 (10,5%) pacienţi. Leucocitoza s-a înregistrat la 21 (27,6%) dintre pacienţi, 10 (13,2%) au fost cu leucopenie, limfocitoza prezentă la 4 (5,3%) dintre toate cazurile, limfopenie s-a înregistrat în 16 (21,1%), trombocitopenie în 2 (2,6%) şi cea mai frecventă modificare în analiza generală a sângelui a fost mărirea VSH, la 54 (71%) dintre toţi pacienţii.

Modificări în analiza biochimică a sângelui au avut 15 (19,7%) din toţi pacienţii. La 5 (6,6%) dintre cazuri s-a înregistrat creşterea nivelului bilirubinei, în 13 (17,1%) s a depistat creşterea nivelului ALAT şi ASAT şi, doar un caz 1 (1,3%) s-a determinat creşterea nivelului glucozei.

Modificări în analiza generală de urină sau înregistrat la 28 (36,8%) dintre pacienţi. În 5 (6,6%) dintre cazuri s-a determinat mucozităţi în urină, la 10 (13,2%) dintre cazuri s-au depistat proteinei şi la 17 (22,4%) dintre pacienţi a fost majorat numărul de leucocite.

Aşadar, la bolnavii cu co-infecţie DR-TB/HIV se atestă forme grave avansate de tuberculoză: infiltrativă pe primul loc, inclusiv pneumonia cazeoasă, urmată de diseminată şi apoi de fibro-cavitară. Procesul TB fiind în majoritatea cazurilor însoţit de destrucţie, diseminare sau cavernă.

Concluzii:

1. Co-infecţia DR-TB/HIV este o combinaţie dramatică de dependenţe de veriga celulară a statutului imun al macroorganismului care se dezvoltă la persoanele tinere cu vârsta cuprinsă până la 40 de ani, preponderent bărbaţi, sub influenţa factori cu risc sporit.

2. Rezultatele de laborator confirmă la o mare parte dintre pacienţi stadiul avansat al infecţiei HIV.

3. La bolnavii cu co-infecţie DR-TB/HIV se atestă forme grave avansate de tuberculoză: infiltrativă în 63,2%, inclusiv, pneumonia cazeoasă - în 6,6%, diseminată în 17,1% şi fibro-cavitară în 11,8% cazuri, iar evoluţia procesului patologic este nefavorabilă din cauza necesităţii unei chimioterapii complexe tolerată dificil. La peste o jumătate din cazuri 44 (57,9%) nu au fost înregistrate complicaţii.

Bibliografie

1. Global tuberculosis report 2012. World Health Organization, 2012. 100 s.

2. HIV and AIDS Statistics in the Republic of Moldova (www.aids.md).

3. Integrating collaborative TB and HIV services within a comprehensive package of care for people who inject drugs. Consolidated Guidelines. WHO, 2016. 56 s.

4. Scano F., Vitoria M., Burman W., Harries A.D., Gilks C.F., Havlir D., *Management of HIV-infected patients with MDR- and XDR-TB in resource-limited settings.* The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Volume 12, Number 12, December 2008, pp. 1370-1375(6).

5. Sterling T., *HIV-infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment.* Clinical Infectious Diseases, 2010, 50, p. 223-230.

6. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. USAID. ©Partners in Health, 2013.

7. WHO policy on collaborative TB/HIV activities guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO, 2012. 36 s.

8. 4 Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.). WHO. Regional Office for Europe, 2013. 58 с.

STRUCTURA LETALITĂŢII TUBERCULOZEI POST-ABANDON ÎN PERIOADA 2007-2011

Serghei Ciobanu – cercet. şt., doctorand, Ion Haidarlî – dr. hab. în şt. med., Dmitri Sain – dr. hab. în şt. med., Serghei Pisarenco – dr. hab. în şt. med., Lidia Rîvneac – dr. în şt. med., Elena Tudor – dr. în şt. med., Galina Crivenco – dr. în şt. med., Tamara Tudos – dr. în şt. med., Eugenia Cula – cercet. şt., Irina Maruşceac – cercet. şt., Liubovi Semiceva – morfopatolog, Oleg Cazac – morfopatolog, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: ion.haidarli@gmail.com

Rezumat

Din datele existente privind letalitatea prin tuberculoza post-abandon în perioada 2007-2011 s-au analizat anumite particularităţi ale acesteia. Astfel, letalitatea prin tuberculoza post-abandon, a constituit 54,2% din totalul de cazuri de abandon al tratamentului antituberculos. Letalitatea prin tuberculoza post-abandon este totalmente determinată de localizarea respiratorie a tuberculozei. Majoritatea deceselor prin tuberculoza post-abandon se produc în perioada de vârstă de 25-54 de ani (85,0±1,6%, p<0,05), vârful curbei frecvenţei deceselor la femei, cât şi la bărbaţi, postându-se la vârsta de 35-44 de ani (30,9± 2,1%, p<0,01). Patologia concomitentă, drept factor de risc de abandon al tratamentului antituberculos, constituie 46,3±2,2% şi este în constantă creştere în cursul anilor perioadei de studiu.

Cuvinte-cheie: letalitate, tuberculoză, abandon, tratament

Summary. The structure of lethality tuberculosis post-abandonment treatment in 2007-2011

From the existent data about the letality through post-abandon tuberculosis there were analized specific particularities of these in 2007-2011. So, the lethality by tuberculosis post-abandonment amounted 54,2% of all cases of abandoning tuberculosis treatment. The lethality through post abandonment tuberculosis is complete determined by the respiratory localization of the tuberculosis. The majority of the deaths through multidrug resistence tuberculosis are produced in the period of 25-54 years (85,0±1,6%, p<0,05). The peak of the lethality curbe at men and at women is the situated at the group of people at the age of 35-44 years (30,9± 2,1%, p<0,01). Concomitant pathology as a risk factor of abandoning tuberculosis treatment, is 46.3 ± 2.2% and is steadily growing during the years of the study period.

Key words: lethality, tuberculosis, abandonment, treatment

Резюме. Структура летальности туберкулеза после отказа от лечения в периоде 2007-2011

Из существующих данных о летальности от туберкулеза после отказа от лечения в 2007-2011 годах, были проанализированы определенные её особенности. Так, летальность от туберкулеза после отказа от лечения составила 54,2% от всех случаев отказа от лечения туберкулеза. Летальность от туберкулеза после отказа от лечения полностью определяется легочной локализацией туберкулезного процесса. Большинство случаев смерти от туберкулеза после отказа от лечения происходят в возрастной группе 25-54 лет (85,0 ± 1,6%, p <0,05) и пик кривой частоты летальных исходов у женщин и мужчин, находится в возрастной группе 35-44 лет (30,9 ± 2,1%, p <0,01). Сопутствующая патология как фактор риска отказа от лечения туберкулеза, составляет 46,3±2,2% и неуклонно растет по годам периода исследования.

Ключевые слова: летальность, туберкулёз, отказ от лечения, лечение

Introducere

Situaţia epidemiologică a tuberculozei în Republica Moldova continuă să fie nefavorabilă. În ultimii 25 de ani (1990-2014) incidenţa tuberculozei a crescut de la 49,2 la 114,5, iar mortalitatea de la 4,6 la 16,4 la 100 000 populaţie. Această creştere s-a produs în paralel cu agravarea situaţiei epidemiologice, care se consemnează în majoritatea regiunilor globului [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Mai mult, în ultimii ani, de rând cu creşterea incidenţei globale şi mortalităţii prin tuberculoză, se consemnează creşterea numărului de abandon (pierduţi din supraveghere) al tratamentului antituberculos, care adeseori devine una din cauzele principale ale progresării tuberculozei şi finalizării prin deces.

Scopul studiului. Evaluarea ponderii şi structurii letalităţii tuberculozei post-abandon al tratamentului antituberculos.

Material şi metode. În perioada de studiu (2007–2011) au fost analizaţi anumiţi parametri (sex, vârstă, ocupaţie, nivelul de studii, forma tuberculozei, patologia concomitentă) la 475 din cazuri de deces al bolnavilor de tuberculoză din rândul cazurilor de abandon al tratamentului antituberculos. Informaţia a fost extrasă din rapoartele generate în baza programului computerizat SIME TB (Sistem Informaţional de Monitorizare şi Evaluare a Tuberculozei)

Rezultate. Analiza deceselor bolnavilor de tuberculoză cu abandon al tratamentului din această

perioadă a demonstrat importanţa factorilor de vârstă, sex, forma tuberculozei şi factorilor sociali, pentru evaluarea nivelului letalităţii.

S-a constatat că ponderea deceselor prin tuberculoza post-abandon în medie constituie 54,2%, adică mai mult de jumătate din cazurile de abandon al tratamentului antituberculos se rezultă cu progresarea tuberculozei şi în final cu exitus letal *(Tabelul 1)*.

Ponderea letalităţii raportată la numărul de abandon (pierduţi din supraveghere) a fost în creştere constantă de la 27,4% în anul 2007 până la 76,0% în anul 2011, în medie cu 21,8%. Raportată la mortalitatea prin tuberculoză, letalitatea tuberculozei post-abandon, deasemenea, a suportat o uşoară creştere de la 8,3% în anul 2007 până la 16,4% în anul 2011, în medie cu 3,4%. Şi, ponderea letalităţii prin tuberculoza post-abandon raportată la mortalitatea prin tuberculoză constituie 13,0%, aflându-se în creştere în cursul anilor de la 8,3% anul 2007 până la 16,4% anul 2011, în medie cu 3,4%.

Rata letalităţii tuberculozei post-abandon în mediul urban constituie 48,0% şi în rural – 51,8%, raportul urban-rural fiind de 0,95:1,0 în favoarea rural. Astfel, raportul urban-rural la decesele prin tuberculoza post-abandon este de 0,95:1,0 în favoarea rural şi deci, decesele se produc relativ mai frecvent în mediul rural cu 0,05%.

Letalitatea prin tuberculoza post-abandon la cele două sexe diferă, fiind mai înaltă la bărbaţi – 6,1:1,0 şi în cursul anilor perioadei a suportat o scădere de la 10,2:1,0 în a. 2007 până la 5,7:1,0 în a. 2011, în medie doar cu 0,4%. Letalitatea b:f raportată la b:f abandon denotă o valoare nesemnificativă pentru bărbaţi cu 0,8%. Deşi, pacienţii masculin fac abandon de 5,5 ori mai des decât feminin, letalitatea la bărbaţi raportată la ponderea abandonului la bărbaţi este mai înaltă decât la femei doar cu 0,7%. Deasemenea şi, raportată la numărul de pacienţi masculin din mortalitatea prin tuberculoză, letalitatea tuberculozei post-abandon este mai înaltă la masculin decât la feminin cu 0,8% şi raportată la numărul total aflaţi în tratamente – cu 0,4%.

Pe grupe de vârstă *(Figura 1)* cele mai frecvente cazuri de deces prin tuberculoză post-abandon se înregistrează la vârsta cuprinsă între 25 şi 54 de ani (85,0±1,6%, p<0,05) şi, în special, la vârsta 35-44 de ani. Vârful curbei frecvenţei deceselor la femei, cât şi la bărbaţi îl constituie, deasemenea, vârsta de 35-44 de ani (30,9± 2,1%, p<0,01). La aceste grupe de vârstă în cursul anilor se constată creştere inconstantă

Tabelul 1

Indicii epidemiometrici ai tuberculozei în perioada 2007-2011 (abs/%)

Indici/ani	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Incidenţa glob	5323/129,4	4938/120,4	4745/116,0	4623/113,12	4673/114,53	
Mortalitatea	803/20,2	721/17,3	735/18,0	728/17,7	657/16,4	3644
Total în tratamente	5000	4928	4404	4367	4364	23063
Abandon	244/4,8	156/3,1	142/3,2	192/4,4	142/3,2	876
Dec din ab vs aban	67/27,4	108/69,2	101/71,1	91/47,4	108/76,0	475/54,2
Dec ab vs mort tbc	67/8,3	108/15,0	101/13,7	91/12,5	108/16,4	475/13,0

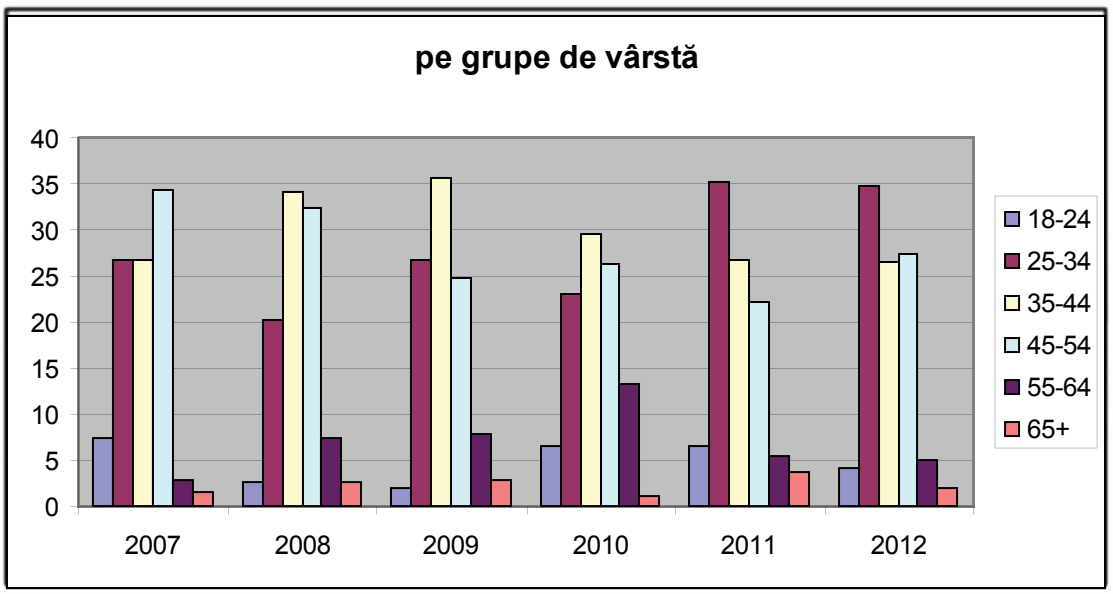


Figura 1. *Dinamica letalităţii pe grupe de vârstă în cursul anilor*

a ratei deceselor *(Figura 2)* de la 26,8% anul 2007 până la 35,2% anul 2011 în grupa de vârstă 25-34 de ani, de la 2,9% anul 2007 până la 5,5% anul 2011 în grupa de vârstă 55-64 de ani şi de la 1,5% anul 2007 până la 3,7% anul 2011 în grupa de vârstă 65+ de ani. Concomitent, este stabilită o uşoară scădere a frecvenţei deceselor în grupa de vârstă 45-54 de ani de la 34,3% anul 2007 până la 22,2% anul 2011. În cursul anilor rămâne aproximativ constantă frecvenţa deceselor prin tuberculoză post-abandon în grupa de vârstă 35-44 de ani.

Din numărul total de decese prin tuberculoză post-abandon, intravital 72,8% constituie grupa fără un loc stabil de muncă (neangajat) şi în cursul anilor se consemnează creşterea acestui indice de la 65,6% anul 2007 până la 81,5±2,0% anul 2011, în medie cu 8,7%. Doar 1,2% au fost în posesia unui loc stabil de muncă şi în cursul anilor acest indice nu a suportat modificări. Se constată rată înaltă a letalităţii la pacienţii cu grad de invaliditate – 13,6%, însă în cursul anilor ea este în scădere de la 14,9±4,4% anul 2007 până la 4,6±2,5% anul 2011, în medie cu 9,0%. Este în creştere uşoară letalitatea la pacienţii pensionari de la 2,8% anul 2008 până la 3,7% anul 2011, în medie cu 0,8%.

În nivelul de şcolarizare a pacienţilor decedaţi prin tuberculoză post-abandon se constată predominarea persoanelor cu şcoala medie completă absolvită (56,6±3,1%) şi cu şcoala generală (34,9±3,8%) şi în descreştere urmează grupa de decedaţi cu studii medii speciale (5,9%), fără studii (2,0%) şi cu studii superioare constituie 0,4%. În cursul anilor are loc creşterea numărului de decese la pacienţii cu şcoala generală absolvită de la 14,9±2,8% anul 2007 până la 38,9±3,9% anul 2011, în medie cu 4,0%. Concomitent, are loc o scădere uşoară a cazurilor de deces în grupa cu studii medii de la 55,2±3,1% anul 2007 până la 50,9±3,1 anul 2011, în medie cu 5,7%.

Compartimentul *Condiţiile de viaţă* fiind clasificate doar drept *Satisfăcătoare* şi *Nesatisfăcătoare*, ne-am propus ca acest compartiment să fie suplimentat cu calificativele *s-a aflat în detenţie* şi *s-a aflat peste hotare mai mult de 3 luni în ultimele 12 luni* pornind din acţiunea nefavorabilă a acestor deplasări asupra gravităţii tuberculozei şi contribuirii la instalarea decesului *(Tabelul 2)*. La rubricile *satisfăcătoare* şi *nesatisfăcătoare* constatăm o diferenţă uluitoare de 42,9% în favoarea *condiţii de viaţă nesatisfăcătoare*, iar în cursul anilor – creştere la rubrica *condiţii nesatisfăcătoare* în medie cu 3,7% şi la rubrica *satisfăcătoare* – cu 4,9%. În cursul anilor este, deasemenea, în creştere letalitatea tuberculozei post-abandon la pacienţii care *s-au aflat în detenţie* de la 15,0% în anul 2007 până la 24,4±3,9% şi în scădere la pacienţii care *s-au aflat peste hotare mai mult de 3 luni în ultimele 12 luni* de la 13,4% în anul 2007 până la 9,2% în anul 2011, în medie cu 1,9%.

Din totalul cazurilor de deces prin tuberculoza post-abandon, în depistarea tuberculozei a predominat metoda *prin adresare* directă a pacientului care constituie 56,2±2,2%, prin intermediul medicului de familie drept simptomatic a constituit 24,2%, prin control profilactic la medicul de familie – 2,3%, la alt specialist drept simptomatic – 10,3%, la alt specialist control profilactic – 4,6% şi prin control la intrare în penitenciar – 1,9%. În cursul anilor perioadei se constată creşterea ponderii depistărilor prin adresare directă de la 46,2±3,0% anul 2007 până la 65,7±2,9% anul 2011, în medie cu 9,5%. Concomitent, s-a produs scăderea ponderii depistărilor prin intermediul medicului de familie drept simptomatic de la 28,3±4,2% în anul 2007 până la 18,5±3,6% în anul 2011, în medie cu 5,7%.

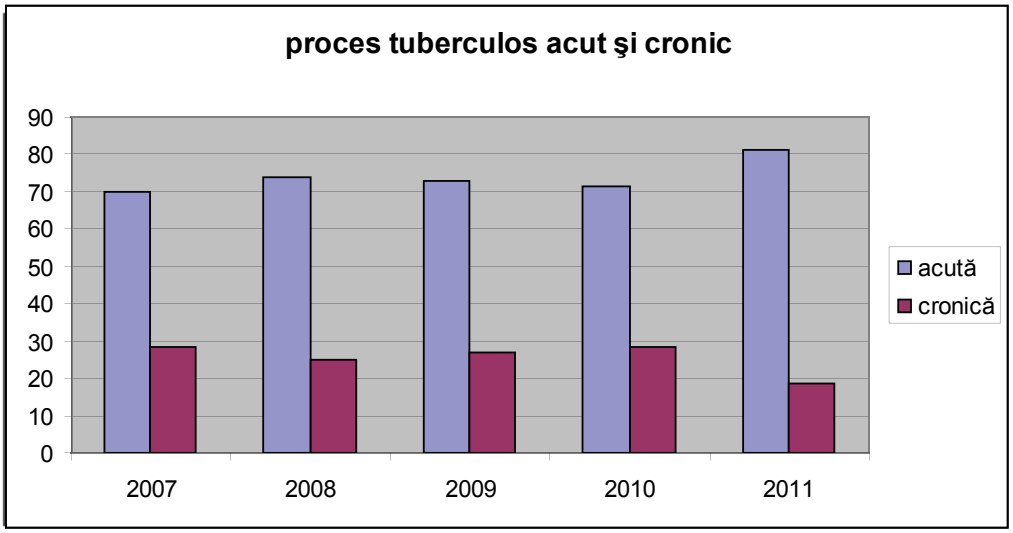


Figura 2. *Forma tuberculozei în raport cu caracterul evoluţiei*

Tabelul 2

Letalitatea post-abandon în raport cu condiţiile de viaţă (abs/%)

Condiţii/ani	2007	2008	2009	2010	2011	total
satisfăcătoare	10/14,9	23/21,3	26/25,7	16/17,6	29/26,8	104/21,9
nesatisfăcătoare	37/55,2	69/63,9	63/62,47	65/71,4	74/68,5	308/64,8
necunoscute	7/10,4	16/8,9	6/5,9	7/7,9	5/4,6	41/8,6
s-a aflat peste hotare > 3 luni în ultimele 12 luni	9/13,4	9/14,8	16/15,8	9/9,9	10/9,2	53/11,1
s-a aflat în detenţie	10/15,0	13/12,0	25/24,7	26/28,5	42/38,8	116/24,4

Conform datelor căpătate localizarea principală a tuberculozei la cazurile de deces prin tuberculoza post-abandon este cea pulmonară care constituie 99,7±0,2%, urmată de localizarea pleurală doar cu 0,2%.

Pe formele clinico-anatomice ale tuberculozei *(Tabelul 3)* la decesele post-abandon, 54,9±3,0% îi revin tuberculozei pulmonare infiltrative, 25,0±3,9% – tuberculozei pulmonare fibro-cavitare, tuberculoza pulmonară diseminată plasându-se pe locul trei cu 15,8±4,2%, urmată de tuberculoza pulmonară cavernoasă cu 3,3%.

În cursul anilor se relevă o scădere uşoară, dar constantă, a ponderii tuberculozei fibro-cavitare de la 28,3% în anul 2007 până la 18,5% în anul 2011 şi o dinamică ondulată, dar în creştere, a tuberculozei pulmonare infiltrative de la 49,2±3,1% în anul 2007 până la 70,3±2,8% în anul 2011, în medie cu 15,4%.

Astfel, în letalitatea post-abandon, tuberculoza acută (infiltrativă, diseminată şi cavernoasă) drept cauză a decesului constituie 74,1±2,3% şi ponderea ei în cursul anilor a crescut în medie cu 7,3% *(Figura 2)*.

Procesul inflamator tuberculos la majoritatea cazurilor este în faza progresivă şi constituie 65,0±2,7%, inclusiv infiltraţia constituie 14,1±4,2%, distrucţia unilaterală – 23,8±4,0% şi distrucţia bilaterală – 27,1±3,9%. În cursul anilor cu devieri minore nivelul procesului infiltrativ se menţine la valori constante. Concomitent, se constată o creştere esenţială a procesului de distrucţie unilateral de la 4,5±1,9% în anul 2007 până la 37,0±4,5% în anul 2011, în medie cu 13,2%, cât şi bilateral de la 11,9±2,8% în anul 2007 până la 41,6±4,3% în anul 2011, în medie cu 14,5%.

Examenul bacteriologic pentru BAAR denotă că 84,2±1,8% de cazuri de deces prin tuberculoză post-abandon erau cu microscopie pozitivă şi pozitive prin cultură la 56,8±3,0% de cazuri. În cursul anilor pozitivitatea prin microscopie s-a menţinut constant la nivel înalt, iar prin cultură a fost în creştere de la 40,3±2,9% în anul 2007 până la 73,1±2,6% în anul 2011, în medie cu 16,3%.

La pacienţii decedaţi prin tuberculoza post-abandon chimiorezistenţa *(Tabelul 4)* mai înaltă este notificată la Izoniazidă şi Streptomicină – în valori

Tabelul 3

Forma clinico-anatomică a tuberculozei (abs/%)

For clinică/ani	2007	2008	2009	2010	2011	Total
complex tuberc/primar		1/0,9				1/0,2
pulmonară infiltrativă	33/49,2	59/54,6	43/42,5	50/54,9	76/70,3	261/54,9
pulm în focar	1/1,5		1/0,9			2/0,4
pulmonară cavernoasă	2/2,9	4/3,7	6/5,9	3/3,3	1/0,9	16/3,3
pulmonară fibrocavitară	19/28,3	27/25,0	27/26,7	26/28,5	20/18,5	119/25,0
diseminată	12/17,9	17/15,7	23/24,7	12/13,2	11/10,2	75/15,8
tuberc/pleurei			1/0,9			1/0,2
total	67	108	101	91	108	475

Tabelul 4

Caracteristica drog-rezistenţei la cazurile de deces post-abandon

Tip rezist/ani	2007	2008	2009	2010	2011	Total
H	18/26,8	41/37,9	47/46,5	46/50,5	57/52,7	209/44,0
R	18/26,8	40/37,0	43/42,5	44/48,3	53/49,0	198/41,6
E	13/19,4	32/29,6	32/31,7	34/37,3	43/39,8	154/32,4
S	19/28,3	42/38,9	47/46,5	49/53,8	54/50,0	211/44,4
MDR (HR)	20/29,8	55/50,9	63/62,4	56/61,5	74/68,5	268/56,4
MDR (HRES)	28/41,8	65/60,2	78/77,2	71/78,0	90/83,3	332/69,9
Polirezistenţă HRES	3/4,4	2/1,8	5/4,9	3/3,3	2/1,8	15/3,1
Monorezis HRES		1/0,9	5/4,9	2/2,2	4/3,7	12/2,5

Tabelul 5

Maladiile concomitente la cazurile de deces prin tuberculoza post-abandon

Maladia/ani	2007	2008	2009	2010	2011	total
HIV/SIDA	3/4,5	3/2,7	9/8,9	8/8,8	16/14,8	39/8,2
diabet		1/0,9		1/1,1	1/0,9	3/0,6
alcoolism	17/25,4	35/23,1	25/24,7	29/31,8	26/24,0	132/27,8
narcomanie	2/2,9		1/0,9	3/3,3	8/7,4	14/2,9
psihice	1/1,5		2/1,9	3/3,3	2/1,8	8/1,6
altele	4/5,9	4/3,7	6/5,9	5/5,5	5/4,6	24/5,0
total	27/40,3	43/39,8	43/42,5	49/53,8	58/53,7	220/46,3

egale de 44,0±3,4% şi 44,4±3,4% respectiv, urmată de rezistenţa la Rifampicină – 41,6±3,5%, Etambutol – 32,4±3,5%. La toate preparatele menţionate în cursul anilor perioadei rezistenţa a fost în creştere – la Streptomicină cu 5,6%, la Izoniazidă – cu 8,7%, la Etambutol – cu 7,4% şi la Rifampicină – cu 7,4%.

Mai mult de jumătate din cazurile de deces prin tuberculoză post-abandon erau cu multidrogrezistenţă (HRES) – 69,9±2,1% care, în cursul anilor, s-a aflat în creştere semnificativă de la 41,8% în anul 2007 până la 83,3% în anul 2011, în medie cu 13,4%. Multidrogrezistenţa (HR) a constituit 56,4±2,2% şi, de asemenea, a fost în creştere în medie cu 12,1%, monorezistenţa a constituit doar 2,5% şi a fost în creştere în medie cu 1,2%, iar polirezistenţa a constituit 3,1% şi a fost inconstantă în cursul anilor.

În grupa deceselor prin tuberculoza post-abandon, patologia concomitentă era prezentă la 46,3±2,2% din cazuri *(Tabelul 5)* şi a fost în creştere de la 40,3% în anul 2007 până la 53,7% în anul 2011, în medie cu 7,4%. Cea mai frecventă dintre acestea s-a dovedit a fi *alcoolismul* care constituie 27,8±2,0% prezentând valori aproximativ identice în cursul anilor. După frecvenţă pe locul doi este situată *HIV-infecţia* drept patologie de fond, care a fost prezentă la 8,2±1,2% şi a fost în creştere de la 4,5% în anul 2007 până la 14,8% în anul 2011, în medie cu 6,6%. Şi un loc deosebit îi revine *narcomaniei* care, deşi constituie 2,9±0,7%, este în creştere constantă în cursul anilor de la 2,9% în anul 2007 până la 7,4% în anul 2011, în medie cu 4,5%. Cea mai rară din patologiile concomitente s-a notificat *diabetul zaharat*, care constituie 0,6±0,3%.

Deci, patologia concomitentă, drept factor de risc de abandon al tratamentului antituberculos, constituie 46,3±2,2% şi este în constantă creştere în cursul anilor perioadei de studiu de la 40,3% în anul 2007 până la 53,7% în anul 2011, în medie cu 7,4%.

Astfel, ponderea letalităţii raportată la numărul *pierdut din supraveghere* a fost în creştere constantă de la 27,4% în anul 2007 până la 76,0% în anul 2011, în medie cu 21,8%. Raportată la mortalitatea prin tuberculoză, letalitatea tuberculozei din abandon, de asemenea, a suportat o uşoară creştere de la 8,3% în anul 2007 până la 16,4% în anul 2011, în medie cu 3,4%. La cele două sexe letalitatea este mai înaltă la bărbaţi decât la femei si raportul constituie 6,1:1,0. Majoritatea deceselor prin tuberculoza post-abandon la bărbaţi, cat si la femei se produc în perioada de vârstă 25-54 de ani (85,0±1,6%, $p<0,05$) şi vârful curbei letalităţii este situat la grupa de vârsta de 35-44 de ani (30,9± 2,1%, $p<0,01$). Decesele bolnavilor de tuberculoză post-abandon se produc în mediul rural la 51,8± 2,2% şi în mediul urban la 48,1± 2,2%. În letalitatea post-abandon, tuberculoza acută (infiltrativă, diseminată, cavernoasă) drept cauză a decesului constituie 74,1±2,3% şi ponderea ei în cursul anilor a crescut cu 7,3% şi ponderea tuberculozei cronice constituie 25,0±1,9%.

Deoarece, de rând cu incidenţa, sunt în creştere indicatorii letalităţii prin tuberculoza post-abandon, aspectul cauzal al acestui fenomen este în direct raport cu oportunitatea şi calitatea tratamentului antituberculos.

Concluzii:

1. Structura letalităţii prin tuberculoza post-abandon este caracterizată de predominarea absolută a localizării respiratorii.

2. Letalitatea prin tuberculoza post-abandon constituie 13.0% din mortalitatea prin tuberculoză şi 54,2% din totalul cazurilor de abandon al tratamentului antituberculos.

3. Pe formele clinico-anatomice ale localizării respiratorii predomină tuberculoza pulmonară infiltrativă (54,9%), urmată de tuberculoza pulmonară fibro-cavitară (25,0%) şi diseminată (15,8%).

4. În decesele prin tuberculoza post-abandon pe sexe raportul (b:f) este mai înalt (6,1:1,0) în favoarea bărbaţi vs în mortalitate şi abandon (4,8:1,0 şi 5,5:1,0 respectiv) şi este în scădere în cursul anilor cu 0,4%.

5. Rezerva de scădere a letalităţii prin tuberculoza post-abandon rezidă în prevenirea sau reducerea cazurilor de abandon prin pregătirea pacientului pentru respectarea cu stricteţe a regimului de tratament administrat.

6. Căile de reducere a nivelului letalităţii prin tuberculoza din abandon se percep şi în reintensifi-

carea măsurilor de educaţie sanitară antituberculoasă şi psihologică la primul contact cu pacientul, care ar contribui la creşterea nivelului de informativitate a populaţiei şi, evident, a vigilenţei în privinţa pericolului pe care îl prezintă tuberculoza şi, în special, abandonul tratamentului antituberculos, pentru sănătatea publică.

Bibliografie

1. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova", anii 2000-2009.

2. Burman W.J., Cohn D.L., Rietmeijer C.A., Judson F.N., Sbarbaro J.A., Reves R.R. *Short-term incarceration for the management of noncompliance with tuberculosis treatment*. Chest. 1997;112(1):57–62.

3. Caldas A.J.M., Queiroz L.S. *Causas de abandono ao tratamento de tuberculose em São Luiz (MA)*. Nursing (São Paulo). 2000;3(21):13-5.

4. Elizabeth Clara Barroso; Rosa M. Salani Mota; M. Filomena Martiniano Morais; Creusa Lima Campelo; Joana Brasileiro Barroso; Jorge Luis Nobre Rodrigues. *Factors associated with inadequate treatment in a group of patients with multidrug-resistant tuberculosis.* Pneumologia vol. 29 no.6 So Paulo Nov./Dec. 2003.

5. Rodrigues I.L.A., Monteiro L.L., Pacheco R.H.B., Silva S.E.D. *Abandonment of tuberculosis treatment among patinets co-infected with TB/HIV.* Rev Esc Enferm USP 2010; 44(2):380-4.

6. Schneider E., Moore M., and Castro K.G. *Epidemiology of tuberculosis in the United States*. Clinics in Chest Medicine 2005 Jun;26(2): 183-195.

7. Wong C.K. (1995). "*Compliance with tuberculosis treatment in Hualien aborigines*", Tuber Lung Dis, 76 (3): 277-8.

FACTORII DE RISC AI ADOLESCENȚILOR BOLNAVI DE TUBERCULOZĂ

Constantin Iavorschi[1,3] – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Carmina Paladi[2] – dr. în șt. med., Adriana Niguleanu[1] – dr. în șt. med., Evelina Lesnic[1] – dr. în șt. med., Lidia Marcoci[2] – ftiziopneumolog, Victor Cebotari[2] – ftiziopneumolog, Raisa Ceban[2] – ftiziopneumolog,
[1]IP USMF „Nicolae Testemițanu", Catedra de Pneumoftiziologie,
[2]IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie,
[3] IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc"

Rezumat

Tuberculoza la copii reprezintă o problemă socio-medicală, care atribuie un risc major în neatingerea obiectivelor trasate de Strategia End TB. Scopul studiului a fost identificarea factorilor de risc de îmbolnăvire de tuberculoză ai adolescenților. Suportul metodologic a oferit un eșantion de 121 adolescenți internați, investigați și tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie. Au fost stabiliți multipli factori de risc asociați, o pondere mare de pacienți preluați în retratament și localizarea preponderent pulmonară a tuberculozei. Datele confirmă gradul mărit de infecțiozitate a adolescenților bolnavi, persistența infecției în comunitatea pediatrică și instabilitatea situației epidemiologice în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, adolescenți, factori de risc

Summary. Risk factors of teenagers with tuberculosis

Childhood tuberculosis is a medical and social problem that confers a high risk for non achieving the objectives imposed by End TB Strategy. The aim of the study was the assessment of risk factors for tuberculosis in teenagers. The methodological background was offered a sample of 121 teenagers hospitalized and investigated in Municipal Clinical Hospital of Phtysiopneumology. There were identified multiple risk factors, o high rate of retreated patients and pulmonary forms of tuberculosis. Data confirm the high degree of infectivity of sick teenagers, the persistence of infection in the population and instability of epidemiological situation in R. of Moldova.

Key words: tuberculosis, teenager, risk factors

Резюме. Факторы риска развития туберкулеза у подростков

Туберкулез у детей является социально-медицинской проблемой, которая представляет риск достижения

поставленных стратегией «End TB» целей. Цель исследования состояла в определении факторов риска развития туберкулеза у подростков. В исследование были включены 121 подросток, госпитализированных, обследованных и лечившихся в Муниципальной Клинической больнице Фтизиопульмонологии, г. Кишинев. Были выявлены несколько факторов риска, большая доля пациентов, поступивших для повторного лечения и преимущественно легочная форма туберкулеза. Данные подтверждают высокую степень контагиозности пациентов подросткового возраста, персистирование туберкулезной инфекции у детей и подростков и нестабильность эпидемиологической ситуации в Республике Молдова.

Ключевые слова: туберкулез, подростковый возраст, факторы риска

Introducere

Tuberculoza continuă să fie o problemă socio-medicală majoră globală cu impact major asupra stării de sănătate publică în R. Moldova [3]. Conform datelor OMS în 2014 la nivel mondial au fost estimate mai mult de 1 milion de cazuri de tuberculoză în populaţia pediatrică şi înregistrate 140.000 de decese la copii. Ponderea tuberculozei la copii reprezintă 10-11% din totalitatea cazurilor înregstrate [6]. Provocările majore reiterate de OMS în cadrul activităţilor de control al tuberculozei în populaţia pediatrică sunt: dificultăţile de diagnostic la copii (doar 56% din copiii bolnavi sunt diagnosticaţi), resursele financiare reduse menite activităţilor de screening al copiilor alocate în cadrul programelor naţionale de control al tuberculozei, alerta epidemiologică redusă care vizează subiectul tuberculozei în populaţie pediatrică, cunoştinţele reduse ale populaţiei despre acest subiect, consideraţia falsă că tuberculoza pediatrică este o provocare minoră cu impact regional [6]. Factorii enumeraţi reprezintă impedimente bine argumentate în atingerea obiectivelor End TB Strategy impuse de OMS [5].

Receptivitatea faţă de infecţia tuberculoasă este majoră la vârsta copilăriei, fiind diferenţiate 2 vârste cu risc ftiziogen maxim: vârsta copilului mic (0-5 ani) şi vârsta adolescentină (11-18 ani) [2]. Această receptivitate este condiţionată de aportul a mai mulţi factori de risc (specifici sau nespecifici), care sunt clasificaţi în 3 grupuri: epidemiologici, medico-biologici şi sociali [1]. Printre factorii epidemiologici se enumeră masivitatea infecţiei în populaţie, gradul de virulenţă spoligotipurilor micobacteriene endemice şi durata contactului tuberculos cu un pacient-sursă de infecţie [1]. Lipsa chimioprofilaxiei specifice efectuate copiilor cu risc sporit de îmbolnăvire, lipsa vaccinării BCG sau vaccinarea BCG ineficientă conferă risc major în dezvoltarea tuberculozei la copiii infectaţi. Factorii medico-biologici au un impact covârşitor în evoluţia infecţiei în boală activă şi pot fi: imunodeficienţe primare (bolile genetice ale sistemului imun răspunzătoare de deficit înnăscut de secreţie de anticorpi, deficit combinat al imunoreactivităţii celulare, umorale, nespecifice), morbidităţile cronice ale aparatului respirator sau gastrointestinal, diabetul zaharat, infecţia HIV [2]. Vârsta pubertară este o perioadă de tranziţie, marcată de transformări majore şi rapide în plan fizic, hormonal, sexual, comportamental, emoţional, cognitiv şi social. Se atestă un dezechilibru în dezvoltarea organelor şi sistemelor fiziologice a organismului cu instabilitatea capacităţilor funcţionale ale acestora, modificarea reactivităţii organismului, capacităţilor protector-adaptive nespecifice, reacţiilor imunologice şi a proceselor inflamator-regenerative. Gradul perturbărilor neuroendocrine este mai mare la fete, în consecinţă riscul fetelor de a dezvolta tuberculoza este de 2 ori mai mare decât a băieţilor [2].

Factorii sociali, redenumiţi sociodeterminanţii morbidităţii prin tuberculoză cuprind statutul socioeconomic vulnerabil al familiei copilului, condiţiile de trai precare, subalimentaţia, antrenarea în câmpul muncii, experienţa în consumul de alcool, droguri, fumat [2]. De regulă, factorii de risc sunt variabili şi pot fi modificaţi sub influenţa măsurilor de reducere a riscurilor sau sub infleunţa caracteristicilor socioeconomice regionale.

În concluzie se poate menţiona că adolescenţii reprezintă un subgrup vulnerabil faţă de infecţia generală, inclusiv cea micobacteriană. Determinarea adecvată a factorilor de risc permite desfăşurarea corectă a măsurilor de control centrate pe pacient [2]. Aceste măsuri includ izolarea copilului/adolescentului de la sursa de infecţie TB prin internare sanatorială şi administrarea chimioprofilaxiei specifice, iniţierea rapidă a tratamentului antituberculos sursei de infecţie, efectuarea măsurilor de dezinfecţie terminală şi curentă în focar.

În ordinea ideilor prezentate am elaborat o cercetare retrospectivă, selectivă pe o serie de cazuri de copii/adolescenţi diagnosticaţi cu tuberculoză pulmonară cu scopul identificării factorilor de risc de îmbolnăvire prin tuberculoză. Metodologia cercetării a fost stabilită în baza fişelor medicale de observaţie clinică a pacienţilor selectaţi pentru cercetare.

Suportul materialului primar a fost oferit de un eşantion de 121 pacienţi cu tuberculoză, copiii-adolescenţi investigaţi şi trataţi în subdiviziunea clinică Secţia Pediatrică a IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie (IMSP SCMF) din mun. Chişinău,

în perioada anilor 2011- 2013. Criteriile de includere în studiu au constituit pacientul, cu vârsta peste 11 ani până la 17 ani 11 luni 29 de zile, diagnosticat cu tubercuoză, investigat şi tratat cu faza intensivă a tratamentului standardizat în Secţia Pediatrică a IMSP SCMF mun. Chişinău, având acordul informat al părintelui/tutorelui semnat.

Parametrii evaluaţi au fost prezentaţi în formă de valori absolute, valori procentuale, media aritmetică (M) şi deviaţia standard (m). Compararea variabilelor în diferite grupuri independente s-a efectuat prin intermediul criteriul t-Student. Diferenţele au fost considerate veridice (atunci când pragul de semnificaţie *p* era mai mic de 0,05).

Rezultate şi discuţii

Evaluând indicatorii raportaţi către CNMS am stabilit, că Republica Moldova a înregistrat în 2013 prevalenţa tuberculozei la copii (cu vârstă 0-18 ani) de 15,9 la 100.000 populaţie, în 2014 – 16,7/100.000 şi în 2015 – 14,4/100.000 populaţie. O discrepanţă majoră a fost constatată analizând indicatorii înregistraţi la nivel republican faţă de cei înregistraţi la nivel municipal, în special, în Municipiul Chişinău, unde prevalenţa a fost dublă faţă de cea înregistrată per republică: în 2013 – 31,5/100.000 populaţie, în 2014 – 24,7/100.000 populaţie şi în 2015 – 22,4/100.000 populaţie. Analizând incidenţa caz nou prin tuberculoză a aparatului respirator (forma clinico-radiologică prevalentă în populaţia pediatrică fiind tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici) am identificat o asemenea diferenţă precum şi în cazul prevalenţei: în 2014 – 19,7 la 100.000 populaţie şi în 2015 – 19/100.000 populaţie total per republică, faţă de 29,4/100.000 populaţie în 2014 şi 33,2/100.000 populaţie în 2015 înregistrată în municipiul Chişinău. O valoare mult mai mică a înregistrat incidenţa caz nou prin tuberculoză cu localizare pulmonară (aici referindu-se complexul tuberculos primar şi tuberculoza pulmonară infiltrativă), respectiv 8,5/100.000 populaţie în 2014 şi 7,3/100.000 populaţie în 2015 total per republică faţă de 6,3/100.000 populaţie atât în 2014, cât şi în 2015. Ponderea mult mai mică a formelor clinicoradiologice ale tuberculozei cu localizare pulmonară comparativ cu ponderea formelor extrapulmonare la populaţia pediatrică este argumentată prin particularităţile morfopatogenetice şi tropismul limfatic al tuberculozei primare (primo-infecţia tuberculoasă evoluată în perioada copilăriei).

Analizând tipul de caz de tuberculoză la bolnavii din eşantionul de 121 copii selectaţi pentru studiul expus am constat, că majoritatea acestora au constituit tipul de „caz nou" - 104 (85,9 ± 2,99%) pacienţi, urmat de tipul de caz „recidivă" - 12 (9,9 ± 2,53%) cazuri, „eşec" - 3 (2,5 ± 1,0%) cazuri şi reluaţi în tratament după „pierdere din supraveghere" - 2 (1,7 ± 0,6%) cazuri.

Localizarea pulmonară a tuberculozei aparatului respirator a fost stabilită la 97 (80,1 ± 3,48%) cazuri care a predominat comparativ cu cea extrapulmonară 24 (19,8 ± 3,48%), ($p < 0,001$). Această constatare demonstrează că la momentul pubertăţii au loc modificări importante ale reactivităţii sistemului imun al copilului, cu creşterea sensibilizării ţesutului pulmonar la antigenele micobacteriene şi dezvoltarea leziunilor exudativ-destructive în ţesutul pulmonar. Forma clinicoradiologică predominantă a fost tuberculoza pulmonară infiltrativă - 96 (79,3 ± 3,54%) cazuri, urmată de pleurezia tuberculoasă 24 (19,83±2,75%) şi 1 (0,8±0,6%) caz de tuberculoză a bronhiei.

Distribuind pacienţii după sex am constat predominarea nesemnificativă a fetelor comparativ cu băieţii: 62 (51,2 ± 4,43%) faţă de 59 (48,8 ± 4,43%) cu un raport băieţi/fete=1,05. Predominarea fetelor demonstrează caracterul particular al endemiei tuberculozei la adolescenţi faţă de cea identificată la adulţi, unde predomină covârşitor bărbaţii faţă de femei. Redistribuind cazurile pe ani de referinţă am constatat că în 2011 s-au inregistrat 48 (39,7 ±4,33%) cazuri de tuberculoză pulmonară secundară la copii, inclusiv, 22 (18,2 ± 3,36%) băieţi şi 26 (21,5 ±3,59%) fete, în 2012 - 47 (38,8 ± 4,32%) cazuri, dintre care 25 (20,7 ±3,54%) baieţi şi 22 (18,2 ± 3,36%) fete şi în anul 2013 - 26 (21,5 ± 3,59%) cazuri, dintre care 12 (9,9 ± 2,53%) băieţi şi 14 (21,5 ±3,59%) fete. În anii de referinţă 2011 şi 2012 s-au înregistrat semnificativ mai multe cazuri comparativ cu anul 2013, fapt ce demonstrează diminuarea intensităţii activităţilor de screening şi a vigilenţei epidemiologice.

Adolescenţa cuprinde 7 ani, 11 luni şi 29 de zile, perioadă care a fost redistribuită în 3 grupe de vârstă: 11 - 13 ani 11 luni şi 29 de zile vârsta pubertăţii precoce, 14 - 16 ani 11 luni şi 29 de zile – vârsta pubertăţii propriu-zise, 17-18 inclusiv –vârsta premergătoare adultului tânăr. Distribuind pacienţii în grupuri de vârstă am stabilit că au predominat copiii din grupul de vârstă 14-16 ani - 70 (57,9 ± 4,38%) pacienţi, urmată de grupul de vârsta de 17-18 ani - 37 (30,5 ± 4,07%) pacienţi, iar în grupul de vârstă cuprinsă între 11 şi 13 ani au fost incluşi doar 14 (11,6 ± 2,73%) bolnavi. Redistribuind copiii în grupuri de vârstă pe ani de referinţă am constatat că în anul 2011 în grupul 11-13 ani s-au inregistrat 6 (4,9 ± 1,7%) bolnavi, în anul 2012 - 3 (2,5 ± 0,99%) bolnavi şi în anul 2013 – 5 (4,1 ±1,5%) pacienţi. În grupa de vârstă 14-16 ani în anul 2011 s-au inregistrat 23 (19± 3,42%) pacienţi, în anul 2012 - 30 (24,8 ± 3,79%) bolnavi şi în anul 2013 – 17 (14,1 ±2,99%) bolnavi. În grupa de vârstă de 17 ani în anul 2011 s-au inregistrat 19 (15,7 ±3,15%) pa-

cienţi, în anul 2012 - 14 (11,6 ± 2,73%) pacienţi şi în anul 2013 – 4 (3,3 ± 1,3%) pacienţi. În toţi anii de referinţă au predominat statistic semnificativ copiii din grupul de vârstă 14-16 ani 11 luni şi 29 de zile, fapt ce demonstrează că această grupă de vârstă necesită a fi inclusă în primul rând în programele de screening activ al tuberculozei în populaţia pediatrică.

Particularităţile demografice au impact major asupra riscului morbidităţii prin tuberculoză. Am constatat predominarea semnificativă a copiilor proveniţi din localităţi rurale: 87 (71,9 ± 3,91%) faţă de cei din regiuni urbane: 34 (28,1 ± 4,0%) cazuri ($p < 0,001$). Putem concluziona că locuitorii din reşedinţele rurale sunt mai vulnerabili faţa de infecţia tuberculoasă din cauza precarităţii sociale, limitarea accesului la servicii de bază şi servicii de sănătate subdezvoltate în localităţile rurale.

Deşi, vârsta adolescentină nu permite obţinerea unei calificări profesionale definitive, particularităţile studiilor urmate de copilul bolnav ne poate indica nivelul social al copilului şi familiei sale, proveniența sursei de infecţie tuberculoasă şi arealul investigaţiilor de tip screening în rândul contacţilor.

Conform repartiţiei pacienţilor după nivelul de şcolarizare am determinat că până la momentul spitalizării 85 (70,2 ± 4,0%) pacienţii erau încadraţi în ciclul de studii gimnaziale sau liceale la locul de trai, 7 (5,8 ± 1,87%) pacienţi urmau studii colegiale, 14 (11,6 ± 2,73%) pacienţi urmau studii în şcoli profesionale. Fără studii şi fără ocupaţie educativă au fost 15 (12,4 ± 2,8%) bolnavi. Nu au fost declaraţi copiii antrenaţi în câmpul de muncă în cadrul eşantionului investigat.

Factorii de risc epidemiologici au rol covârşitor asupra riscului de îmbolnăvire prin tuberculoză, deoarece aceştia demonstrează sursa de infecţie micobacteriană. Fiecare al doilea copil a fost în contact stabilit prin ancheta epidemiologică cu un bolnav de tuberculoză. Contactul intradomiciliar a fost stabilit la 72 (59,5 ± 3,92%) cazuri, care a predominat statistic semnificativ faţă de contactul apropiat 17 (14,05 ± 3,0%) cazuri ($p<0,001$). În cadrul anchetei epidemiologice am constatat că au contactat intradomiciliar 35 (28,9 ± 3,99%) copii cu un părinte bolnav de tuberculoză (mama sau tatăl), 7 (5,8 ± 1,9%) copiii au contactat cu ambii părinţi bolnavi de tuberculoză, un copil (0,8%) cu 3 membri de familie bolnavi de TB (mama, tatăl şi fratele mai mare). Din focarele unde s-au constatat decese prin progresia tuberculozei au provenit 18 (14,9 ± 3,08%) cazuri. Din focar de tuberculoză multidrug-rezistentă au provenit 11 (9,1 ± 2,41%) bolnavi.

Ancheta epidemiologică a identificat contact apropiat (vecinătate, instituţional) la 17 (14 ± 3,0%) cazuri, astfel că contactul cu sursa de infecţie la locul de efectuare a studiilor au avut 4 (3,3 ± 1,3%) pacienţi, contact cu rudele bolnave (cu excepţia celor de gradul 1-mama, tata, frate/soră) au fost în contact 9 (7,4 ± 2,17%) copii, iar cu vecinii – 4 (3,3 ± 1,28%) copii. În 32 (26,4 ± 2,96%) cazuri contactul tuberculos nu a fost identificat. Aceasta demonstrează masivitatea infecţiei tuberculoase în comunitatea pediatrică. În pofida faptului că 89 (74,6±2,96%) cazuri au fost identificaţi ca fiind contacţi ai surselor de infecţie, doar 22 (18,2 ±3,4%) pacienţi au fost supuşi chimioprofilaxiei antituberculoase. Rezultatele obţinute denotă efectuarea suboptimală a măsurilor specifice de profilaxie antituberculoasă în focarele epidemice.

Indicatorii economici obiectivi ai nivelului de trai al copilului sunt dificil de evaluat. Pe de o parte este documentată dependenţa totală a copilului de persoana întreţinătoare, dificultatea de evaluare a statutului economic al familiei şi reticenţa tutorelui la chestionarea nivelului economic. În consecinţă am analizat nivelul de trai al familiei copilului, care a fost apreciat prin prisma condiţiilor igienosanitare (adecvate/suboptimale), dotarea locuinţei cu unitlităţi de primă necesitate (sursa de apă, energie electrică, gaz natural, tipul de furnizare a căldurii-centralizat, autonom, încălzire cu resurse biodegradabile). Deci, am identificat o stare materială precară a condiţiilor de trai, apreciată prin nivel igienosanitar redus, absenţa sau insuficienţa dotării locuinţei cu necesităţi de ordin primar la majoritatea copiilor - 88 (72,7 ± 3,92%) cazuri. Deasemenea, am constatat că 33 (27,3 ± 3,92%) de cazuri proveneau din familii numeroase (2 părinţi cu 3 şi mai mulţi copii), iar la 43 (35,6 ± 4,2%) copii niciun părinte nu dispunea de un loc stabil de muncă.

Apreciind statutul matrimonial al părinţilor am constatat că în majoritatea familiilor părinţii erau căsătoriţi - 71 (58,7 ± 4,36%) cazuri, în 6 (4,9 ± 1,70%) familii părinţii trăiau în concubinaj, iar 37 (30,6 ± 4,06%) copii au provenit din familii monoparentale, din care 26 (21,5 ± 3,59%) părinţi ai acestor copii erau vaduvi/e, 11 (9,1 ± 2,4%) părinţii au fost devorţaţi, iar 7 (5,8 ± 1,9%) copii au fost orfani în urma decesului ambilor părinţi. Toţi aceşti factori au contribuit la crearea statutului social vulnerabil care a favorizat dezvoltarea tuberculozei la aceşti copii.

Concluzii:

1. Adolescenţii reprezintă un subgrup deosebit de vulnerabil faţă de infecţia micobacteriană, prin multitudinea factorilor de risc de îmbolnăvire. Prevalenţa tuberculozei la copiii de 0-18 ani în mun. Chişinău a fost dublă în perioada 2013-2015 faţă de cea înregistrată pe republică şi scade vădit pe parcursul ultimilor ani din *varia* motive.

Afectarea preponderentă a fetelor și a grupei de vârsta 14-16 ani argumentează că această grupă necesită a fi inclusă în primul rând în programele de screening activ a copiilor cu factori de risc.

Integrarea adolescenților în ciclurile de învățământ demonstrează arealul extins pentru investigarea contacților. Deși, contactul tuberculos a fost identificat la fiecare al doilea copil, măsurile de profilaxie specifică au fost realizate doar la fiecare al cincilea din copiii contacți. Sărăcia extremă a fost stabilită la trei pătrimi din copiii. Datorită ponderii mari a adolescenților preluați în retratament și localizării preponderent pulmonare a tuberculozei se demonstrează gradul de infectivitate mărit și rata mai mică a succesului terapeutic estimat.

Nivelul înalt al prevalenței tuberculozei la copii, severitatea factorilor de risc, predominarea formelor cu afectare a parenchimului pulmonar confirmă instabilitatea situației epidemiologice în Republica Moldova, caracterizată îndeosebi printr-o povară înaltă a tuberculozei.

Bibliografie

1. Hargreaves J., Boccia D., Evans C. et al *The social determinants of tuberculosis from evidence to action*. Am J Public Health. 2011; 101(4): 654–662.
2. Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare. *Ghid pentru diagnosticul și tratamentul tubreculozei la copii*. București, 2006, 112 p.
3. Ministerul Sănătății. *Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituiilor medico-sanitare pe anii 2015-2015*. Chișinău, 2016, 216 p.
4. World Health Organization. Commission on Social Determinants of Health. *Action on the social determinants of health*. Geneva, 2005, 256 p.
5. World Health Organization. *The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis*. Geneva, 2014. 101 p.
6. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report. Geneva.* Geneva, 2015, 204 p.

CONSIDERAȚII CLINICO-RADIOLOGICE ȘI MICROBIOLOGICE ALE TUBERCULOZEI LA ADOLESCENȚI

Constantin Iavorschi[1,3] – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Carmina Paladi[2] – dr. în șt. med., Evelina Lesnic[1] – dr. în șt. med., Adriana Niguleanu[1] – dr. în șt. med., Larisa Bivol[2] – ftiziopneumolog, Raisa Ceban[2] – ftiziopneumolog,
[1]IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Pneumoftiziologie,
[2]IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie,
[3]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Situația epidemiologică tensionată privind tuberuloza la adulți contibuie la creșterea incidenței tuberculozei în rândul copiilor. Scopul studiului a fost evaluarea aspectelor clinic-radiologice și microbiologice ale tuberculozei la adolescenți. Suportul metodologic a oferit un eșantion de 121 adolescenți internați, investigați și tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie. A fost stabilit predominarea tuberculozei pulmonare infiltrative, urmată de pleurezia tuberculoasă. Destrucția parenchimatoasă, diseminația bronhogenă și rezistența medicamentoasă într-o proporție mărită contribuie la menținerea caracterului alarmant al endemiei tuberculoase.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, adolescenți, factori de risc

Summary. Clinical radiological and microbiological considerations of tuberculosis in teenagers

The aim of the study was the assessment of clinical radiological and microbiological peculiarities of tuberculosis in teenagers. The methodological background was offered a sample of 121 teenagers hospitalized and investigated in Municipal Clinical Hospital of Phtysiopneumology. It was established the predominance of pulmonary infiltrative tuberculosis, followed by the pleurisy. High rate of lung destructions, dissemination and drug resistance contributes in the maintaining of the epidemiological threaten in R. of Moldova.

Key words: tuberculosis, teenager, risk factors

Резюме. Клинические, микробиологические и радиологические аспекты туберкулеза у подростков

Напряженная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у взрослых имеет свой вклад в увеличение числа случаев туберкулеза среди детей. Цель исследования заключалась в оценке клинических, микробиологических и радиологических аспектов туберкулеза у подростков. Были исследованы 121 подростков госпитализированных

в городской противотуберкулезной больницы. Установлено преобладание инфильтративного туберкулеза легких и туберкулезного плеврита. Деструктивный, диссеминирующий характер легочного процесса, лекарственная устойчивость способствует сохранению тревожной эпидемиологической ситуации туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, подростковый возраст, факторы риска

Introducere

Situaţia epidemiologică tensionată privind tuberculoza la adulţi contibuie la creşterea incidenţei tuberculozei în rândul copiilor. Un pericol real pentru populaţia pediatrică reprezintă creşterea semnificativă a numărului de surse infecţioase neidentificate [2]. Povara reală a TB în populaţia pediatrică nu este cunoscută. Studiile clinice denotă creşterea incidenţei tuberculozei în rândul copiilor din focarele de tuberculoză documentate [1]. Conform revistei literaturii ştiinţifice, în condiţiile epidemiologice actuale, în grupul pediatric se atestă forme de tuberculoză caracteristice adulţilor, fiind extinse, complicate cu distrucţii parenchimatoase şi diseminaţie bronhocanaliculară şi limfohematogenă, agravată de prezenţa rezistenţei medicamentoase la preparatele antituberculoase [3]. Este îngrijorătoare rata înaltă a tuberculozei primar rezistente faţă de preparatele antituberculoase de linia 1-a [1]. Extinderea epidemică a rezistenţei faţă de preparatele antituberculoase de linia 2-a, inclusiv şi a rezistenţei extinse (4,1% cazuri) cauzează dificultăţi în stabilirea regimului chimioterapeutic şi eşecul terapeutic. A fost confirmată similitudinea în 42,0-78,8% cazuri de tuberculoză la copii cu spectrul de rezistenţă identificată la sursa de infecţie [2].

A fost intreprinsă o cercetare retrospectivă, selectivă pe o serie de 121 cazuri de adolescenţi diagnosticaţi cu tuberculoză. Scopul cercetării a constatat în evaluarea aspectelor clinic-radiologice şi microbiologice ale tuberculozei la adolescenţi internaţi, investigaţi şi trataţi în subdiviziunea clinică Secţia Pediatrică a IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie (IMSP SCMF) din mun. Chişinău, în perioada anilor 2011- 2013. Criteriile de includere în studiu au constituit pacientul, cu vârstă de peste 11 ani până la 17 ani 11 luni 29 de zile, diagnosticat cu tubercuoză, investigat şi tratat cu faza intensivă a tratamentului standardizat în Secţia Pediatrică a IMSP SCMF mun. Chişinău, având acordul informat al părintelui/tutorelui semnat. Parametrii evaluaţi au fost prezentaţi în formă de valori absolute, valori procentuale, media aritmetică (M) şi deviaţia standard (m). Compararea variabilelor în diferite grupuri independente s-a efectuat prin intermediul criteriului t-Student. Diferenţele au fost considerate veridice (atunci, când pragul de semnificaţie p era mai mic de 0,05).

Rezultate şi discuţii

Distribuind pacienţii după sex am constatat predominarea nesemnificativă a fetelor comparativ cu băieţii: 62 (51,2 ± 4,43%) faţă de 59 (48,8 ± 4,43%) cu un raport băieţi/fete=1,05. Redistribuind cazurile în grupuri de vârstă am constatat predominarea grupei de vârstă 14-16 ani 11 luni 29 de zile ani având 70 (57,9± 4,38%), urmat de grupul adolescenţilor de 17 ani 11 luni 29 de zile 37 (30,6 ±4,07) şi grupul de 11-13 ani 11 luni 29 de zile 14 (11,6 ± 2,73%). Analizând calea de depistare a tuberculozei am apreciat, că fiecare al doilea copil a fost depistat pe cale activă, examinat ca contact cu un bolnav de tuberculoză – 68 (56,2 ± 4,39%) cazuri. Apreciem, că în pofida unei rate înalte a contactului tuberculos, doar aceşti bolnavi au beneficiat de măsurile de screening activ al tuberculozei. Pe cale pasivă, prin examenul simptomaticului de către medicul de familie au fost depistaţi 53 (43,8 ± 4,39%) pacienţi.

Analizând tipul de caz de tuberculoză la 121 copii selectaţi pentru studiul expus am constat, că majoritatea acestora au constituit tipul de „caz nou” - 104 (85,9 ± 2,99%) pacienţi, urmat de tipul de caz „recidivă” - 12 (9,9 ± 2,53%) cazuri, „eşec” - 3 (2,5 ± 1,0%) cazuri şi reluaţi în tratament după „pierderea din supraveghere” - 2 (1,7 ± 0,6%) cazuri.

Examenul clinic la momentul spitalizării a constatat o stare generală satisfăcătoare la 57 cazuri (47,1 ± 4,43%), starea generală de gravitate medie la 47 (38,8 ± 4,32%) cazuri, iar bolnavii în stare gravă au constituit 17 (14,1± 2,99%) cazuri.

Debutul subacut a inclus durata simptomatologiei de 1 - 3 luni apreciat la 66 (54,5 ± 4,41%) bolnavi. Procesul tuberculos a evoluat asimptomatic la 23 (19 ± 3,4%) copii. Apreciind tabloul simptomatic la depistarea cazului nou, am constatat un debut acut cu durata acuzelor de până la o lună la 32 (26,5 ± 3,88%) bolnavi (astenie, inapetenţă, febră, tuse chinuitoare, junghi toracic, hemoptizie). Evoluţia clinică sub formă de „mască pseudopneumonică” a evoluat în 5 (4,1 ± 1,51%) cazuri, iar sub „mască pseudobronşitică” - în 18 (14,9 ± 3,07%) cazuri. Apreciem că „mască pseudogripală” s-a constatat la 5 (4,1 ± 1,51%) bolnavi, iar sub „mască hemoptoică” au evoluat 4 (3,3 ± 1,28%) bolnavi. Analiza spectrului clinic a apreciat predominarea semnelor sindromului de intoxicaţie comparativ cu componentele sindromului bronhopulmonar, respectiv 86 (71,1 ± 3,99%) faţă de 79 (65,3 ± 4,21%) pacienţi. Componentele sindromului bronhopulmonar, care au predominat concludent au fost

tusea persistentă (mai mult de 3 saptamâni) – în 77 (63,6 ± 4,26%) cazuri, urmată de expectoraţii la 49 (40,5 ± 4,35%) pacienţi, dintre care expectoraţii seromucoase la 31 (25,6 ±3,84) pacienţi şi muco – purulente la 18 (14,9 ± 3,08%) cazuri. În ordine descrescândă s-a apreciat dispneia în 39 (32,2 ± 4,13%) cazuri, apoi junghiul toracic la 11 (9,1 ± 2,4%) cazuri şi hemoptizia în 4 (3,3 ± 1,3%) cazuri. Componentele sindromului de intoxicaţie predominante au fost astenia – în 54 (44,6 ± 4,41%) cazuri, urmată de pierderea ponderală marcată la 41 (33,9 ± 4,19%) cazuri, inapetenţă în 35 (28,9± 3,99%) cazuri, febră în 29 (23,9± 3,7%) cazuri şi transpiraţiile nocturne s-au apreciat în 7 (5,8 ± 1,9%) cazuri.

Patologii asociate au fost diagnosticate la fiecare al doilea bolnav (respectiv, la 61 (50,4 ± 4,43%) cazuri)**.** Cea mai frecvent întâlnită patologie a fost anemia feriprivă - 23 (19,9 ± 3,42%) cazuri, urmată de grupul nozologic al bolilor bronhopulmonare - 17 (14,1± 2,99) cazuri din care bronşita cronică - 11 (9,1 ± 2,41%) cazuri şi tonzilită cronică la 6 (4,9 ± 1,70%) copii.

Evaluând statutul post-vaccinal am constatat predominarea copilor cu 2 cicatrice post-BCG 64 (52,9 ± 4,43%), cu o singură cicatrice 41 (33,9 ± 4,2%) cazuri. Copiii cu cicatrice mai mică de 4 mm au fost 6 (4,9 ± 1,7%), iar la 10 (8,3 ± 2,29%) bolnavi cicatricea nu a fost identificată. Cercetarea sensibilităţii la tuberculină (IDR Mantoux cu 2 UT PPD-L) a apreciat reacţie locală „normoergică" la 69 (57 ± 4,39%) cazuri, comparativ cu reacţia „hiperergică" la 30 (24,8 ±3,79%) cazuri. Rezultatul „negativ" a fost identificat în 22 (18,2 ± 3,36) cazuri.

Localizarea pulmonară a tuberculozei aparatului respirator a fost stabilită la 97 (80,1 ± 3,48%) cazuri care a predominat semnificativ comparativ cu cea extrapulmonară 24 (19,9 ± 3,48%). Forma clinicoradiologică predominantă a fost tuberculoza pulmonară infiltrativă - 96 (79,3 ± 3,54%) cazuri, urmată de pleurezia tuberculoasă 24 (19,83±2,75%) şi 1 (0,8±0,6%) caz de tuberculoză a bronhiei.

Particularităţile radioimagistice ale tuberculozei pulmonare infiltrative (total 96 cazuri noi de tuberculoză pulmonară) proeminente au fost: localizarea într-un singur plămân la 63 (65,6 ±4,74%) cazuri, comparativ cu cea bilaterală la 33 (34,4 ± 4,74%) cazuri, ($p < 0,001$). Deasemenea, infiltratele pulmonare limitate au fost descrise la 30 (31,3 ± 4,6%) bolnavi, infiltrate cu extindere medie – la 34 (35,4± 4,8%) pacienţi şi infiltrate extinse s-au apreciat la 32 (33,3 ± 4,71%) bolnavi. Procese tuberculoase complicate cu diseminare bronhogenă şi cu distrucţie tisulară au fost identificate la 53 (55,2 ± 5,0%) pacienţi. La 28 (29,2 ± 4,53%) bolnavi a fost apreciat un proces tuberculos pulmonar extins complicat cu diseminare bronhogenă şi la 25 (26,0 ± 4,4%) bolnavi s-au apreciat distrucţii tisulare pulmonare. La 43 (44,8 ± 4,98%) bolnavi nu s-au apreciat particularităţi ce conferă gravitate.

Analiza rezultatelor microscopiei sputei prin coloraţia Ziehl-Neelsen a constatat predominarea semnificativă a bolnavilor cu rezultatul „negativ" al microscopiei sputei 81 (66,9 ± 4,16%) cazuri comparativ cu rezultatul „pozitiv" identificat la 40 (33,1 ± 4,16%) cazuri ($p < 0,001$). Evaluarea cantitativ relativă a apreciat că rezultatul slab pozitiv „1+ " s-a identificat la 22 (18,2 ± 3,36%) copii, urmat de rezultat moderat pozitiv „2+" constatat la 11 (9,1 ± 2,41%) copii şi rezultat intens pozitiv „3+" apreciat la 7 (5,8 ± 1,9%) copii.

Examenul bacteriologic prin cultură de mediul convenţional Lowenstein Jensen a confirmat fenotipic culturile de *M. tuberculosis* la 48 (39,7 ± 4,33%) bolnavi. Testul de sensibilitate la preparate antituberculoase a determinat rezistenţă la preparatele antituberculoase de linia 1-a la 26 (21,5 ± 3,59%) cazuri, din care: multidrogrezistenţa la 18 (69,2 ± 8,99%) cazuri, monorezistenţă la 5 (19,2 ± 7,7%) cazuri (inclusiv monorezistenţă la izoniazidă la 4 (15,4 ± 7,0%) cazuri, la rifampicină – un caz (3,8 ± 3,6%); polirezistenţă la izoniazidă şi streptomicină - un caz (3,8 ± 3,63%). Rezistenţă extinsă la preparatele de linia a 2-a s-a constatat la 2 (7,7 ± 5,12%) cazuri.

În studiu au fost incluşi 24 (19,8 ± 3,48%) bolnavi de tuberculoza extrapulmonară, cu diagnosticul stabilit de pleurezie tuberculoasă. A predominat pleurezia tuberculoasă bilaterală la 21 (87,5 ± 6,68%) pacienţi şi doar la 3 (12,5 ± 6,7%) bolnavi avea localizare unilaterală.

La bolnavii cu pleurezie tuberculoasă tabloul clinic s-a manifestat prin debut acut în 4 (16,6±2,65%) cazuri, subacut în 16 (66,7±1,28%) cazuri, insidios în 4 (16,6±2,65%) cazuri. Semnele clinice au fost: subfebrilitate la 8 (33,3±3,41%) bolnavi, transpiraţii nocturne la 7 (29,2±2,91%) bolnavi, tuse seacă evoluând mai mult de 3 săptămâni la 10 (41,7±4,21%) bolnavi, toracolgii - la 9 (37,5±3,21%) bolnavi, dispnee la 2 (8,3±4,2%), bolnavi, astenie la 9 (37,5±3,21%) pacienţi, scădere ponderală la 2 (8,3±4,2%) pacienţi, inapetenţă la 6 (25±2,98%) bolnavi. Toracocenteza şi analiza biochimică a lichidului pleural a constatat caracter serocitrin, limfocitoză (> 80%), proteine mai mult de 30 g/l, reacţia Rivalta pozitivă, glucoză mai puţin de 0,6 g/l. Examentul microscopic al prelevatului pleural a fost negativ în toate cazurile. Examenul microscopic al sputei pacienţilor cu pleurezie a fost negativ la 23 (95,83±1,23%) şi doar la un singur pacient a fost pozitiv (4,17±2,24%).

Concluzii:

1. Prin măsurile de screening activ orientate investigării contacților și grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire a fost depistat fiecare al doilea adolescent.

2. În structura formelor clinic-radiologice a predominat tuberculoza pulmonară infiltrativă, urmată de pleurezia tuberculoasă; morforadiologic s-a constatat distrucție și diseminație bronhogenă la fiecare al treilea bolnav diagnosticat cu tuberculoză pulmonară infiltrativă; rezistența medicamentoasă s-a constatat la fiecare al cincilea copil.

3. Particularitățile tuberculozei la adolescenți poartă un caracter alarmant și demonstrează rezervorul infecțios extins în populația pediatrică la vârsta adolescenței.

Bibliografie

1. Soltan V., Nalivaico N., Iavorschi C. et al. *Situația epidemiologică și realizarea programului național de control și profilaxie a tuberculozei*. Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei. Chisinau, 2011, 4 (32), p. 10-15.

2. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Desk-guide for diagnosis and management of TB in children*. France, 2010, 30 p.

3. World Health Organization. *The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis*. Geneva, 2014. 101 p.

4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report. Geneva.* Geneva, 2015, 204 p.

REACTIVITATEA IMUNĂ ȘI REZISTENȚA PREIMUNĂ A BOLNAVILOR DE TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ASOCIATĂ CU TOXOCAROZĂ ÎN FUNCȚIE DE CAPACITATEA DIGESTIVĂ A NEUTROFILELOR

Angela Guila – doctorand, Serghei Ghinda – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,
Constantin Iavorschi – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,
Elena Privalova – dr. în şt. biol., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
e-mail: ginda_sergei@mail.ru, tel. 57 23 58

Rezumat

Scopul cercetării: studierea dinamicii unor indici ai fagocitozei și reactivității imune la bolnavii de tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroza în funcție de capacitatea digestivă scăzută a neutrofilelor segmentate. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 47 bolnavi de tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroza care au fost divizați în două loturi: de bază – 15 bolnavi la care au fost diminuate nivelele capacității digestive a neutrofilelor (valorile testului NBT mai scăzute de 0,1) și de control – 32 bolnavi la care nivelele capacității digestive a neutrofilelor segmentate au fost în limitele normale (valorile testului NBT – mai mari de 0,1). Tuturor bolnavilor li s-au efectuat investigații imunologice complexe. Indicii ce caracterizează starea reactivității imune (testul NBT, indicele fagocitar și numărul fagocitar, activitatea funcțională a limfocitelor T, B și conținutul lor) cu o veridictate autentică demonstrează o dinamică mult mai eficientă a evoluției maladiei la bolnavii din lotul de control (valorile testului NBT mai mari de 0,1) comparativ cu cei din lotul de bază (valorile testului NBT – mai scăzute de 0,1).

Cuvinte-cheie: imunitatea, tuberculoză, toxocaroză

Summary. The effect of reduced digestive ability of neutrophils to the immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocariasis.

The objective of our research is to study the influence of decrease digestive ability of segmented neutrophils to the phagocytosis parameters and to the immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocariasis. The study includes 47 patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocariasis, they were divided into two groups: the main group - 15 patients who had reduced digestive ability parameters of segmented neutrophils (NBT-test index below 0.1) and the control group - 32 patients who had normal levels of digestive ability of segmented neutrophils (NBT test reading above 0.1). All patients underwent a complex immunological examination. Parameters of immunological reactivity state (parameters of NBT-test, phagocytic number and phagocytic index, functional activity of lymphocytes (T cells and B cells) and their manifestations) statistically significant show the more effective dynamics of the clinical course disease in the control group (NBT- test index above 0 1) compared with patients of the main group (NBT-test index of below 0.1).

Key words: immunity, tuberculosis, toxocariasis

Резюме. Влияние сниженной переваривающей способности нейтрофилов на иммунологическую реактивность больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом

Цель – влияние сниженной переваривающей способности сегментоядерных нейтрофилов на показатели фагоцитоза и иммунологической реактивности больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом. Исследование включает 47 больных туберкулезом легких в ассоциации с токсокарозом, которые были поделены на две группы: основная – из 15 больных, у которых были сниженные показатели переваривающей способности сегментоядерных нейтрофилов (показатель НСТ-теста ниже 0,1) и контрольной – из 32 больных у которых были нормальные показатели переваривающей способности сегментоядерных нейтрофилов (показатель НСТ-теста выше 0,1). Всем больным проведено комплексное иммунологическое обследование. Показатели, характеризующие состояние иммунологической реактивности (НСТ-тест, фагоцитарное число и фагоцитарный индекс, функциональная активность лимфоцитов Т, В и их содержание) с достоверностью говорят о более эффективной динамике клинического течения заболевания у больных контрольной группы (показатель НСТ-теста выше 0,1) в сравнении с больными опытной группы (показатель НСТ-теста ниже 0,1).

Ключевые слова: иммунитет, туберкулез, токсокароз

Introducere

La infectarea în masă a populaţiei cu micobacteria tuberculozei, riscului îmbolnăvirii de tuberculoză se supun, totuşi, un număr mic de persoane. Acest fapt se explică prin aceea că evoluţia şi sfârşitul tuberculozei ca maladie depind într-o măsură considerabilă de starea rezistenţei preimune. Mecanismele rezistenţei preimune prezintă un complex de reacţii de apărare care în momentul declanşării mecanismelor de protecţie imună, se opun agentului infecţios pătruns în organism [6, 7, 12].

Neutrofilele sunt printre actorii importanţi antrenaţi în procesul infecţios acţiunea cărora este strict specifică, dar poate fi considerată drept una destul de concludentă. Fagocitele circulante (neutrofilele segmentate şi monocitele sângelui) de rând cu macrofagele pulmonare reprezintă nucleul sistemului fagocitar. Eliberând un şir de compuşi biologic activi, acestea acţionează ca agenţi de declanşare a mecanismelor regulatorii ale reacţiilor de cascadă ceea ce asigură dezvoltarea inflamaţiei [6, 3, 11].

Titarenco O. T. şi coaut. (2012) au demonstrat, pe un eşantion de 60 bolnavi de tuberculoză pulmonară chimiorezistentă, că monocitele şi neutrofilele sângelui periferic posedă un nivel înalt al potenţialului biocid [15].

Neutrofilele segmentate, fagocitele mononucleare şi limfocitele interacţionează în strânsă cooperare unele cu altele la realizarea reacţiilor inflamatoare [2, 14].

Prin urmare, procesele de dezvoltare a inflamaţiei şi cele de reparaţie ulterioare se realizează datorită interacţiunii funcţionale a neutrofilelor segmentate, fagocitelor mononucleare, limfocitelor, fibroblaştilor drept rezultat al activităţii cooperante ai sistemelor fagocitare şi imune pe de o parte şi, a ţesutului conjuctiv, pe de altă parte. Acest proces de cooperare este realizat prin intermediul mediatorilor celulari şi umorali ai inflamaţiei datorită cărora se efectuează schimbul informaţiei între celule şi interacţiunea dintre ele. Datele aduse demonstrează că mecanismele care reglează evoluţia şi sfârşitul tuberculozei ca maladie rămân a fi o problemă ştiinţifică importantă. Una din direcţiile de cercetare a acestei probleme este studierea legităţilor funcţionării unor tipuri aparte de fagocite în caz de diverse patologii [6].

Granulocitele neutrofile sunt printre efectorii de bază ai mecanismelor antiinfecţioase ale imunităţii. În spectrul larg de manifestări ale activităţii funcţionale a neutrofilelor un loc important se atribuie metabolismului oxigeno dependent - sistem unicat de respiraţie extra mitocondrială a celulelor care creşte brusc în procesul activării celulare şi de aceea poartă denumirea de „explozie respiratorie”. Acest proces este însoţit de consumul de glucoză şi oxigen, precum şi de mărirea producţiei formelor active ale oxigenului: anionul superoxid, peroxidul de hidrogen, radicalul hidroxil şi oxigenul singlet. Radicalii de oxigen constituie nu numai baza potenţialului antimicrobian al neutrofilelor, ci şi reprezintă regulatorii activi ai metabolismului tisular al organismului uman. Unii autori susţin că particularităţile activităţii metabolice a granulocitelor neutrofile în infecţiile intracelulare sunt, însă, insuficiente [1, 9, 10].

Scopul cercetării: studierea dinamicii unor indici ai fagocitozei şi ai reactivităţii imune la bolnavii de tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroza în funcţie de capacitatea fagocitară scăzută a neutrofilelor segmentate.

Material şi metode de investigare. Studiul a inclus 47 de bolnavi cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroza care au fost divizaţi în 2 loturi de studiu: lotul de bază – LB, format din 15 bolnavi la care au fost diminuate nivelele capacităţii digestive a neutrofilelor (valorile testului NBT mai scăzute de 0,1) şi lotul de control – 32 bolnavi la care nivelele capacităţii digestive a neutrofilelor segmentate au fost în limitele normale (valorile testului NBT – mai

mari de 0,1). Lotul de referinţă a fost constituit din o 100 de persoane sănătoase (controlul de laborator). Investigaţiile imunologice aplicate tuturor bolnavilor au inclus executarea testelor: de transformare blastică a limfocitelor [8]; de determinare a conţinutului de limfocite CD3, CD19 cu aplicarea citofluorometrului Flow Cytomertrie (Partec PAS I); de determinare a numărului şi indicelui fagocitari [13]; testul NBT [4]; de determinare a conţinutului imunoglobulinelor A, G, M cu ajutorul analizei imunoenzimatice în fază solidă aplicând kitul firmei „Вектор-БЕСТ" (Federaţia Rusă). Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat aplicând criteriul Student, varierea alternativă ş.a. [5] cu utilizarea Windows Excel 2007.

Rezultate şi discuţii. Conţinutul leucocitelor până la tratament a fost semnificativ mai mare în lotul de bază decât în cel de control ($p<0,01$), dar veridic mai scăzute decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în ambele loturi). În dinamica tratamentului, pentru conţinutul total al limfocitelor s-a înregistrat doar o tendinţă către descreşterea acestui indice în ambele loturi de studiu *(Tabelul 1)*.

Conţinutul neutrofilelor segmentate până la tratament nu s-a deosebit între lotul de bază şi cel de control şi nici între loturile de bolnavi şi persoanele sănătoase. După tratamentele aplicate, acest indice la bolnavii din lotul de bază şi la cei din lotul de control a prezentat doar o tendinţă de descreştere a nivelurilor sale.

Conţinutul neutrofilelor nesegmentate până la tratament a fost semnificativ mai mare în lotul de bază decât în cel de control ($p<0,01$), dar veridic mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în ambele loturi). În dinamica tratamentului, pentru conţinutul neutrofilelor nesegmentat s-a înregistrat doar o tendinţă către descreşterea acestui indice în ambele loturi de studiu.

Conţinutul eozinofilelor până la tratament nu s-a deosebit între loturile de bolnavi, dar a fost veridic mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în ambele loturi). În dinamica tratamentului, pentru conţinutul eozinofilelor s-a înregistrat doar o tendinţă către descreşterea acestui indice în lotul de bază şi o tendinţă de către creştere a lui în lotul de control.

Conţinutul limfocitelor până la tratament a avut aproximativ aceleaşi valori atât în lotul de bază, cât şi în cel de control, însă acestea au fost veridic mai scăzute decât la persoanele sănătoase ($p<0,001$ în ambele loturi). În dinamica tratamentului, conţinutul limfocitelor a crescut autentic în lotul de control ($p<0,01$), iar în lotul de bază s-a înregistrat doar o tendinţă către creşterea acestui indice.

Conţinutul monocitelor până la tratament nu s-a deosebit între loturile de bolnavi, dar a fost veridic mai înalt decât la persoanele sănătoase ($p<0,01$ în ambele loturi). În dinamica tratamentului, pentru conţinutul monocitelor s-a înregistrat doar o tendinţă către descreşterea acestui indice în ambele loturi de studiu.

În ambele loturi s-au identificat manifestări ale deplasării către „stânga" a formulei leucocitare, precum şi o dinamică lentă de normalizare a componentelor acesteia, în special, în lotul de bază.

Valorile testului NBT până la tratament au fost concludent mai scăzute în lotul de bază comparativ cu cel de control. Acest indice a fost veridic mult mai scăzut în lotul de bază comparativ cu persoanele sănătoase ($p<0,001$). În dinamica tratamentului, valo-

Tabelul 1

Dinamica indicilor formulei leucocitare în loturile de bolnavi

Indicii		Persoane sănătoase n=100	Loturile de bolnavi	
			LB, n=15	LC, n=32
Leucocite 10^9/l	până	6,0±0,12	11,4±0,99○□	8,4±0,43□
	după		9,3±0,88	7,4±0,44
N. segmentate %	până	55,4±0,34	52,0±4,02	54,0±1,93
	după		49,2±2,55	50,4±2,68
N. nesegmentate %	până	0,5±0,05	5,1±1,21○□	2,1±0,37□
	după		2,7±0,68	1,8±0,31
Eozinofilele %	până	1,7±0,10	14,9±3,09□	8,4±1,24□
	după		12,9±2,49	8,8±1,36
Limfocite %	până	36,1±0,33	18,5±2,70□	25,0±1,82□
	după		25,5±2,74	30,7±1,50●
Monocite %	până	5,4±0,24	9,2±0,89	10,3±1,05
	după		9,1±0,88	8,0±0,66

Notă: *Diferenţe statistic veridice: ○ – între LB şi LC până la tratament; ● – între LB până şi după tratament; ■ – între LC până şi după tratament; □ – între persoanele sănătoase şi bolnavi.*

Tabelul 2

Dinamica testului NBT, NF şi IF în loturile de bolnavi

Indicii	Persoane sănătoase n =100	Loturile de bolnavi	
		LB, n=15	LC, n=32
Testul NBT un. conv. până	0,14±0,006	0,09±0,002□	0,13±0,004
după		0,11±0,005●	0,15±0,005■
NF % până	76,9±0,86	72,8±3,14	76,4±1,21
după		79,0±2,25	83,3±1,11■
IF un. conv. până	4,6±0,17	4,3±0,83	4,7±0,21
după		4,8±0,37	5,5±0,14■

Notă: Diferenţe statistic veridice: ○ – între LB şi LC până la tratament; ● – între LB până şi după tratament; ■ – între LC până şi după tratament; □ – între persoanele sănătoase şi bolnavi.

rule testului NBT au crescut mult mai concludent la bolnavii din lotul de control (p<0,001) decât la cei din lotul de bază (p<0,01) *(Tabelul 2)*.

Numărul neutrofilelor capabile de a fagocita (NF – numărul fagocitar) până la tratament a fost aproximativ acelaşi în ambele loturi de studiu şi veridic nu s-a deosebit de numărul fagocitar al persoanelor sănătoase. După tratament la bolnavii din lotul de bază s-a observat doar o tendinţă de creştere a numărului fagocitar, pe când la cei din lotul de control acest indice a crescut autentic (p<0, 001).

Activitatea fagocitară a neutrofilelor (IF – indicele fagocitar) până la tratament nu s-a deosebit veridic nici între bolnavii loturilor de studiu, nici comparativ cu persoanele sănătoase). După tratament în lotul de bază activitatea fagocitară a prezentat doar o tendinţă de creştere a nivelelor sale, iar în cel de control acest indice a crescut veridic (p<0,01) *(Tabelul 2)*.

Astfel, indicii fagocitozei: numărul şi indicele fagocitar au fost cei mai scăzuţi la bolnavii din lotul de bază în comparaţie cu bolnavii din lotul de control şi deci, s-au modificat mai puţin eficient în dinamica tratamentelor aplicate.

Activitatea funcţională a limfocitelor T *(Tabelul 3)* până la tratament nu s-a deosebit între ambele loturi de studiu şi a fost veridic mai descrescută în comparaţie cu persoanele sănătoase (p<0,001). În dinamică activitatea funcţională a limfocitelor T a crescut autentic după aplicarea tratamentului. Totuşi, nivelul de concludenţă pentru acest indice a fost unul mai înalt în lotul de control (p<0,001) decât în cel de control (p<0,05).

Nivelele limfocitelor T (CD-3) până la tratament nu s-au deosebit între loturile de studiu, dar au fost veridic mai scăzute decât la persoanele sănătoase (p<0,01). În dinamica tratamentului s-a observat o creştere a conţinutului de limfocite T (CD-3), însă doar în lotul de bază a avut o tendinţă de creştere continuă, iar în lotul de control această creştere a fost veridică (p<0,001).

Conţinutul limfocitelor T – helper (CD-4) până la tratament în lotul de bază a fost veridic mai înalt decât în cel de control (p<0,01) şi concludent mai scăzut decât la persoanele sănătoase (p<0,001). După tratament s-a observat o tendinţă de diminuare a conţinutului de limfocite CD-4 la bolnavii din lotul de bază şi de creştere a acestui indice la bolnavii din lotul de control.

Nivelele limfocitelor T (CD-8) până la tratament nu s-au deosebit între loturile de studiu, dar au fost

Tabelul 3

Indicii cantitativi şi funcţionali ai limfocitelor T în loturile de bolnavi

Indicii	Persoane sănătoase n =100	Loturile de bolnavi	
		LB, n=15	LC, n=32
TTBL+PHA % până	79,9±1,16	58,2±1,54□	59,5±0,96□
după		63,2±1,59●	66,5±0,86■
CD-3 % până	67,4±0,53	56,9±1,63□	55,8±1,36□
după		60,9±1,52●	63,2±1,41■
CD-4 % până	38,3±0,59	43,0±1,00□○	38,2±1,15
după		41,6±1,38	41,0±1,15
CD-8 % până	29,6±0,75	16,3±1,50□	18,6±0,86□
după		19,9±1,44	21,3±0,84■

Notă: Diferenţe statistic veridice: ○ – între LB şi LC până la tratament; ● – între LB până şi după tratament; ■ – între LC până şi după tratament; □ – între persoanele sănătoase şi bolnavi.

Tabelul 4

Indicii cantitativi şi funcţionali ai limfocitelor B în loturile de bolnavi

Indicii		Persoane sănătoase n =100	Loturile de bolnavi	
			LB, n=15	LC, n=32
CD-19 %	până	11,8±0,48	12,9±1,52	11,9±0,81
	după		10,0±1,19	9,0±0,79■
IgG g/l	până	14,7±0,55	18,8±0,31□	18,2±0,46□
	după		17,9±0,42	16,8±0,46■
IgA g/l	până	1,8±0,12	3,4±0,15□	3,4±0,14□
	după		3,1±0,15	3,0±0,20
IgM g/l	până	1,4±0,08	2,1±0,12□	2,1±0,11□
	după		1,9±0,20	1,7±0,12■

Notă: Diferenţe statistic veridice: ○ – între LB şi LC până la tratament; ● – între LB până şi după tratament; ■ – între LC până şi după tratament; □ – între persoanele sănătoase şi bolnavi.

veridic mai scăzute decât la persoanele sănătoase (p<0,001). În dinamica tratamentului s-a observat o creştere a conţinutului de limfocite T (CD-8), însă doar în lotul de bază a avut o tendinţă de creştere continuă, iar în lotul de control această creştere a fost veridică (p<0,05).

Prin urmare, atât activitatea funcţională, cât şi conţinutul limfocitelor CD-3, CD-4, CD-8 în dinamica tratamentului, s-au supus unor schimbări pozitive şi mult mai eficiente în lotul de control, comparativ cu cel de bază.

Conţinutul B (CD-19) până la tratament nu s-a deosebit între loturile de bolnavi şi între loturile de bolnavi şi persoanele sănătoase *(Tabelul 4)*. În dinamica tratamentului, la bolnavii din lotul de bază s-a înregistrat doar o tendinţă de descreştere a acestui indice, iar la bolnavii din lotul de control s-a înregistrat descreşterea veridică a conţinutului de limfocite B (p<0,05).

Titrele IgG, IgA, IgM au fost în ambele loturi de bolnavi până la tratament veridic mai înalte decât la persoanele sănătoase (p<0,001 în ambele loturi). După tratament, în lotul de bază titrul IgG a avut doar o tendinţă de diminuare a nivelelor sale, în lotul de control acest indice s-a micşorat veridic (p<0,05). În dinamica tratamentului, titrul IgA la bolnavii lotului de bază şi la cei din lotul de control a avut doar o tendinţă de descreştere. În dinamica tratamentelor aplicate titrele IgM s-au diminuat veridic în lotul de control (p<0,05), iar în lotul de bază acestea au avut doar o tendinţă de descreştere a nivelurilor acestui indice.

Se poate rezuma deci, că activitatea funcţională şi conţinutul limfocitelor B se supun unei dinamici pozitive mult mai eficiente în lotul de control constituit din bolnavii care au indicele NBT normale, comparativ cu lotul de bază în care au fost incluşi bolnavii care au fost indicele NBT supresate.

Concluzie. Analiza rezultatelor acestui studiu permite a deduce concluzia, că indicii ce caracterizează starea reactivităţii imune şi cea a rezistenţei preimune a organismului bolnavilor de tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroza (numărul şi indicele fagocitar, activitatea funcţională şi conţinutul limfocitelor T şi B) cu un nivel înalt al veridicităţii statistice demonstrează o dinamică pozitivă şi mult mai eficientă a evoluţiei maladiei la bolnavii din lotul de control (valorile testului NBT în limite normale) în comparaţie cu bolnavii din lotul de bază (valorile testului NBT supresate).

Bibliografie

1. Ghinda S., Rudic V., Chiroşca V. şi al., *Studiul acţiunii preparatului din spirulină Ferrib1ior asupra activităţii funcţionale a neutrofilelor in vitro.* Sănătate publică, economie şi management în medicină, Chişinău, 5(26)2008, p.138-142.

2. Knight J.A. Review: *Free radicals, antioxidants and the immune system.* Ann. Clin. Lab. Sci., 2000, vol. 30, nr 2, p. 145-158.

3. Lee I.T., Yang C.M. *Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatoty mediators-induced airwai and pulmonary diseases.* Biochem. Pharmacol., vol. 84, nr 5, p. 581-590.

4. Park B., Hfikring S. & Simthwick E. *Infection and nitroblue tetrazolium reduction by neutrophils.* Lancet, 1968; 2:532-34.

5. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica.* Chişinău. 2009, 186 p.

6. Абдулаев Р.Ю., Каминская Г.О., Комисарова О.Г. *Бактерицидная активность легочных и циркулирующих фагоцитов при туберкулезе легких.* Туберкулез и болезни легких, 2014, № 12, с.8-24.

7. Бердюгина О.В., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. и др. *Функционально-метаболические изменения иммунокомпетентных клеток при туберкулезе легких (обзор литературы).* Урал. мед. ж., 2013, № 2, с. 121-127.

8. Гинда С.С. *Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов.* Лабораторное дело, 1982, № 2, с. 23-25.

9. Гинда С., Рудик В., Кирошка В. и др., *Сравнительное исследование влияние препаратов BioR^{Spi} и BioR^{Se} на функциональную активность нейтрофилов в*

HCT-meste. Тезисы VI съезда аллергологов и иммунологов СНГ, Аллергология и иммунология, 2006, том 7, № 3, с. 300-301.

10. Зинкин В. Ю. *Фотометрический НСТ-тест с нейтрофилами крови человека и его клинико-иммунологическая зависимость у больных с травмой опорно-двигательного аппарата.* Автореф. дисс. к.м.н., Москва. 2005. 24 с.

11. Лядова И.В., Цыганов Е.Н., Костокевич М.В. *Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология?* Туберкулез, 2012, № 7, с. 12-21.

12. Каминская Г.О., Абдулаев Р.Ю., Мартынова Е.В. и др. *Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких.* Туберкулез, 2009, № 11, с. 40-48.

13. Павлович С.А. *Основы иммунологии.* Минск. Вышейшая школа. 1998. 114 с.

14. Плеханова Н.Г., Дробот Е.И., Сомова Л.М. *Реактивность фагоцитирующих клеток при инициации инфекционно-воспалительных процессов.* Успехи совр. биол., 2011, № 1, с. 37-49.

15. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Эсмедяева Д.С. и др. *Особенности функциональной активности фагоцитирующих клеток при разных формах лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.* Биомед. химия., 2012, том 58, вып. 4, с. 467-474.

SEVERITATEA HIPERTENSIUNII PULMONARE ÎN FUNCŢIE DE EVALUARE INTEGRALĂ A *BPOC*

Serghei Pisarenco – dr. hab. în şt. med., conf. univ.,
Valentina Scaleţchi – dr. în şt. med., Constantin Martâniuc – dr. în şt. med., conf. cercet.,
Diana Condraţchi – cercet. şt. stag., Tatiana Colun – cercet. şt. stag.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
e-mail: pisarenco.serghei@gmail.com, tel. 079453273

Rezumat

Severitatea hipertensiunii pulmonare în funcţie de evaluare integrală a *BPOC*

Progresarea modificărilor funcţionale pulmonare produce schimbări în circuitul mic cu mărirea presiunii în artera pulmonară. Severitatea hipertensiunii pulmonare funcţie de evaluare integrală a BPOC, a constatat creştere uşoară a presiunii sistolice în artera pulmonară de la 41,51 mmHg în Tipul B până la 45,85 mmHg în Tipul D (+4,34 mmHg, p>0,05).

Cuvinte-cheie: BPOC, evaluare integrală, hipertensiunea pulmonară

Summary. Severity of pulmonary hypertension based on an integrated assessment of *COPD*

Progression of lung function disorders leading to changes in the pulmonary circulation with an increase in the pressure level in the pulmonary artery. The study of pulmonary hypertension severity, taking into account the integrated assessment of COPD, showed a slight increase in systolic blood pressure in the pulmonary artery with a 41.51 mmHg with type B to 45.85 mmHg with type D (+4,34 mmHg, p>0.05).

Key words: COPD, integrated assessment, pulmonary hypertension

Резюме. Выраженность легочной гипертензии с учетом интегральной оценки *ХОБЛ*

Прогрессирование нарушений функций легких ведет к изменениям в малом круге кровообращения с повышением уровня давления в легочной артерии. Изучение выраженности легочной гипертензии с учетом интегральной оценки ХОБЛ, выявило небольшое повышение систолического давления в легочной артерии с 41,51 мм рт. ст. при типе В до 45,85 мм рт.ст. при типе D (+4,34 мм рт. ст., p>0,05).

Ключевые слова: ХОБЛ, комплексная оценка, легочная гипертензия

Introducere

Disfuncţiile cardiovasculare sunt considerate drept complicaţii grave a BPOC, care condiţionează severitatea evoluţiei clinice a bolii şi influenţează important rezultatul maladiei [2, 4, 6]. Apariţia semnelor de hipertensiune pulmonară la bolnavul cu BPOC certifică despre o progresare severă de BPOC [5].

Deoarece, BPOC se prezintă ca o boala sistemica, care reunește manifestările pulmonare cu disfuncțiile altor organe și sisteme, actual se utilizează evaluare integrală a impactului BPOC asupra pacientului, care combina evaluarea simptomelor cu clasificarea spirometrică și/sau evaluarea riscului exacerbărilor bolii. O astfel de abordare în asociere cu evaluarea comor-

bidităților constituie o bază pentru recomandările de tratament individualizat [1].

Scopul studiului

De studiat severitatea hipertensiunii pulmonare în funcție de evaluarea integrală a BPOC.

Material şi metode

Au fost studiați 156 pacienți cu BPOC. În toate cazurile, diagnosticul a fost stabilit în baza dispneei, tusei cronice sau eliminării sputei cu sau fără istoric de expunere la noxe caracteristice. Studierea funcției respiratorii a inclus: spirometrie (în toate cazurile a relevat indicele postbronhodilatator FEV_1/FVC <0,70, care confirmă obstrucția persistentă și, prin urmare, BPOC), bodypletismografie, la fel și determinarea capacității de difuziune a plămânilor.

Utilizând criteriile de evaluare integrală a impactului BPOC pe pacient s-au format şi studiat trei grupe de pacienți (B, C и D).

Datele obţinute s-au comparat cu valorile cuvenite, calculate după formula Societaţii Europene a oţelului şi cărbunelui [3]. Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate setul de programe Microsoft Excel şi testul „t" Student. Diferențele statistic semnificative s-au considerat la valorile $p<0,05$.

Rezultate şi discuţii

La 48 pacienți (grupul B) s-a apreciat clasa spirometrică GOLD I sau GOLD II, 0-1 exacerbări pe an, valori CAT ≥10 și severitatea dispneei după mMRC ≥2. La bolnavii din acest grup s-au identificat diferite dereglări a parametrilor funcției ventilației pulmonare: afectare severă a permeabilității bronșiale; creștere severă a rezistenței bronșice totale și rezistenței la flux efective; hiperinflație pulmonară pronunțată; obstrucție periferică moderată; diminuare moderată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară; hipoxemie arterială de gradul I; hipoxemie venoasă de gradul I; hipertensiune pulmonară ușoară *(Tabelul 1).*

Tabelul 1

Indicatorii ventilației pulmonare, transfer-factorului pulmonar, gazelor sanguine și PSAP la pacienții cu BPOC

Indicatori	Tip de BPOC			p
	B n=48	C n=29	D n=79	
	$M_1 \pm m_1$	$M_2 \pm m_2$	$M_3 \pm m_3$	
VC, % predicted	72,23±3,43	58,31±6,15	44,88±2,61	p1,3***;p1,2***; p2,3***
FVC, % predicted	70,76±2,31	52,12±3,08	42,59±1,68	p1,3***; p1,2***; p2,3***
FEV_1, % predicted	51,98±1,97	33,19±1,63	25,37±1,07	p1,3***; p1,2***; p2,3***
IT (FEV_1/FVC), ratio	57,62±1,47	53,38±2,08	48,09±1,14	p1,3*; p1,2*; p2,3*
PEF, % predicted	36,95±2,04	24,02±1,54	19,83±0,87	p1,3***; p1,2***; p2,3***
MEF_{25}, % predicted	28,26±1,83	17,71±1,45	14,97±0,83	p1,3***; p1,2***; p2,3*
MEF_{50}, % predicted	26,47±2,04	15,12±0,91	11,76±0,58	p1,3***; p1,2***; p2,3*
MEF_{75}, % predicted	30,28±1,87	20,17±1,38	14,48±0,81	p1,3***; p1,2***; p2,3*
MMEF, % predicted	30,36±1,94	18,20±1,08	14,75±0,84	p1,3***; p1,2***; p2,3*
Rtot, % predicted	197,33±25,48	302,97±63,95	397,15±39,10	p1,3***; p1,2***; p2,3*
Reff, % predicted	175,73±23,54	284,70±58,03	343,92±36,34	p1,3***, p1,2***, p2,3**
FRC, % predicted	139,72±12,76	175,03±24,17	180,89±15,83	p1,3***, p1,2***, p2,3***
RV, % predicted	210,09±17,02	271,80±29,18	261,98±24,51	p1,3***, p1,2***, p2,3***
TLC, % predicted	125,61±7,75	141,20±13,08	128,48±8,41	p1,3***, p1,2***, p2,3*
RV/TLC, ratio	+26,14±3,13	+27,32±6,18	+29,28±6,93	p1,3***, p1,2***, p2,3*
$DLCO_c$, % predicted	69,01±5,05	46,40±5,48	40,55±4,05	p1,3***, p1,2***, p2,3*
V_A, % predicted	93,23±4,11	62,03±29,18	78,65±2,76	p1,3***, p1,2***, p2,3*
$DLCO_c/V_A$, ratio	82,51±8,28	52,33±8,87	53,97±5,19	p1,3***, p1,2***, p2,3*
SaO_2, %	95,29±0,43	93,07±0,80	90,07±0,91	p1,3***, p1,2***, p2,3*
PvO_2, %	36,46±2,57	37,77±4,82	36,37±1,94	p1,3***, p1,2***, p2,3*
PAPS, mmHg	41,51±1,14	40,86±1,45	45,85±0,92	p1,3***, p1,2***, p2,3*

Nota: * – diferența veridică a indicilor între loturi (*– p<0,05; ** – p<0,01; *** p<0,001).

La 29 pacienți (grupul C) s-a apreciat clasa spirometrică GOLD III sau GOLD IV, ≥2 exacerbări pe an, valori CAT <10 și severitatea dispneei după mMRC 0–1. La pacienții acesui grup s-a identificat o progresare a tulburărilor funcției ventilației pulmonare: afectare severă a permeabilității bronhiale; creștere severă a rezistenței bronșice totale și rezistenței bronșice efective; hiperinflație pulmonară severă; obstrucție periferică severă; diminuare pronunțată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară; hipoxemie arterială de gradul I; hipoxemie venoasă de gradul I; hipertensiune pulmonară ușoară *(Tabelul 1)*.

La pacienții cu BPOC pornind din stadiile incipiente ale bolii este caracteristică reținerea aerului în pulmoni (creșterea volumului rezidual) și pe măsura reducerii vitezei fluxului se dezvoltă hiperinflație statică (creșterea capacității pulmonare totale). Măsurarea capacității de difuzie pulmonară pentru monoxid de carbon ($DLCO_c$) furnizează informații despre contribuția functională a emfizemului în BPOC [1].

În cadrul emfizemului valorile $DLCO_c$ și $DLCO_c/V_A$ sunt reduse ca urmare a distrugerii membranei alveolo-capilare, ceea ce reduce suprafața efectivă a schimbului de gaze. Cu toate acestea, reducerea $DLCO_c$ cu o unitate de volum $DLCO_c/V_A$ (adică a suprafeței membranei alveolo-capilare) poate fi compensată prin creșterea capacității pulmonare totale [7].

La 79 pacienți (grupul D) s-a apreciat clasa spirometrică GOLD III sau GOLD IV, ≥2 exacerbări pe an și valori CAT ≥10 sau severitatea dispneei după mMRC ≥2. La pacienții din acest grup modificările funcției ventilației pulmonare au ajuns la un grad foarte sever: afectare foarte severă a permeabilității bronhiilor; rezistența bronșică era majorată de 4 ori; rezistența bronșică efectivă era majorată de 3 ori; hiperinflație pulmonară severă; obstrucție periferică pronunțată; diminuare severă a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară; hipoxemie arterială de gradul II; hipoxemie venoasă de gradul I; hipertensuine pulmonară ușoară *(Tabelul 1)*.

Astfel, studierea funcției respirației externe pe măsura progresiei BPOC a identificat creșterea volumului rezidual, a capacității totale pulmonare, scăderea volumului alveolar și a capacității de difuzie a gazelor cu creșterea presiunii în artera pulmonară. Severitatea hipertensiunii pulmonare funcţie de evaluare integrală a BPOC, a constatat creșteri ușoare a presiunii arteriale pulmonare sistolice (PAPS) de la 41,51 mmHg în tipul B până la 45,85 mmHg în tipul D (+4,3 mmHg), ($p>0,05$).

Evaluare integrală a severității BPOC, determină impactul acesteia pe starea de sănătate a pacientului și aprecierea riscului evenimentelor nefavorabile pe viitor, reprezintă baza recomandărilor pentru tratament individualizat.

Concluzie

Progresarea modificărilor funcționale pulmonare contribuie la schimbări în circuitul mic cu mărirea presiunii în artera pulmonară. Severitatea hipertensiunii pulmonare funcţie de evaluare integrală a BPOC, a constatat creșteri ușoare a presiunii arteriale pulmonare sistolice. Cu toate acestea, determinarea riscului evenimentelor nefavorabile pe viitor (hipertensiune pulmonară și altele) constituie baza recomandărilor pentru tratament individualizat.

Bibliografie

1. Global Strategy for the Diagnosis, *Management and Prevention of COPD report 2013*. GOLD Inc., 2013. 98 s.

2. Matcovschi S., Nikolenko I., Dumitraş T., Ţernă E. *Problema corijării dereglărilor hemodinamicii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică (revista literaturii)*. Arta Medica Nr. 5(38), 2009. p. 31-37.

3. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. *Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society.* Eur Respir J Suppl 1993. 16:5-40.

4. Weitzenblum E. *Chronic cor pulmonale.* Heart 2003. 89:225-30.

5. Zielinski J., Macnee W., Wedzicha J. et al. *Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure*. Monaldi arch chest dis 1997. 52:43-7.

6. Неудахин Е. В., Таболин В. А., Матина И. А. *Формирование легочного сердца при хронической бронхолегочной патологии у детей.* Российский медицинский журнал. 2006, №4, с. 25-28.

7. Полянская М. А. *Бодиплетизмография и исследование DLCO – методика проведения и интерпретация результатов.* Медична газета „Здоров'я України". 2008, № 9/1, с. 52-53.

MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI FUNCŢIONALE LA PACIENŢII CU DIFERITE FENOTIPURI ALE *BPOC*

Serghei Pisarenco – dr. hab. în şt. med., conf. univ., Valentina Scaleţchi – dr. în şt. med., Constantin Martâniuc – dr. în şt. med., conf. cercet., Iurie Simionica – dr. în şt. med., conf. cercet., Diana Condraţchi – cercet. şt. stag., IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: pisarenco.serghei@gmail.com, tel.: 079453273

Rezumat

În baza complexului semnelor clinice şi de laborator la fenotipurile bronşitic şi emfizematos s-au atribuit respectiv 42,3% şi 19,2% bolnavi cu BPOC. În 38,6% cazuri nu s-a reuşit distingerea unuia din fenotipuri (fenotip mixt). Pacienţii cu fenotipul emfizematos comparativ cu cel bronşitic erau într-o stare clinico-funcţională mai gravă de BPOC. Presiunea arterială pulmonară sistolică în dependenţă de fenotipurile BPOC se deosebea nesemnificativ.

Cuvinte-cheie: BPOC, fenotipul, semne clinice şi funcţionale, hipertensiunea pulmonară

Summary. Clinical and functional manifestations in patients with different phenotypes of *COPD*

On the basis of complex clinical and laboratory signs to bronchitis genotype and phenotype emphysematous attributed, respectively, 42.3% and 19.2% of patients with COPD. In 38.5% of cases the predominance of one of these genotypes was not possible to allocate (mixed phenotype). Patients with emphysematous phenotype as compared to patient's bronchitis phenotype characterized by more severe clinical and functional manifestations of COPD. Systolic blood pressure in the pulmonary arteries depending on COPD phenotype differs slightly.

Key words: COPD, clinical and functional signs, phenotype, pulmonary hypertension

Резюме. Клинические и функциональные проявления у больных с различными фенотипами *ХОБЛ*

На основании комплекса клинико-лабораторных признаков к бронхитическому фенотипу и эмфизематозному фенотипу отнесли, соответственно, 42,3% и 19,2% больных ХОБЛ. В 38,5% случаев преобладание одного из указанных фенотипов выделить не удалось (смешанный фенотип). Больные с эмфизематозным фенотипом по сравнению с больными бронхитическим фенотипом выделяются более тяжелыми клинико-функциональными проявлениями ХОБЛ. Систолическое давление в легочной артерии в зависимости от фенотипа ХОБЛ отличается незначительно.

Ключевые слова: ХОБЛ, фенотип, клинические и функциональные признаки, легочная гипертензия

Introducere

Contingentul pacienţilor de BPOC este diferit prin anumite particularităţi: rapiditatea progresiei; evoluţia rapidă de progresare; frecvenţa şi severitatea acutizărilor; răspunsul la tratament. Toate acestea exprimă tendinţa actuală de determinare a diferitor fenotipuri de boală. Gradul de severitate a obstrucţiei bronşiale rămâne caracteristica de bază în BPOC. Actual există o bază suficientă de dovezi, pentru a considera BPOC din punct de vedere a diferitor fenotipuri. Acest fapt denotă necesitatea de a extinde limitele ce caracterizează bolnavii cu BPOC, faţă de determinarea severităţii obstrucţiei bronşice până la recrutarea mai largă a simptomelor [2].

În viziunea lui А. Г. Чучалин şi coautorii, conform concepţiei clinice tradiţionale formulate anterior în secolul XIX W. Senner şi С. П. Боткин, sunt evidenţiate două fenotipuri de boală - emfizematos şi bronşitic. În lipsa posibilităţii de evidenţiere a unuia din fenotipuri urmează a constata prezenţa unui fenotip mixt [7].

Scopul studiului

Studiul comparativ al caracteristicilor clinice şi funcţionale la pacienţii cu diferite fenotipuri ale BPOC.

Material şi metode

Au fost cercetaţi 156 de pacienţi cu BPOC. Printre pacienţii cercetaţi cu BPOC au predominat bărbaţii 97,4% (152), femei au fost 2,6% (4). Bolnavii suferinzi de BPOC cu vârste până la 55 ani au constituit 28,2% (44), majoritatea 71,8% (112) cazuri au avut vârsta mai mare de 55 ani. Prin separarea fenotipică au fost formate 3 grupe de pacienţi: cu semne de bronşită – fenotip bronşitic (42,3%); cu semne de emfizem – fenotip emfizematos (19,2%) şi fenotip mixt – prin prezenţa combinării a două forme de boală (38,5%). Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate setul de programe Microsoft Excel şi testul „t” Student. Diferenţele statistic semnificative s-au considerat la valorile $p<0,05$.

Rezultate şi discuţii

Ultimii ani, a apărut un interes în identificarea fenotipurilor clinice ale BPOC definite ca fiind „cu im-

pact semnificativ asupra rezultatului clinic, o singură caracteristică sau combinaţie de caracteristici, care descriu diferenţele dintre pacienţii cu BPOC" [4].

Divizarea bolnavilor pe fenotipuri îi aparţine lui A. C. Dornhorst [3], care a descris două tipuri diferite de bolnavi cu insuficienţă respiratorie: 1) bolnavii emfizematoşi cu dispnee, fără cianoză, cu subnutriţie, („dispneicii roz" – predominant emfizematos); 2) bolnavii cu bronşita cronică cu cianoza, edeme, semne de insuficienţa ventriculară dreaptă („cianoticii buhăiţi" – predominant bronşitic).

B. Burrows et al., a descris două subgrupe de bolnavi cu BPOC, care se deosebeau între ele după tabloul clinic, funcţional, radiologic, morfologic, astfel au fost numite aceste subgrupe de fenotipuri: emfizematos şi bronşitic cu obstrucţie cronică a căilor respiratorii. Subgrupa cu fenotipul emfizematos de BPOC se caracterizează cu semne radiologice de emfizem, pe când în cel bronşitic la examinări radiologice se identifică prezenţa semnelor inflamatorii a bronşiilor [1].

Prin analiza efectuată a caracteristicilor constituţionale şi clinice a fenotipurilor BPOC a fost stabilit, că grupele nu se deosebeau între ele după sex, vârstă şi indicele fumătorului (IF), ($p>0,05$).

De menţionat, că la bolnavii cu emfizem se observă o masă corporală mai redusă în exprimare absolută 65,5±2,5 kg versus pacienţii cu fenotip bronşitic (80,9±2,2 kg) şi indicele de masă corporală (IMC) mai redus (29,5±2,7 kg/m^2) în comparaţie cu fenotip bronşitic (32,4±1,2 kg/m^2), ($p_1<0,05$; $p_2<0,05$).

Reducerea statusului nutriţional la pacienţii cu emfizem este cunoscut de multă vreme şi acest fapt a marcat o manifestare sistemică a bolii. IMC scăzut poate fi tratat ca un factor de risc de dezvoltare a fenotipului emfizematos al BPOC. Tipul constituţional astenic pentru tipul emfizematos se determină mai frecvent (53,3%) ca în cel bronşitic (18,8%), ($p<0,01$) (*Tabelul 1*).

Astfel şi la bolnavii cu BPOC deosebirile fenotipice după IMC au fost veridice. La bolnavii cu emfizem IMC a constituit 22,9±0,8 şi era mai scăzut decât la pacienţii cu tip bronşitic (28,5±0,8). Bolnavii cu fenotip emfizematos erau fizic mai rezistenţi

Tabelul 1

Caracteristica clinico-funcţională a BPOC în dependenţă de fenotip

Caracteristica \ Fenotip	Bronşitic n=66		Emfizematos n=30		Mixt n=60		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Tip constituţional astenic	12	18,2	16	53,3	13	21,7	pE,B<0,01 pE,M<0,01 pB,M>0,05
Risc crescut (exacerbări > 2 ori pe an)	35	53,0	24	80	48	80	pE,B<0,01 pE,M<0,01 pB,M<0,01
Dispneea (mMPC 3-4)	33	50	24	80	46	76,7	pE,B<0,01 pE,M<0,01 pB,M<0,01
Tusea	66	100	30	100	60	100	pE,B<0,01 pE,M>0,05 pB,M<0,01
Sputa (muco-purulentă, purulentă)	38	57,6	20	66,7	34	56,7	pE,B>0,05 pE,M>0,05 pB,M>0,05
Hiperinflaţia	19	28,8	18	60	18	30	pE,B<0,01 pE,M<0,01 pB,M>0,05
6MWD (m)	407,6±17,0		299,1±25,4		336,7±22,6		pE,B<0,01 pE,M>0,05 pB,M<0,05
Asocierea muşchilor cutiei toracice şi abdominali în actul de respiraţie	12	18,2	14	46,7	25	41,7	pE,B<0,01 pE,M<0,05 pB,M<0,01
PAPS (mmHg)	42,9±1,2		42,37±1,0		45,0±1,1		pE,B>0,05 pE,M>0,05 pB,M>0,05

la testul 6-MWD (testul de mers de 6 min). Valoarea medie a distanţei parcurse în BPOC emfizematos constituie 299,1±25,4 m, respectiv în BPOC bronşitic - 407,6±17,0 m. Deosebirea după constanta 6-MWD este înalt veridică, (p<0,001).

Pentru tipul emfizematos este caracteristică hiperinflaţia marcantă ce se manifestă prin asocierea muşchilor cutiei toracice şi abdominali în actul de respiraţie, creşterea diametrului anteroposterior a toracelui, reducerea mobilităţii diafragmei, orizontalizarea coastelor, percutor - sunet timpanic, auscultativ - respiraţie diminuată.

La bolnavii cu BPOC tip emfizematos mai frecvent a avut loc asocierea musculaturii cutiei toracice şi abdominale în actul de respiraţie în comparaţie cu cei bronşitici, (p<0,01).

După simptomele clinice cum sunt tusea cu expectoraţie, bolnavii din 3 grupe principale nu au avut caractere distinctive. Nu se exclude că aceste simptome pot fi universale pentru toţi pacienţii cu BPOC.

La pacienţii cu tip emfizematos de BPOC se observă o dispnee mult mai severă, dispneea evaluată prin mMRC de gradul 3 şi 4 s-a înregistrat la 80,1% pacienţi, iar la cei bronşitici în jumătate de cazuri (50,0%), (p<0,05). Aceasta se poate explica prin faptul că bolnavii cu emfizem au avut un IMC mai scăzut şi au rezistenţa redusă a musculaturii respiratorii.

Comparând bolnavii cu fenotipurile BPOC după parametrii funcţionali s-au stabilit un şir de regularităţi. La pacienţii cu fenotipul emfizematos se înregistrau valori funcţionale respiratorii mai severe versus pacienţii cu fenotipul bronşitic.

În grupul fenotipului emfizematos se observă valori veridic mai reduse a volumului expirator maxim în prima secundă – VEMS (30,8±3,1%) comparativ cu fenotipul bronşitic (41,6±1,8%), (p<0,01). La fel indicii mai micşoraţi a testului Tiffeneau (49,0±2,2%) se determină preponderent în fenotipul emfizematos comparativ cu cel bronşitic (55,9±1,2%), (p>0,05).

Volumele intrapulmonare (capacitatea pulmonară totală şi volumul rezidual) aveau tendinţe spre creştere în fenotipul emfizematos, însă diferenţele nu au atins veridicitatea statistică. Capacitatea difuzională a plămânilor în fenotipul emfizematos a fost mult mai joasă (40,9±1,3) comparativ cu lotul bolnavilor cu fenotipul bronşitic (61,0±4,8), (p<0,01).

Se considera că dezvoltarea hipertensiunii pulmonare este caracteristică pentru fenotipul bronşitic BPOC [6], însă cercetările recente pun în evidenţă o frecvenţă neaşteptat de mare a hipertensiunii pulmonare la bolnavii cu fenotip emfizematos [5]. După S.M. Scharf et al., în prezenţa emfizemului avansat, ponderea valorilor ridicate în artera pulmonară poate depăşi 60%.

După datele noastre, presiunea arterială pulmonară sistolică (PAPS) în dependenţă de fenotip BPOC se deosebea nesemnificativ.

Totodată, criteriile fenotipurilor BPOC la etapele iniţiale ale bolii sunt insuficient cunoscute. În contextul tendinţelor contemporane o boală cronică este privită ca un continuum (evoluţie continuă a bolii de la factorii de risc şi până la decesul pacientului), ca urmare o problemă actuală este studierea particularităţilor fenotipice ale pacienţilor cu BPOC pe parcursul progresării acesteia.

Concluzii:

1. În baza complexului semnelor clinice şi de laborator la fenotipurile bronşitic şi emfizematos s-au atribuit respectiv 42,3% şi 19,2% bolnavi cu BPOC. În 38,6% cazuri nu s-a reuşit distingerea unuia din fenotipuri (fenotip mixt).

2. Pacienţii cu fenotipul emfizematos se aflau într-o stare clinicofuncţională mai gravă de BPOC versus bolnavii cu fenotipul bronşitic.

3. Presiunea arterială pulmonară sistolică în dependenţă de fenotipul BPOC se deosebea nesemnificativ.

Bibliografie

1. Burrows B., Kettel LJ, Niden AH. et al. *Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease.* În: N Engl J Med 1972. 286: 912-8.

2. Global Strategy for the Diagnosis, *Management and Prevention of COPD*. UPDATE 2013. GOLD Inc., 2013. 98 s.

3. Dornhorst AC. *Respiratory insufficiency*. Lancet 1955; 268: 1185-7.

4. Pierre-Régis Burgel, Jean-Louis Paillasseur, Bernard Peene, Daniel Dusser, Nicolas Roche et al. *Two Distinct Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Phenotypes Are Associated with High Risk of Mortality*. PLoS ONE. December 7, 2012.

5. Scharf SM, Iqbal M., Keller C. et al. *Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema.* În: Am J Respir Crit Care Med 2002. 166:314-22.

6. Чучалин А. Г. *Хронические обструктивные болезни легких*. Москва: Изд. Бином, 2000. 512 с.

7. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Белевский А. С., Лещенко И. В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. *Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких*. Пульмонология. 2014;(3):15-54.

DEREGLĂRILE HEMODINAMICII PULMONARE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Eudochia Țernă – dr. în șt. med., conf. univ., Sergiu Matcovschi – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Eugen Tcaciuc – dr. în șt. med., conf. univ., Natalia Caproș – dr. hab. în șt. med., prof. univ., IP USMF „Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicină internă

e-mail: eudochia.terna@usmf.md, tel. 096167109

Rezumat

Scopul studiului a fost de aprecia modificarile hemodinamicii pulmonare la pacienții cu BPCO și a determina interrelația dintre aceste modificari și gradul obstrucției bronșice. Pe un lot de 106 pacienți s-a demonstrat, că starea hemodinamicii pulmonare depinde de gradul de dereglare a permiabilității bronșice. La bolnavii cu dereglări severe ale permiabilității bronșice, modificările hemodinamice au fost de caracter mult mai pregnant. Analiza corelațională a demonstrat, că modificările compartimentelor drepte ale cordului (AD și VD) sunt interdependente, iar caracterul acestor relații depinde de gradul dereglărilor ventilatorii.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatia cronică obstructivă, hemodinamica pulmonară, permeabilitatea bronhică, funcția diastolică

Summary. Disordering of pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease

The aim of this study was to assess changes in pulmonary hemodynamics in patients with COPD and determine the interrelation between these changes and severity of bronchial obstruction. It was demonstrated on 106 patients, that pulmonary hemodynamics depends on the degree of functional respiratory tests disturbances. Hemodynamic disturbances were more prominent in patients with severe bronchial obstruction. Correlation analysis demonstrated that changes straight compartments of the heart (RA and RV) are interdependent and nature of these relations depends on the severity of the bronchial obstruction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hemodynamic, bronchial permeability, diastolic function

Резюме. Изменения легочной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких

Целью данного исследования являлось оценка изменений легочной гемодинамики у больных ХОБЛ и определить взаимосвязь между этими изменениями и степени бронхиальной обструкции. Результаты исследования, проведенного на 106 пациентах с ХОБЛ позволило нам установить, что статус легочной гемодинамики зависит от степени нарушения бронхиальной проводимости. У пациентов с тяжелыми нарушениями бронхиальной проводимости были отмечены более выраженные гемодинамические изменения. Корреляционный анализ показал, что изменения правых отделах сердца (ПП и ПЖ) являются взаимозависимыми и характер этих отношений зависит от степени бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гемодинамика, бронхиальная проводимость, диастолическая функция

Actualitatea temei

Bronhopneumopatia cronică obstructiva (BPCO) este o boală caracterizată prin limitarea fluxului de aer care nu este complet reversibilă. Limitarea fluxului de aer este de obicei progresivă şi asociată cu un raspuns anormal inflamator al plămânilor la particule nocive sau gaze [1,8,9].

Există o mare disparitate a mortalităţii prin BPCO care variază de la ţară la ţară, diferenţe semnificative fiind chiar şi între ţările cu dezvoltare medicală similară. În întreaga lume, pe baza datelor existente şi a tendinţei evolutive, se anticipează că mortalitatea prin BPCO va fi pe locul 3 în 2020 [1, 8, 11]. BPCO, fiind larg răspândită în toată lumea, inclusiv şi la noi în ţară, cauzând invalidizare precoce a bolnavilor şi fiind frecvent cauză a deceselor, reprezintă o problemă majoră medicală şi socială. Evoluţia cea mai frecventă a BPCO este către modificarea vascularizaţiei pulmonare, consecinţa ulterioară fiind afectarea cardiacă, astfel că se asistă la creşterea frecvenţei unei patologii complexe cord-pulmon, care pune probleme deosebite sub aspect diagnostic şi terapeutic medical şi sub aspect social-economic [8,9,15].

Actualul studiu a avut drept **obiectiv** aprecierea dereglărilor hemodinamicii pulmonare la pacienții cu BPCO.

Material şi metode

Au fost incluşi în studiu 106 pacienţi cu BPCO în exacerbare a maladiei, cu vârsta medie de 56,3 ± 0,78 ani. Din numărul total de pacienţi ex-fumătorii şi

fumătorii activi au constituit 85 (80,2%) persoane, cu un consum cumulativ în medie de 50,8±0,6 cutii/an, nefumători au fost 21 (19,8%) persoane. Ventilaţia pulmonară a fost explorată la spirograful Pulmonet III – Godamatic (Gould Godart, Olanda), prin estimarea capacităţii vitale (CV), a volumului expirator maxim în 1 secundă (VEMS), a debitului expirator mediu între 25% şi 75% din capacitatea vitală (V_{25-75}), a debitului expirator maxim instantaneu la 50% din capacitatea vitală (V_{50}), a debitului expirator maxim instantaneu la 75% din capacitatea vitală (V_{75}), a capacităţii pulmonare totale (CPT), volumul curent (VC). Volumul rezidual (VR) a fost determinat prin metoda de diluţie a heliului.

Echocardiografia a fost realizată în regim M, B şi Doppler la aparatul „Siemens Sono" Line Versa Plus (Germania) cu frecvenţa transductorului 3,5 MHz, pentru determinarea indicilor ce caracterizează funcţia sistolică şi diastolică a VD, care includeau următorii parametri: E – velocitatea maximă a undei umplerii protodiastolice, A – velocitatea maximă a umplerii în timpul contracţiei atriale, raportul velocităţilor maxime E/A, timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), acceleraţia fluxului sistolic în artera pulmonară (TAFP), presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP).

Rezultate şi discuţii

Pentru a analiza impactul dereglărilor permeabilităţii bronşice asupra hemodinamicii pulmonare toţi pacienţii au fost repartizaţi în trei loturi, în dependenţă de gradul de dereglare a permeabilităţii bronhiilor. Pacienţii cu obstrucţie bronşică moderată au constituit lotul I, cei cu obstrucţie bronşică pronunţată – lotul II, iar bolnavii cu obstrucţie bronşică severă au fost repartizaţi în lotul III *(Tabelul 1).*

Dereglarea permeabilităţii bronşice, confirmată prin diminuarea constantelor dinamice pulmonare: a volumului expirator maxim în 1 secundă (VEMS), a debitului expirator mediu între 25 şi 75% din capacitatea vitală (V_{25-75}), a debitului expirator maxim instantaneu la 50% din capacitatea vitală (V_{50}), a debitului expirator maxim instantaneu la 75% din capacitatea vitală (V_{75}) au condus la modificarea unor volume şi capacităţi pulmonare dependente de permeabilitatea căilor aeriene: creşterea volumului rezidual (VR) a fost însoţită de o scădere a capacităţii vitale (CV), în timp ce valoarea medie a capacităţii pulmonare totale (CPT) nu depăşea limitele normale.

Concomitent cu progresarea obstrucţiei bronhice creşte PSAP *(Tabelul 2),* astfel valorile medii ale PSAP la pacienţii cu obstrucţie bronhică severă depăşeau cu 13% valorile analogice la pacienţii cu obstrucţie bronşică moderată (P<0,01). Hipertensiunea pulmonară moderată a fost prezentă la toţi pacienţii cu derglarea moderată a permeabilităţii bronhice, pe când hipertensiunea pulmonară severă a fost constatată la 12 (8,8%) bolnavi cu obstrucţie bronhică pronunţată şi severă. Majorarea PSAP a fost însoţită de micşorarea TAFP. La pacienţii din lotul III s-a depistat micşorarea TAFP cu 7 ms faţă de pacienţii din lotul I (P<0,05). Relaţia inversă dintre PSAP şi TAFP slăbeşte pe măsura progresării obstrucţiei bronhice, astfel încât la pacienţii din lotul I depistăm legătură puternică (r = -0,90, P<0,0001), legătura bună se observă la pacienţii din lotul II (r = -0,65, P<0,001) şi lotul III (r = -0,55, P<0,001). Paralel cu majorarea PSAP se modificau dimensiunile diastolice ale VD şi ale GPA VD. Astfel, la bolnavii cu obstrucţie severă DTD VD constituia 30,2±0,6 mm faţă de valoarea medie a DTD VD = 27,7±0,7 mm la pacienţii cu dere-

Tabelul 1

Indicii ventilaţiei pulmonare în dependenţă de gradul de dereglare a permeabilităţii bronşice la pacienţii cu BPCO

Indicii evaluaţi	Valori prezise	Valori actuale		
		Lotul I (n=21)	Lotul II (n=57)	Lotul III (n=28)
CV, L % din valoarea prezisă	4,13±0,05	2,44±0,1 61,0±2,0	2,01±0,07 48,6±1,5	1,61±0,07*** 38,2±1,4
VEMS, L % din valoarea prezisă	3,18±0,04	1,83±0,07 58,7±1,3	1,21±0,03 38,1±0,7	0,85±0,03*** 26,8±0,5
Indicele Tiffeneau (VEMS/CVx100%)	77,5±0,2	69,0±2,4	59,8±1,6	54,6±2,2***
V_{25-75}, L % din valoarea prezisă	3,69±0,05	1,48±0,1 41,8±2,6	0,98±0,04 26,4±1,0	0,87±0,1** 23,3±2,6
CPT, L % din valoarea prezisă	6,28±0,06	6,12±0,3 100,8±2,6	6,32±0,1 100,6±0,1	6,42±0,2 99,7±2,4
VR, L % din valoarea prezisă	2,14±0,02	3,78±0,1 183,4±5,3	4,30±0,08 201,9±3,5	4,89±0,1*** 222,9±5,3

Notă: Devierile statistic veridice dintre bolnavii cu diferit grad de deteriorare a permeabilităţii bronşice. ***$P_{1-2, 1-3, 2-3}$ <0,05; **$P_{1-2, 1-3}$ <0,05.

Tabelul 2

Indicii ecocardiografici ai ventricolului drept la pacienţii cu diferit grad de dereglare a permeabilităţii bronhice în BPCO

Indicii evaluaţi	Valori normale	Valori obţinute		
		Lotul I (n=21)	Lotul II (n=57)	Lotul III (n=28)
PSAP (mm Hg)	22 - 30	38,1±0,8	40,7±1,0	43,1±1,1***
TAFP (ms)	120 - 150	80,3±3,1	76,3±1,5	73,3±2,5*
DTD VD (mm)	7 – 26	27,7±0,7	30,1±0,4	30,2±0,6*
DTD AD (mm)	20 – 40	42,2±0,7	44,9±0,9	45,5±0,7*
Gr.PAVD (mm)	2-5	5,2±0,02	6,4±0,01	6,9±0,01*
TRIV (ms)	110 - 120	101,6±3,8	108,8±2,1	99,1±3,4**
E (ms)	0,5 – 0,6	0,69±0,03	0,77±0,02	0,77±0,03
A (ms)	0,5 -0,6	0,73±0,04	0,79±0,02	0,71±0,04
E/A (ms)	1,0	0,9±0,07	1,0±0,04	1,2±0,09

Notă: Devierile statistic concludente la pacienţii cu diferit grad de deteriorare a permeabilităţii bronhice în BPCO. ***$P_{1-2, 1-3, 2-3}$ <0,05; **P_{2-3} <0,05; *P_{1-3}<0,05.

glarea moderată a permeabilităţii bronhice (P<0,05). Aceste modificări pot fi demonstrate atât prin corelaţia dintre VEMS şi PSAP (r = -0,53, P<0,001) la obstructivii severi, cât şi prin accentuarea legăturii între PSAP şi DTD VD paralel cu agravarea permeabilităţii bronhice (r = 0,35 – 0,41 – 0,60, P<0,001).

Dilatarea AD a fost constatată la 85 (80,2%) pacienţi, dintre care în 77 de cazuri dilatarea a fost moderată, iar în 8 cazuri - dilatare severă. Scăderea raportului DTD AS / DTD AD s-a constatat la 81 (76,4%) bolnavi, de altfel aceste manifestări s-au observat şi în unele cazuri cu obstrucţie bronşică moderată.

Modificările compartimentelor drepte ale cordului (AD şi VD) sunt interdependente, fapt atestat prin corelaţia statistic concludentă dintre DTD VD şi DTD AD (r = 0,74 – 0,53 – 0,47, respectiv progresării obstrucţiei bronşice).

La analiza funcţiei diastolice a VD am constatat predominarea peak A faţă de peak E în obstrucţia bronşică moderată, pe măsura progresării obstrucţiei bronşice, peak E predomină faţă de peak A. Scurtarea TRIV la obstructivii severi, precum şi majorarea peak E poate fi explicată prin majorarea presiunii în AD ca consecinţă a creşterii regurgitaţiei tricuspidiene şi a majorării gradientului de presiune dintre AD şi VD la începutul diastolei.

Deoarece funcţia respiraţiei externe şi circulaţia sangvină din circuitul mic sunt în relaţii intime [4,5,6,15] la bolnavii cu BPCO, diminuarea capacităţii ventilatorii a pulmonilor dereglează inevitabil şi parametrii circuitului mic. Studiul nostru asupra hemodinamicii pulmonare la bolnavii cu diferit grad de deteriorare a permeabilităţii bronhice a evidenţiat, că starea hemodinamicii pulmonare depinde de gradul de exprimare a dereglărilor funcţiei respiraţiei externe. La bolnavii cu modificări severe ale permeabilităţii bronhice modificările hemodinamice au fost de caracter mult mai pregnant. Am constatat, că pe măsura progresării obstrucţiei bronşice creşte rezistenţa pulmonară totală, creşte presiunea în AP. Paralel cu majorarea PSAP se majorează şi dimensiunile diastolice ale VD. Aceste modificări pot fi demonstrate atât prin corelaţia dintre VEMS şi PSAP, cât şi prin accentuarea legăturii dintre PSAP şi DTD VD paralel cu agravarea permeabilităţii bronhice (p<0,001). Concomitent cu cele menţionate se observă modificarea funcţiei diastolice a ventricolului drept pe măsura creşterii obstrucţiei bronhice, ceea ce ne mărturiseşte despre prevalarea fazei pasive asupra fazei active de umplere la obstructivii severi, în comparaţie cu pacienţii ce manifestă obstrucţie bronşică moderată.

Concluzie

Dereglarea permiabilităţii bronşice modifică inevitabil şi parametrii circuitului mic. La bolnavii cu dereglări severe ale permiabilităţii bronşice, modificările hemodinamice au fost de caracter mult mai pregnant.

Bibliografie

1. Almagro P., Soriano J.B., Cabrera F.J., et al. *Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index*. Chest. 2014;145 (5): 972-980.

2. Adil Shujaat, Ruth Minkin, Edvard Eden. *Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007 Sep; 2(3): 273–282.

3. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al. *Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease.* Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:735–40.

4. Barbiera J., Peinado V., Santos S. *Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J. 2003; 21: 892-905.

5. Chaouat A., Bugnet A., Kadaoui N. et al. *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:189–94. [PubMed]

6. Clini E., Cremona G., Campana M. et al. *Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with Echo-Doppler assessment.* Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:446–50. [PubMed]

7. Incalzi R.A., Fuso L., De Rosa M. et al. *Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale. A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease.* Circulation. 1999;99:1600–5.

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.* NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/.

9. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2010; 363:1128-38.

10. Jorgenen K., Houltz E., Wastfelt U. et al. *Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema.* Chest. 2003; 124:1863–70.[PubMed]

11. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. *"Natural history" of pulmonary hypertension in series of 131 patients with chronic obstructive lung disease.* Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:219–24. [PubMed]

12. Maggiorini M., Leon-Velarde F. *High altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseass*. Eur Respir J. 2003; 22:1019–25.

13. Mohamed Hoesein F.A., Zanen P., Lammers J.W. *Lower limit of normal or FEV(1)/FVC <0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review*. Respir Med 2011; 105:907-15.

14. Rubin L.J. *Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest. 2004;126:7S–10S. [PubMed]

15. Соболев В.А. *Интракардиальные взаимоотношения как отрожение ремоделирования сердца при заболеваниях легких с обструктивным типом нарушений вентиляции.* Клиническая медицина. 2001; 7: 43-46.

ASPECTE MEDICO-SOCIALE A DIZABILITĂŢII LA PACIENŢII CU ASTM BRONŞIC EVOLUŢIE MEDIE

Ana Moscovciuc[1] – dr. în şt. med., conf. cercet., Iurie Simionica[1] – dr. în şt. med., conf. cercet., Valentina Scaleţchi[1] – dr. în şt. med., Mihai Luchian[2] – med. expert, Olga Caraiani[1] – cercet. şt. stagiar, Tatiana Colun[1] – cercet. şt. stagiar,
[1]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc",
[2]Consiliul Naţional de Determinare a Dizabilităţii şi Capacităţii de Muncă
e-mail: tanicea21@yahoo.com

Rezumat

Scopul cercetării: determinarea procentuală a capacităţii de muncă restantă la pacienţii cu astm bronşic evoluţie moderată (ABEM) cu evidenţierea limitării de activitate şi restricţie de participare. **Materiale şi metode:** cercetarea complexă a sistemului cardiorespirator la 70 pacienţi cu ABEM (42 femei, 28 bărbaţi) cu limita de activitate, restricţie de participare şi capacităţii de muncă păstrată. **Rezultate:** la pacienţii cu ABEM procentul restant al capacităţii de muncă păstrată a constituit 40 – 60%. Gradul de deficienţă funcţională la 49 pacienţi a fost mediu, la 21 – accentuat. La 8 pacienţi dereglările funcţionale n-au contribuit la reducerea capacităţii vitale şi nu au avut necesitate de susţinere socială. La 41 pacienţi cu ABEM a avut loc limitarea dereglărilor socio-profesionale de grad uşor şi mediu; capacitatea de deplasare şi autoservire gradul uşor şi mediu; 16 din 41 pacienţi au fost amplasaţi raţional în câmpul muncii, 16 – au avut gradul mediu de dizabilitate, 9 – au fost trimişi la CNDDCM. La 21 pacienţi limitarea capacităţii socio-profesionale, capacităţii de deplasare şi autoservire gradul mediu şi accentuat, 6 – au fost amplasaţi raţional în câmpul muncii, la 10 – s-a stabilit gradul accentuat de dizabilitate, 5 – au avut necesitate de susţinerea socială şi îndreptare la CNDDCM. **Concluzie:** determinarea procentuală a capacităţii de muncă restantă la pacienţii cu ABEM permite îmbunătăţirea adaptării sociale.

Cuvinte-cheie: astm bronşic, dizabilitatea, capacitatea de muncă

Summary. Medico-social aspects of disability in patients with moderate asthma evolution

Aim of the study: to determine the percentage of the remaining work capacity in patients with moderate asthma evolution (MAE) highlighting the limitation of activity and restriction of participation. **Materials and methods.** Complex research of cardio-respiratory system had included 70 patients MAE (42 women, 28 men) with limited activity, restriction of participation and working capacity preserved. **Results.** The percentage of patients with MAE remaining work capacity was kept 40-60%. The level of functional impairment in 49 patients was average, at 21 marked. In 8 of 49 patients

with functional impairment did not result in the restriction of life, they did not need social protection. In 41 patients with MAE there was a socio-professional limitation easy and medium grade; self-care and mobility easy and medium grade; 16 of 41 patients were employed, 16 – had defined group medium of disability, 9 - were sent to CNDDCM. In 21 patients functional disorders resulted in a limited socio-professional, self-care and movement capacity moderate and severe degree, 6 - patients were employed, 10 - set gro up severe of disability, 5 - had need of social protection and were sent to CNDDCM. **Conclusions.** Percentage determination of preserved disability among patients with MAE had allowed to improve their social adaptation.

Key words: bronchial asthma, work capacity, disability

Резюме. Медико-социальные аспекты инвалидности у пациентов бронхиальной астмы среднетяжелого течения

Цель исследования: процентное определение сохранившейся трудоспособности у больных БА среднетяжелого течения (БАСТ) с учетом ограничения основных категорий жизнедеятельности. **Материалы и методы:** комплексное обследование кардио-респираторной системы 70 пациентов БАСТ (42 женщин, 28 мужчин) с определением ограничения их жизнедеятельности и сохранившейся трудоспособности. **Результаты:** у пациентов БАСТ сохранившаяся трудоспособность составляла 40-60%. Уровень функциональной недостаточности у 49 пациентов был средний, у 21- выраженный. У 8 из 49 пациентов функциональные нарушения не привели к ограничению жизнедеятельности, они не нуждались в социальной защите. У 41 пациента БАСТ имело место ограничение способности к трудовой деятельности, самообслуживанию и передвижению легкой и средней степени, 16 из 41 пациентов были трудоустроены, 16- была определена III группа инвалидности, 9- были направлены на CNDDCM. У 21 пациента функциональные нарушения привели к ограничению способности к трудовой деятельности, самообслуживанию, передвижению средней и выраженной степени, 6 – пациентов были трудоустроены, 10 – установлена II группа инвалидности, 5 – нуждались в социальной защите и были направлены в CNDDCM. **Заключение:** процентное определение сохранившейся трудоспособности у пациентов БАСТ позволило улучшить их социальную адаптацию.

Ключевые слова: бронхиальная астма, трудоспособность, инвалидность

Introducere

Astmul bronşic (AB) este o boală cronică gravă a aparatului respirator şi prezintă în sine o problemă acută pentru sănătatea publică. Conform datelor generalizate, răspândirea AB în diferite ţări ale lumii oscilează între 1 şi 18% [4].

Importanţa medicală şi socială a AB este foarte înaltă, deoarece răspândirea lui considerabilă duce la scăderea calităţii vieţii, la dizabilitate, la moarte timpurie. În activitatea medicilor de familie deseori apar mari dificultăţi anume în aprecierea gradului de limitare a capacităţii de muncă a bolnavilor cu AB, a semnelor de dizabilitate [1, 2, 3].

Scopul cercetării: determinarea procentuală a capacităţii de muncă restantă la pacienţii cu astm bronşic evoluţie moderată (ABEM) cu evidenţierea limitării de activitate şi restricţie de participare.

Material şi metode

Cercetărea a fost efectuată în clinica IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc". În studiu au fost incluşi 70 de pacienţi cu ABEM, cu vârsta medie 46,76±1,29 ani, din numărul total de pacienţi care au fost externaţi, 42 (60%) au fost femei, 28 (40%) – bărbaţi, vechimea bolii – 9,01±1,1 ani, frecvenţa acutizărilor anuale – 2,1. Din pacienţii investigaţi 18 (25,7%) erau fumători, dintre care 9 (50%) pe parcursul bolii au sistat fumatul. Indexul fumătorului este înalt ce constituie 26,6±1,9 pachete/an. Din cei investigaţi predominau pacienţii (72%) profesia cărora era legată de îndeplinirea unor acţiuni fizice generale.

În studiu au fost incluşi pacienţii cu ABEM, cu următoarele criterii de includere: vârsta - femei 18 - 57 ani; bărbaţii 18 - 62 ani; diagnosticul de AB evoluţia moderată a fost evaluat în corespundere cu criteriile Strategiei Globale Diagnostic, Tratament şi Profilaxia Astmului Bronşic (GINA revizia 2015). Semnele caracteristice pentru ABEM sunt: simptomele diurne zilnice, exacerbările pot diminua activitatea fizică şi dereglarea somnului, simptomele nocturne sunt frecvent de o dată pe săptămână, se administrează zilnic preparate inhalatorii, rata de scădere a VEMS-ului 60 – 80% (variabilitatea >30%).

Criteriile de excludere din studiu au fost: vârsta persoanelor sub 18 ani, femei peste 57 ani, bărbaţi peste 62 ani; dischinezia traheei şi bronşiilor; alte boli pulmonare cronice, pneumonie, patologia gravă a sistemului cardiovascular, a tractului digestiv, a sistemului urinar şi nervos, diabet zaharat, patologie oncologică.

Toţi bolnavii au fost investigaţi după următoarea schemă: anamneză, evaluarea simptomelor clinice, examinarea hemogramei, sputograma, radiografia cutiei toracice. Permeabilitatea bronşiilor a fost evaluată prin metoda spirometrică, efectuată la aparatul Spirolab.

Fibrobronhoscopia a fost una dintre metodele de cercetare în ABEM şi a fost efectuată cu scopul evaluării mucoasei bronşice în AB.

Pe lângă caracteristica tabloului clinic, a indicilor funcţionali, au fost stabilite prezenţa şi gradul severităţii, limitarea abilităţilor vitale ale organismului. Componenta de bază a determinării dizabilităţii este restricţia activităţii şi a participării, ce se caracterizează prin diminuarea abilităţilor vitale, ceea ce ar putea reduce activităţile cotidiene, ar putea limita posibilităţile de participare la activitatea socioprofesională. La evaluarea criteriilor de expertiză medico-socială în AB, în caracteristica tabloului clinic a indicilor funcţionali s-a luat în consideraţie şi gradul severităţii limitării abilităţilor vitale: de autoservire, locomotorie, prestarea activităţii de muncă - activităţi de producţie şi intelectuale. Dizabilitatea la persoanele adulte cu AB se determină în funcţie de gravitatea deficienţelor funcţionale cardiorespiratorii, care conduc la limitări de activitate, de participare exprimate în raport cu solicitarea socioprofesională şi este de patru grade: severă, accentuată, medie, uşoară: a) *dizabilitatea severă* se caracterizează prin deficienţe funcţionale grave, care conduc la limitări de activitate şi restricţii de participare, iar capacitatea de muncă este păstrată într-un interval procentual de 0 - 20%; b) *dizabilitatea accentuată* se caracterizează prin deficienţe funcţionale accentuate, care duc la limitări de activitate şi restricţii de participare, iar capacitatea de muncă este păstrată într-un interval procentual de 25 - 40%; c) *dizabilitatea medie* se caracterizează prin deficienţe funcţionale medii, provocate de acţiuni care conduc la limitarea activităţii şi restricţii de participare, iar capacitatea de muncă este păstrată într-un interval procentual de 45-60%; d) *dizabilitatea uşoară* se caracterizează prin deficienţe funcţionale mici, provocate de afecţiuni, capacitatea de muncă fiind păstrată într-un interval procentual de 65-100%. Persoanele sunt considerate apte de muncă cu unele restricţii şi necesită angajarea raţională în câmpul muncii [1, 2,3].

Limitarea participării se determină în baza chestionarului WHODAS 2.0 aprobat de OMS.

Rezultate şi discuţii

La pacienţii cu evoluţie moderată a AB s-au constatat accese frecvente de sufocare (până la 3-5 ori pe săptămână) cu durată îndelungată la 48 (68,6%), la 22 (31,4%) erau zilnice. Simptomele nocturne erau întâlnite la toţi pacienţii, mai des de o dată pe săptămână erau prezente la 64 (91,4%). Dispneea la aceşti bolnavi se manifesta zilnic în timpul efortului fizic. Frecvenţa respiratorie era 22-24 ori/min.

La pacienţii cu ABEM în acutizare, până la tratament permeabilitatea bronhiilor era redusă: FVC = 71,65±2,11%; FEV_1 = 56,52±1,93%; V_{25-75} = 37,52±2,14%; ERV = 43,5±2,0%; IC = 94,19±3,02%. La ABEM s-au confirmat deteriorări pronunţate a permeabilităţii bronşice cu prezenţa sindromului bronhoobstructiv la nivelul bronhiilor mari şi mici. După tratament s-au înregistrat modificări pozitive veridice a indicilor mecanicii respiraţiei FVC = 81,28±2,07%; FEV_1 = 69,65±1,81%; V_{25-75} = 50,71±2,35%. Varietatea obstrucţiei bronşice la pacienţii cu ABEM a fost pozitivă şi constituie 26,1±3,5%. La bolnavii cu ABEM până la tratament rezultatele spirografice arătau un sindrom obstructiv cu hiperinflaţie pulmonară. Ameliorarea funcţională după tratament este însoţită de ameliorarea clinică.

Cercetarea modificărilor electrocardiografice la pacienţii cu ABEM a stabilit că P-pulmonar era mărit la 10,1% pacienţi. Schimbările amplitudei R > S şi amplitudei R > S în V_1 cu micşorarea R/S spre stânga de la V_1 (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreaptă) era la jumătate (50%) din pacienţii cu ABEM. Analiza parametrilor hemodinamicii centrale şi celei pulmonare (utilizând ecocardiografia cu Doppler) a demonstrat concomitent cu dimensiunile normale ale ventriculului stâng la pacienţii cu ABEM o tendinţă spre dilatarea atriului stâng (AS) (40,4±0,51 mm) şi dilatarea uşoară a ventriculului drept (27,06±0,67 mm). Paralel cu aceste tendinţe parametrii grosimii miocardului VD erau normali (5,12±0,18 mm). Datele medii ale presiunii sistolice în artera pulmonară în lotul cercetat depăşeau valorile normale (41,04±3,309 mmHg).

Bronhoscopia a fost efectuată la 63 pacienţi cu ABEM, la o mare parte dintre ei a fost diagnosticată endobronşita cataralâ. Semnele caracteristice pentru această categorie de pacienţi au fost: hiperemia mucoasei 93,7%, edem al mucoasei 49,2%, bronhospazm 31,7%. În toate cazurile studiate au predominat secreţiile cu vâscozitate înaltă.

Conform Clasificării Internaţionale a Funcţionării, Dizabilităţii şi Sănătăţii CIF (adoptată la Sesiunea a 54-a a OMS în 2011, Geneva), la determinarea dizabilităţii, în patricular în ABEM, se pune accentul pe participare şi pe funcţia păstrată, pe componentele sănătăţii, caracterizând sănătatea omului în condiţii individuale de viaţă, şi nu în baza incapacităţii şi restricţiilor. Fenomenele legate de succesiunea BOALĂ →CONSECINŢELE BOLII, conform aprecierii OMS, pot fi repartizate prin schema:

BOALA→DEFICIENŢĂ FUNCŢIONALĂ→DIZABILITATE →LIMITAREA PARTICIPĂRII. Consecinţele bolii sunt, în primul rând, **deficienţa funcţională** (la nivel de organ ori sistem de organe, precum şi la nivelul organismului in întregime), **dizabllitatea**, după care pot urma problemele de participare la activitatea socioprofesională. În conformitate cu concepţia OMS, dizabilitatea persoanelor, în particular a celor care suferă de ABEM, este bazată

pe obiectivizarea dereglărilor funcţionale ale organismului: a severităţii deficienţilor funcţional-structurale şi stabilirea gradului de reducere a funcţiilor generale ale organismului, de limitare a activităţii zilnice şi, corespunzător, **stabilirea procentuală a capacităţii de muncă păstrată.** La expertizarea persoanelor se prevede stabilirea a 5 grade de deficienţe funcţional- structurale în raport cu severitatea AB: fără deficienţă; deficienţă funcţională uşoară; deficienţă funcţională moderată (medie); deficienţă funcţională accentuată; deficienţă funcţională severă, inclusiv absolută. La prelucrarea datelor lotului de pacienţi, a fost făcută repartizarea pe 4 grade de deficienţe funcţional-structurale (cu excepţia „fără deficienţă").

La pacientii cu ABEM procentul restant al capacităţii de muncă era 40-60%. Gradul de deficienţă functională la 49 pacienţi era medie, la 21 – accentuată. În lotul cu grad de deficienţă funcţională moderată erau incluşi 49 pacienţi cu ABEM la care procentul restant al capacităţii de muncă era 45-60%. În acest lot conform recomandărilor elaborate în Republica Moldova se evidenţiază 2 subloturi:„a" – 8 pacienţi la care capacitatea de muncă era la limita de 60% şi „b" – 41 pacienţi, respectiv – 45-55%.

În ABEM sublot „a" accesele de sufocare au fost indelungate, simptomele nocturne mai mult de 2 ori pe lună, funcţional s-a constatat micşorarea VEMS până la 70-80% de la prezis. Administrarea B_2 agoniştilor de scurtă durată s-a mărit până la 3-4 ori în săptămână, exacerbările la 6 pacienţi a fost o dată în an, iar la 2 pacienţi de 2 ori pe an. Dispneea la toţi bolnavii apărea la efectuarea efortului fizic zilnic (MRS - 2). S-a observat tendinţa spre hipoxemie, adaptarea la efort – reducere medie. Dereglările nesemnificative a funcţiei respiratorii (gradul I) nu au condus la limitarea semnificativă a abilităţilor şi ei nu au avut necesitate de susţinere socială.

În sublotul „b" au fost incluşi 41 de pacienţi, la care procentul capacităţii de muncă a fost menţinut în 45-55%. Accesele de sufocare ziua s-au intensificat mai des de 3 ori pe săptămână, nocturne mai des de o dată pe săptămână. S-a depistat micşorarea VEMS-ului la 60-70%. Toţi bolnavii zilnic utilizau inhalatoare cu B_2 agonişti de scurtă durată. Dispneea apărea mai des la mers. La aceşti pacienţi s-a instalat insuficienţa respiratorie de gradul I-II. Hipoxemia a apărut la efort.

Adaptarea la efort reducere - medie. Exacerbările surveneau mai des de o dată în an la 34 bolnavi, la 7 bolnavi - 2 ori în an.

Dereglările nesemnificative a funcţiei respiratorii au contribuit la limitarea dereglărilor socioprofesionale a capacităţii de deplasare, capacităţii de autoservire – grad uşor şi mediu. La 16 persoane ce prestau activităţi de muncă cu efort fizic de intensitate înaltă, cu surmenaj, cu noxe, a apărut necesitate în transferul la altă activitate, ei fiind amplasaţi raţional în câmpul muncii. Pronosticul clinic şi de reabilitare este favorabil în caz de amplasare raţională în câmpul muncii. La 16 pacienţi limitărea parţială a volumului şi intensităţii participării a dus anterior la stabilirea gradului mediu de dizabilitate, 9 pacienţi au avut necesitatea îndreptării la CNDDCM pentru stabilirea gradului de dizabilitate.

Din cei 63 de pacienţi cu deficienţă funcţională medie cercetaţi endoscopic a predominat în special endobronşita cataralâ difuză (90,5%). Din semnele endoscopice caracteristice pentru ABEM sunt hiperemia mucoasei a fost stabilită în 93,7% cazuri, de rând cu ele starea mucoasei s-a caracterizat prin apariţia edemului la aproape o jumătate din pacienţii cercetaţi (49,2%) şi mucostază la 31,7%. Analiza frecvenţei manifestărilor endoscopice la pacienţii cu ABEM s-a caracterizat printr-o creştere semnificativă a edemului mucoasei şi a mucostazei.

La 21 pacienţi cu ABEM procentul păstrării capacităţii de muncă a constituit 40%, la ei gradul de deficienţă funcţională era accentuată.

Accesele de sufocare au fost frecvente: cele diurne au fost zilnice, iar nocturne mai frecvent decât o dată pe săptămână. Valorile VEMS-ului au fost micşorate şi, au constituit 70-60%, toţi bolnavii din acest sublot au administrat β2 agonişti de scurtă durată zilnic, exacerbările au fost de 2 ori în an, dispneea era severă (MRS-gradul 3), bolnavii se opreau după 100 m. mers în ritm obişnuit sau peste câteva minute la ridicarea unui etaj. În rezultatul evoluţiei îndelungate a maladiei la bolnavi s-a instalat insuficienţă respiratorie gradul II.

La 10 pacienţi pe fondal de tratament nu s-au controlat suficient simptomele bolii. La aceşti bolnavi din acest sublot dereglările funcţionale a aparatului respirator (insuficienţă respiratorie gradul II), au declanşat limitări a capacităţii socioprofesionale, capacităţii de deplasare, capacităţii de autodeservire, cu stabilirea gradului mediu şi accentuat al dizabilităţii.

Limitările abilităţilor vitale la 10 din 21 bolnavi au contribuit la imposibilitatea de aşi continua activitatea de muncă prestată, lor li s-a stabilit gradul accentuat de dizabilitate, 5 pacienţi au avut necesitate de susţinere socială şi au fost îndreptaţi la CNDDCM, 6 – au fost angajaţi raţional în câmpul muncii pentru reabilitare profesională.

Concluzii:

La pacienţii cu ABEM procentul restant al capacităţii de muncă păstrată a constituit 40 – 60%. Gra-

dul de deficienţă funcţională la 49 pacienţi a fost mediu, la 21 – accentuat. La 8 din 49 pacienţi dereglările funcţionale n-au contribuit la reducerea capacităţii vitale şi nu au avut necesitate de susţinere socială. La 41 pacienţi cu ABEM a avut loc limitarea dereglărilor socioprofesionale; capacitatea de deplasare şi autoservire a avut grad uşor şi mediu; 16 din 41 pacienţi au fost amplasaţi raţional în câmpul muncii, 16 - au avut gradul mediu de dizabilitate, 9 - au fost trimişi la CNDDCM. La 21 pacienţi a avut loc limitarea capacităţii socioprofesionale a capacităţii de deplasare şi autoservire gradul mediu şi accentuat, 6 - au fost amplasaţi raţional în câmpul muncii, la 10 - s-a stabilit gradul accentuat de dizabilitate, 5 - au avut necesitate de susţinerea socială şi îndreptare la CNDDCM.

Bibliografie

1. Eţco C., Puiu L., Bivol G., Ciocan L. *Noi abordări în determinarea dizabilităţii cu utilizarea instrumentarului Clasificării Internaţionale a Funcţionării Dizabilităţii şi Sănătăţii.* Curierul medical, 2012; 3, p. 166 -173.

2. *Clasificărea Internaţională a Funcţionării Dizabilităţii şi Sănătăţii (CIF).* OMS Geneva – Bucureşti, 2004; p. 3 – 9.

3. Sochircă L., Luchian M., Moscovciuc A. *Prin evaluarea complexă bazată pe CIF – spre incluziune socială.* Analile ştiinţifice: Zilele Univ. 17 – 19 oct. 2012, ed.a XIII-a / univ. De Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu" vol. 2: Probleme actuale de sănătate publică, economie şi managiment în medicină, Chişinău, 2012; p. 382 – 386.

4. Огородова L.M., Черняк Б.А., Козина О.В. и др. *Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов бронхиальной астмы.* Пульмонология 2013; 1, с. 5-11.

INTERCORELAŢII ÎNTRE SEVERITATEA BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE ŞI FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Natalia Caproş[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Sergiu Matcovschi[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Tatiana Dumitraş[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Eudochia Ţernă[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Svetlana Şveţ[2] – ordinator, Mihai Lupan[2] – şef-secţie, Ana Companici[1] – doctorand, Diana Ceavdari[1] – studentă an. VI,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu",
[2]ISMP Sfânta Treime

Rezumat

Articolul reflectă un studiu clinic, cu privire la determinarea comorbidităţilor cardiovasculare, factorilor de risc, funcţiei pulmonare şi hipertensiunii pulmonare, ce pot precipita debutul sau recurenţa fibrilaţiei atriale, în scop de evaluare a intercorelaţiilor între severitatea bronhopneumopatiei obstructive cronice şi prezenţa fibrilaţiei atriale.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, fibrilaţie atrială

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease severity and atrial fibrillation intercorrelations

The article reflects a clinical study, on determining cardiovascular comorbidities and risk factors, lung function, pulmonary hypertension that can precipitate the atrial fibrillation onset or recurrence, in order to evaluate the chronic obstructive pulmonary disease severity and atrial fibrillation intercorrelations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, atrial fibrillation

Резюме. Корреляции между тяжестью хронической обструктивной болезни легких и фибрилляцией предсердий

Статья отражает клиническое исследование по определению сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, факторов риска, функции легких и легочной гипертензии, которая может провоцировать возникновение или рецидив фибрилляции предсердий, с целью оценки корреляций между тяжестью хронической обструктивной болезни легких и наличие фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, мерцательная аритмия

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) a devenit o problemă îngrijorătoare din punct de vedere social şi economic pentru sistemele de sănătate la nivel mondial prin creşterea vertiginoasă atât a prevalenţei, cât şi a morbidităţii şi mortalităţii [1,2].

La nivel mondial se estimează peste 600 de milioane de pacienţi cu BPOC. La nivel european această patologie afectează în acest moment 2,5% din populaţia cu vârsta de peste 30 de ani. Prevalenţa BPOC la nivel global este în continuă creştere şi variază în dependenţă de diferenţele în metodele

aplicate de estimare, criterii de diagnostic şi abordări analitice [3].

Astfel prevalenţa BPOC constitue 6% la nefumători [4], 7,8% în populaţia totală din Mexica [5] şi 19,7% în Urugvai [6]. BPOC a fost considerată multă vreme o patologie a vârstnicului, cu o rată accentuată de creştere în rândul bărbaţilor, acum şi a femeilor. În Republica Moldova în anul 2012 cu cifrul 44 au fost înregistrate 154,2 cazuri la 10 000 populaţie adultă [7].

Cercetările ultimilor ani au demonstrat că BPOC este un factor de risc independent pentru aritmii, morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară. BPOC este o patologie complexă, cu o componentă pulmonară bine definită, dar şi cu multiple manifestări extrapulmonare şi importante comorbidităţi, care pot accentua severitatea. Exacerbările şi comorbidităţile individuale determină tabloul specific al severităţii bolii, fiind asociate cu afecţiuni sistemice, insuficienţă cardiacă, aritmii cardiace şi moarte subită [7]. Aritmiile supraventriculare sunt complicaţii şi/sau comorbidităţi care se observă în evoluţia pacienţilor cu BPOC. Fibrilaţia atrială (FA) reprezintă una din cele mai frecvente aritmii înregistrate în timpul monitorizării Holter ECG/24 de ore la aceşti bolnavi [8].

Obiectivul acestei lucrări a fost evaluarea intercorelaţiilor între severitatea bronhopneumopatiei obstructive cronice şi prezenţa fibrilaţiei atriale.

Material şi metode

Studiul clinic a fost efectuat pe un lot de 101 de pacienţi cu BPOC GOLD I-IV, internaţi pentru exacerbare în ISMP Sfânta Treime în luna februarie anul 2014. Pacienţii au fost cu vârste cuprinse între 44 şi 78 de ani, dintre care 55 au fost de sex feminin şi 46 de sex masculin. Pacienţii au fost investigaţi clinic şi paraclinic. S-a evaluat gradul afectării funcţiei respiratorie prin spirometrie, iar prezenţa FA a fost diagnosticată electrocardiografic. S-a verificat existenţa corelaţiilor statistice între stadiile BPOC şi prezenţa FA. Prin metoda ecocardiografică s-au obţinut date referitoare la prezenţa hipertensiunii arteriale pulmonare sistolice, a gradului de dilataţie a ventriculului drept. S-a evaluat gradul afectării funcţiei diastolice a ventriculului stâng.

Rezultate şi discuţii

Conform criteriilor spirometrice de diagnostic al BPOC [1] în lotul de studiu au predominat pacienţii cu severitate GOLD 3 şi GOLD 4 a obstrucţiei bronşice: GOLD 3 - 36 (35,64%), GOLD 4 – 31 (30,69%) comparativ cu cei cu GOLD 2 – 25 (24,75%) şi GOLD 1 - 9 (8,91%) bolnavi (ambele comparaţii $p<0,01$, respectiv).

Electrocardiografic FA s-a constatat la 20 (19,80%) pacienţi din lotul de studiu, fără diferenţe pe sexe [bărbaţi - 10 (21,74%), femei - 10(18,81%)]. Pacienţii cu FA au fost mai vârstnici (64±5 vs 57±10 ani, $p<0,01$), comparativ cu pacienţii fără FA. Numărul cazurilor depistate cu FA în raport bărbaţi:femei a fost 1,1:1.

Analiza prezenţei FA la pacienţii cu BPOC în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice denotă o creştere a frecvenţei aritmiei (8,00% vs 16,67% vs 32,26%) cu scăderea volumului expirator maxim într-o secundă (VEMS) prezis (GOLD 2 vs GOLD 3 vs GOLD 4, respectiv). S-a evidenţiat o corelaţie statistică semnificativă înre gradul de limitare a fluxului aerian în căile respiratorii la pacienţii cu BPOC şi creşterea frecvenţei FA ($r=0,56$, $p<0,01$).

Incidenţa FA la pacienţi cu BPOC, după studiul efectuat de către Cheryl R. Laratta şi Stephan van Eeden constituie circa 8-13% din totalul pacienţilor internaţi la spital cu boala pulmonară obstructivă cronică, numărul cazurilor depistate în raport bărbaţi cu femei a fost 1,5:1 [9]. Prezenţa fibrilaţiei atriale a fost asociată cu scăderea VEMS, fapt observat şi în învestigaţia noastră.

Prin coroborarea datelor anamnestice, clinice şi paraclinice s-a stablilit prezenţa factorilor de risc cardiovascular şi a comorbidităţilor în lotul studiat, respectiv fumatul, cardiopatia ischemică cronică, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip II şi obezitatea. Fumători din ei erau 42 (41,58%) pacienţi, majoritatea de sex masculin 39 (92,86%), femei doar 3 (7,14%), ex-fumători erau 15 (14,85%). Hipertensiunea arterială a fost diagnosticată la un număr mare de pacienţi - 78 (77,23%), un număr important din ei – 45 (57,69%) - aveau stadiul II, iar 42,31% - stadiul III de boală. Este posibil ca frecvenţa crescută a hipertensiunii arteriale la aceşti pacienţi să fie cauzată de fumat şi sedentarism, elemente caracteristice ambelor afecţiuni, obezităţii şi vârstei mai înaintate [10].

Cardiopatia ischemică a fost prezentă la majoritatea pacienţilor 68 (67,33%), iar la 22 (21,78%) - infarct miocardic vechi. Un studiu similar a identificat istoric de infarct miocardic la 29% din pacienţi. Vârsta înaintată a acestora, statutul de fumător şi asocierea obezităţii, dislipidemiei şi hipertensiunii arteriale deţine un rol important în apariţia acestora [11].

Un număr mare de pacienţi au prezentat valori crescute ale indicelui de masă corporală, respectiv 45 (44,55%) - suprapondere, 18 (17,82%) - obezitate gradul I, 10 (9,90%) prezentau obezitate gradul II, iar 7 (6,93%) - obezitate gradul III, fapt constatat şi în alte studii de specialitate [11].

Diabetul zaharat de tip II a fost de asemenea frecvent întâlnit în lotul de pacienţi studiaţi de noi – la 13 (12,87%).

Din factorii etiopatogenetici care contribuie la

apariţia FA la pacienţi cu BPOC se considera aşa ca: ischemia miocardului, hipertensiunea arterială, valvulopatiile, disfuncţia diastolică care duc la supraîncarcare cu volum a atriului stâng [12].

În studiul nostru ecocardiografic hipertensiunea pulmonară a fost depistată la 41 (40,59%) de pacienţi, iar afectarea funcţiei diastolice a ventriculului stâng – la 32 (31,68%) bolnavi cu BPOC. În studiul efectuat de către Terzano et al. FA au prezentat 35 din 193 pacienţi cu BPOC. La pacienţii cu FA au fost observate scăderea VEMS, creşterea presiunei arteriale sistolice pulmonare. Autorii au sugerat că scăderea VEMS şi creşterea presiunii arteriale sistolice pulmonare sunt factori predictori pentru apriţia FA [13].

Yoko Shibata at al. au efectuat un studiul retrospectiv, unde au arătat importanţa scăderii funcţiei pulmonare ca un factor predictor independent pentru apariţia FA la pacienţi cu BPOC [14]. Într-un studiu de caz-control, retrospectiv, BPOC era prezent la 10-15% dintre pacienţii cu FA [15]. Autorii au rezumat că funcţia pulmonară redusă este un factor de risc independent de FA. Numeroase procese patologice, inclusiv boli concomitente, varsta, hipoxia, hipercapnia, acidoza, inflamaţia, tulburările electrolitice, disfuncţia autonomă şi hipertensiunea pulmonară pot precipita debutul sau recurenţa FA [16].

Mecanismele care stau la baza dezvoltării AF la pacienţii cu BPOC sunt numeroase şi sofisticate. Pacienţii cu FA au creşterea diametrelor atriului drept, atriului stâng şi ventriculului stâng, precum şi dereglarea funcţiei VS. Durata depolarizării atriale este prelungită semnificativ, iar propagarea depolarizării este neomogenă la pacienţii cu BPOC. Dilatarea atrială bilaterală poate fi considerată drept un motiv de FA [15].

În ultimii ani tot mai des se fac studii referitoare la importanţa focarelor ectopice (“triggeri”) la nivelul venelor pulmonare care contribuie la iniţierea şi persistenţa FA. Aceste vene ar putea fi responsabile de existenţa unor focare cu rol de “trigger” al FA paroxistice. La nivelul venelor pulmonare există prelungiri ale musculaturii atriale (manşoane musculare) de-a lungul peretelui venos epicardic ce se extind pe distanţe variabile în peretele acestora până în parenchimul pulmonar. Această distribuţie în oglindă a extensiilor musculare ce au o aranjare complexă a fibrelor la joncţiunea venelor pulmonare cu atriul stâng poate fi la originea unor ectopii focale [17].

În mecanismul FA la pacienţi cu BPOC, un rol important îl joacă tratamentul administrat în BPOC. Agenţii utilizaţi pentru a îmbunătăţi funcţia pulmonară, în special agoniştii beta-adrenergici şi teofilinele pot provoca tahiaritmii. Utilizarea β-agoniştilor de scurtă durată, teofilinei şi steroizilor per/os cresc riscul apariţiei FA la pacienţii cu BPOC. $Beta_2$- agoniştii de lunga durată (salmeterol, formeterol) nu prezintă risc de apariţie a FA în comparaţie cu grupul placebo [18].

Prin urmare, AF şi BPOC coexistă frecvent şi interactionează. BPOC este un predictor independent de progresie a AF paroxistice la AF persistentă (OR 1,51, 95% CI 0.95-2.39, p = 0,088) şi este una dintre cele cinci variabile incluse în scorul HATCH, care estimează probabilitatea progresiei AF [19].

FA la pacientii cu BPOC are un impact negativ asupra prognosticului. Într-un studiu retrospectiv, pacienţii cu FA au prezentat un risc de spitalizare 1.98 (95% CI 1.73-2.25). FA prezintă un factor de mortalitate independent în exacerbarea BPOC [20]. Bolile pulmonare sunt incluse în recomandările ghidurilor curente [1]. Cu toate acestea, nu există recomandări specifice cu privire la terapia antitrombotică. Există un risc semnificativ de evenimente tromboembolice în exacerbările BPOC [21]. Ultima ediţie a strategiei globale pentru diagnosticarea, gestionarea şi prevenirea bolii pulmonare obstructive cronice [22] sugerează că tromboprofilaxia în exacerbările BPOC se efectuează cu anticoagulante.

Efectul antiaritmic al statinelor asupra prevenirii FA pare a fi extrem de important în majoritatea studiilor clinice. Sistemele de notare CHADS2 şi CHA2DS2 VASC au fost utilizate pentru stratificarea riscului de accident vascular cerebral la pacienţii cu FA. Studiile recente sugerează că aceste rezultate pot fi de asemenea folosite pentru a ghida tratamentul cu statine pentru prevenirea FA. Pacienţii cu scoruri mai mari au avut un risc mai mare de a dezvolta FA şi a beneficia de terapia cu statine decat cei cu scoruri mai mici [23].

Ablaţia prin cateter a focarelor ectopice la nivelul venelor pulmonare poate fi o abordare eficientă şi sigură la pacienţii cu BPOC, cu toate că poate fi asociată cu o rată crescută de recurenţă după ablaţie (OR 1,9, 95% CI 1.07 - 3.557, p = 0,029) [24].

Concluzii: Evaluarea intercorelaţiilor între prezenţa fibrilaţiei atriale în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice denotă creşterea prezenţei aritmiei cu scăderea volumului expirator maxim într-o secundă prezis la pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Bibliografie

1. Decramer M., Agusti A., Bourbeau J. et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2016*: http://www.goldcopd.org/guidelines-resources.html

2. US department of health and human services, public health service, national institutes of health. *National heart, lung, and blood institute. morbidity and mor-*

tality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases.2009: http://www.nhlbi.nih.gov/ resources/docs/ cht-book.htm;

3. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A., Badamgarav E., Buist A.S., Mannino D.M. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J. 2006;28:523-32.

4. Salvi SS, Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers*. Lancet. 2009;374:733-43.

5. Menezes A., Perez-Padilla R., Jardim J. *Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study.* Lancet. 2005;366:1875-81.

6. Lopez A., Shibuya K., Rao C. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections.* Eur Respir J. 2006;27:397-412.

7. Sofronie S., Moscovciuc A., Bârdan L. *Protocol clinic naţional „Bronhopneumopatia obstructivă cronică”*. PCN-18. Chişinău, 2013: 67 p.

8. Moga V., Avram R., Ciocârlie T., Moga M., Coteţ I. *Variabilitatea de frecvenţă cardiacă şi boala pulmonară cronică obstructivă la pacienţii din mediul urban*. Buletinul AGIR, Supliment 1/2013: p.18.

9. Laratta C., Eeden S. *Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cardiovascular Links*. BioMed Research International. 2014; 528789: http:// dx.doi.org/10.1155/2014/528789.

10. Díez Manglano J., Bernabeu-Wittel M., Escalera-Zalvide A.,Sánchez-Ledesma M., Mora-Rufete A., Nieto-Martín D., Barbé Gil-Ortega J., Moreno-Gavino L. *Comorbidity, discapacity and mortality in patients with multiple conditions and chronic obstructive pulmonary disease.* Rev Clin Esp. 2011;211(10):504-10.

11. Izquierdo J.L., Martínez A., Guzmán E., de Lucas P., Rodríguez J.M. *Lack of association of ischemic heart disease with COPD when taking into account classical cardiovascular risk factors.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010;8;5:387-94.

12. Tinica G., Floria M. *Tulburările de ritm atrial.* Ediţia Iaşi, 2012: 205 p.

13. Terzano C., Romani S., ContI V., Paone G., Oriolo F., Vitarelli A. *Atrial fibrillation in the acute hypercapnic exacerbations of COPD*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2014;18:2908-2917.

14. Shibata Y. Watanabe T., Osaka D., Abe, S. S. Inoue, Tokairin Y., Igarashi A., Yamauchi K., Kimura T., Kishi H., Aida Y., Nunomiya K., Nemoto T., Sato M., Konta T., Kawata S., Kato T., Kayama T., Kubota I. *Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study*. International Journal of Medical Sciences 2011; 8(7):514-522.

15. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva.I, Ernst S. European Heart Rhythm Association. *European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation.* Eur Heart J. 2010;31(19):2369–2429.

16. Li J., Agarwal S.K., Alonso A., Blecker S., Chamberlain A.M., London S.J. et al. *Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Circulation. 2014;129(9):971–980.

17. Huang B., Yang Y. *Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: opportunity and challenge: response to Dr Kumar's comment*. J Am Med Dir Assoc. 2015;16(1):83–84.

18. Tamargo J., Caballero R., Delpo E. *Drug-induced atrial fibrillation*. Expert opinion. 2012;11(4):615-634.

19. de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R., Prins M.H., Tieleman R.G., Coelen R.J. *Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis*. J Am Coll Cardiol. 2010;55(8):725–731.

20. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. *The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax. 2012;67(11):970–976.

21. Rizkallah J., Man S., Sin D. *Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis*. Chest. 2009;135(3):786–793.

22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014: http://www.goldcopd.com/ uploads/users/ files/ GOLD Report 2014 Oct30.pdf.

23. Hung C.Y., Hsieh Y.C., Huang J.L., Lin C.H., Wu T.J. *Statin Therapy for Primary Prevention of Atrial Fibrillation: Guided by CHADS2/CHA2DS2VASc.* Korean Circ J. 2014;44(4):205-9.

24. Gu J., Liu X., Tan H., Zhou L., Jiang W., Wang Y. *Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation.* J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24(2):148–154.

ASPECTE CLINICE ŞI HISTOPATOLOGICE ALE SINDROMULUI DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ ÎN CADRUL INFECŢIEI CU VIRUSUL GRIPAL A (H1N1)

Tatiana Dumitraş[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Cornelia Guţu-Bahov[2, 4] – dr. în şt. med., conf. univ., Sergiu Matcovschi[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Eudochia Ţernă[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Grigore Dumitraş[3] – dr. în şt. med. vet., conf. univ.,
[1]Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice,
[2]Catedra anesteziologie şi reanimatologie nr. 2,
[3]Catedra histologie, citologie şi embriologie, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[4]IMSP SCM „Sfânta Treime”
e-mail: tatiana.dumitras@usmf.md, tel. + 37369652245

Rezumat

Articolul reprezintă un reviu al literaturii şi datele proprii ale autorilor referitoare la particularităţile clinice şi histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecţiei cu virusul gripal A (H1N1)/09. La internare pacienţii au fost hemodinamic stabili, starea lor subiectivă nu corespundea deteriorării severe a SaO_2 şi indicelui oxigenării PaO_2/FiO_2. Evoluţie pozitivă a fost obţinută în cazurile, în care dinamica radiologică pozitivă a coincis cu creşterea limfocitelor. Toate cazurile letale s-au caracterizat printr-o evoluţie fulminantă şi progresarea rapidă a modificărilor pe radiografia toracelui, au fost cauzate de spitalizarea tardivă şi prezenţa comorbidităţilor. Histopatologic, în cazurile de deces au fost observate membrane hialine, edem al septurilor interalveolare, denudarea epiteliului traheobronşic şi conţinut hemoragic intraalveolar.

Cuvinte-cheie: detresa, respiratorie, virusul, gripal, evoluție

Summary. Clinical and histopathological aspects of acute respiratory distress syndrome due to infection with flu A (H1N1)

The article represents a literary review and authors own data on clinical and histopathological peculiarities of acute respiratory distress syndrome due to H1N1/09 flu. All the patients included were haemodynamically stable on admission, this did not correspond to a severe deterioration of SaO_2 and PaO_2/FiO_2 ratio. A completely positive evolution was obtained in cases where improvement of chest X-ray coincided with the increase of lymphocyte count. All lethal cases were characterized by a fulminant course with rapid progression of chest X-ray, they were due to late hospital admission and comorbidities. Histopathologically in all cases with fatal outcome hyaline membranes, edema of interalveolar septa, denudation of tracheobronchial epithelium and haemorrhagic intraalveolar content were observed.

Key words: distress, respiratory, virus, flu, evolution

Резюме. Клинические и гистопатологические аспекты острого респираторного дистресс-синдрома при инфекции вирусом гриппа А (H1N1)

Данная статья представляет собой обзор литературы и собственные данные авторов о клинических и гистопатологических особенностях острого респираторного дистресс-синдрома при инфекции вирусом гриппа А (H1N1)/09. При поступлении пациенты были гемодинамически стабильны, их субъективное состояние не соответствовало серьезному ухудшению SaO_2 и индекса оксигенации PO_2/ FiO_2. Положительное течение наблюдалась в тех случаях, когда рентгенологически положительная динамика совпадала с ростом лимфоцитов. Смертельные случаи характеризовались молниеносным развитием и быстрым прогрессированием изменений на рентгенограмме грудной клетки, были вызваны поздней госпитализацией и наличием сопутствующих заболеваний. Гистологически в летальных случаях наблюдались гиалиновые мембраны, отечность межальвеолярных перегородок, обнажение трахеобронхиального эпителия и геморрагическое внутриальвеолярное содержимое.

Ключевые слова: дистресс, респираторный, вирус, грипп, развитие

Actualitatea temei

Sindromul de detresă respiratorie acută a adultului (SDRA) a fost pentru prima dată descris în literatura de specialitate în 1967. Definiţia de SDRA cuprinde insuficienţa respiratorie acută cu hipoxemie refractară (indicele oxigenării PaO_2/FiO_2 mai mic de 200 mmHg) şi infiltrate bilaterale pe radiografia postero-anterioară a toracelui, care nu pot fi explicate prin presiunea crescută în atriul stâng (presiunea de inclavare în artera pulmonară sub 18 mmHg) [1, 6].

Mortalitatea prin SDRA raportată până în prezent este în medie de 50%. Această cifră a putut fi

redusă până la 31% datorită noilor strategii de tratament, inclusiv ventilaţiei cu volume mici cu presiune pozitivă la sfârşitul expirului, fapt demonstrat în trialul ARDS Network [2]. Totodată, referindu-ne la detresa respiratorie în cadrul infecţiei cu virusul gripal A (H1N1) 2009, remarcăm că datele din literatura de specialitate denotă o evoluţie extrem de severă a injuriei pulmonare acute în pofida terapiei intensive ce corespunde tuturor exigenţelor contemporane [3]. Toate cele expuse şi propria experienţă acumulată în perioada noembrie 2009 - februarie 2015 au impulsionat prezentarea datelor proprii prin prisma literaturii de specialitate.

Scopul studiului. Analiza particularităţilor clinice şi histopatologice ale sindromului de detresă respiratorie acută în cadrul infecţiei cu virusul gripal A (H1N1).

Material şi metode. Am analizat retrospectiv 12 cazuri de infecţie confirmată cu noul virus gripal A (H1N1) complicată cu sindromul de detresă respiratorie acută, pacienţii fiind spitalizaţi în secţia Reanimare a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime" în perioada noiembrie 2009 –februarie 2015. Vârsta pacienţilor a variat de la 23 până la 59 ani, dintre care 5 erau femei. Pacienţii au fost examinaţi clinic, li s-a efectuat radiografia toracelui în dinamică, zilnic au fost evaluate hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, gazele sanguine, parametrii echilibrului acidobazic. Definiţia de caz confirmat de gripă pandemică cu virusul de tip nou A (H1N1) a fost în conformitate cu *Ghidul practic de management al complicaţiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1)* din 2009 [4] şi a presupus o persoană, la care infecţia cu virusul gripal de tip nou A (H1N1) a fost confirmată prin metode de laborator. În studiul nostru prezenţa infecţiei cu virusul A (H1N1)/09 a fost confirmată prin efectuarea Real-time RT- PCR (reacţiei de polimerizare în lanţ) a frotiului nasofaringian şi orofaringian. În cazuri de deces la necropsie din plămâni au fost prelevate fragmente pentru efectuarea preparatelor histopatologice.

Rezultate şi discuţii. Modalitatea de debut în cazurile incluse în studiu a corespuns datelor din literatura de specialitate: tuse seacă chinuitoare, subfebrilitate, mialgii, artralgii, cefalee, astenie marcată [5]. În acelaşi timp, nici unul din pacienţi n-a primit tratament antiviral la etapa prespital. Ca şi factorii de risc ai evoluţiei severe în cadrul infecţiei cu A (H1N1) au fost descrise adresarea tardivă a pacienţilor, obezitatea, sarcina, diabetul zaharat, bronhopneumopatia cronică obstructivă, patologia cardiacă, prezenţa neoplaziilor [10]. Aceasta este în concordanţă cu datele noastre, astfel că în două cazuri a avut loc o adresare tardivă, în patru cazuri am observat obezitate, două cazuri - de cardiopatie hipertensivă, un caz - de valvulopatie cardiacă congenitală, un caz - de bronhopneumopatie cronică obstructivă, un caz - de sindrom al apneei în somn şi un caz - de cancer al glandei mamare.

Auscultaţia plămânilor la internare în 2 cazuri a pus în evidenţă sindromul bronhoobstructiv, în celelalte cazuri fiind atestată doar respiraţia aspră. Ulterior, la toţi pacienţii am observat progresarea dispneei, cianozei, apariţia ralurilor buloase mici şi medii în ariile inferioare cu răspândirea rapidă pe toată aria pulmonară. Fiind internaţi în secţia reanimare, iniţial pacienţii au fost hemodinamic stabili ceea ce era în dezacord cu deteriorarea severă a saturaţiei sângelui cu oxigen SaO_2 şi a indicelui oxigenării PaO_2/FiO_2.

Referindu-ne la datele paraclinice la internare, menţionăm, ca şi particularitate, lipsa leucocitozei, leucocitele variind de la 4,0 până la $6,9x10^9$/l, VSH – de la 26 până la 52 mm/oră şi prezenţa limfopeniei. Tendinţa spre limfopenie sesizată de noi este în concordanţă cu datele Jain S. şi coaut [5]. În şapte cazuri de evoluţie nefavorabilă am atestat progresarea limfopeniei şi, dimpotrivă, în două cazuri cu evoluţie cert pozitivă limfocitele au crescut concomitent cu ameliorarea tabloului radiologic.

Tratamentul administrat pacienţilor a fost în conformitate cu *Ghidul practic de management al complicaţiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1)* [4]. În toate cazurile a fost efectuată cateterizarea venei subclavia şi a unei vene periferice. Tuturor pacienţilor li s-a administrat tratament etiologic cu oseltamivir, profilaxia suprainfecţiei bacteriene s-a efectuat cu imipenem, fluorochinolone respiratorii sau vancomicină, iar pentru profilaxia micozelor s-a aplicat fluconazol.

Tuturor pacienţilor li s-a administrat oxigenoterapie. Odată cu apariţia necesităţii ventilaţiei asistate, aceasta a fost efectuată cu volume mici şi presiunea pozitivă la sfârşit de expir. Profilaxia pneumoniei asociate ventilatorului s-a realizat prin reintubări zilnice, lavaj traheobronşic. La toţi pacienţii extubaţi pentru protejarea neuronală s-au administrat doze adecvate de difosfocină.

A fost realizată nutriţia parenterală a pacienţilor (aminoacizi, lipofundină) în asociere cu cea enterală prin sondă nasogastrală. Suportul inotrop a fost efectuat prin intermediul dopaminei, nitraţilor. Analizând posibilitatea instalării sindromului de insuficienţă multiplă de organe (MODS) susţinem că în defavoarea acestui fapt este menţinerea tensiunii arteriale în aproape toate cazurile pe doze renale de dopamină. Excepţie reprezintă cazul unui pacient în vârstă de 39 ani, care a dezvoltat MODS inclusiv meningoencefalită cu hipertermie necontrolabilă.

Actualmente beneficiul corticosteroizilor în tratamentul SDRA rămâne discutabil [7]. În toate 12 cazuri din studiu au fost aplicate doze mici de corticosteroizi, care, în opinia noastră, nu au influenţat evoluţia detresei.

În pofida tratamentului aplicat în şapte cazuri a avut loc o evoluţie fulminantă a detresei respiratorii cu progresarea rapidă a tabloului radiologic, lipsa de răspuns la terapia intensivă, soldată cu sfârşit letal prin insuficienţă respiratorie hipoxică.

Referitor la cazurile cu dinamică pozitivă, aceasta a fost completă în ziua a cincea de terapie intensivă, sesizată prin răspunsul pozitiv la imipenem, vancomicină, infuzii cu coloizi, şedinţe de plasmafereză cu substituţie de volume mari paralel cu heparină şi administrarea diureticelor (sub controlul presiunii venoase centrale şi a diurezei).

Diagnosticul clinic de pneumonie virală complicată cu sindromul de detresă respiratorie acută stabilit în toate 12 cazuri a găsit confirmare morfologică în 7 cazuri letale supuse examenului necropsic. Prezenţa membranelor hialine şi a edemului septurilor interalveolare, cunoscute ca şi elemente patognomonice ale detresei respiratorii acute [8, 9, 10], au fost observate în toate cazurile de deces, în favoarea infecţiei virale a pledat, de asemenea, denudarea epiteliului traheobronşic şi conţinut hemoragic intraalveolar.

Concluzie:

Datele noastre demonstrează o evoluţie extrem de severă a sindromului de detresă respiratorie acută a adultului în cadrul infecţiei cu virusul gripal de tip nou A (H1N1) în pofida terapiei intensive aplicate. Spitalizarea tardivă şi prezenţa comorbidităţilor au avut o contribuţie majoră în cazurile cu sfârşit letal. Histopatologic în cazurile de deces au fost observate membrane hialine, edem al septurilor interalveolare, denudarea epiteliului traheobronşic şi conţinut hemoragic intraalveolar.

Bibliografie

1. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., et al., *Acute respiratory distress in adults,* Lancet, 1967; 2: 319-323.

2. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., et al., *Ventilation with low tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome,* N Engl J Med, 2000; 342, p. 1301-1308.

3. Dawood F.S., Jain S., Finelli L. et al., *Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans,* N Engl J Med, 2009; 360, p. 2605-15.

4. Ghidul practic de management al complicaţiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1), Chişinău, 2009, 20 p. (www.ms.gov.md).

5. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., et al., *Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009,* N Engl J Med, 2009; 361, p.1935-1940.

6. Moloney E.D., Evans T.W. *Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome,* Eur Respir J, 2003; 21, p. 720-727.

7. Myers K.P., Olsen C.W., Gray G.C., *Cases of swine influenza in humans: a review of the literature,* Clin Infect Dis, 2007; 44, p.1084- 1088.

8. Nakajima N., Sato Y., Katano H., et al., *Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection,* Mod Pathol, 2012; 25(1), p.1-13.

9. Nin N., Sanches-Rodrigues C., Ver L.S., et al., *Lung histopathological findings infatal pandemic influenza A (H1N1),* Med Intensiva, 2012; 36 (1), p. 24-31.

10. Soto-Abraham M.V., Soriano-Rosas J., Diaz-Quinonez A., et al., *Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus,* N Engl J Med, 2009; 361, p. 2001-2009.

ROLUL FACTORILOR DE RISC ÎN EVOLUȚIA PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE

Cristina Toma – asist. univ., competitor,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Incidența în creștere, mortalitatea dramatică și costurile semnificative ale pneumoniilor nosocomiale (PN) impun necesitatea de a identifica factorii care influențează prognosticul la pacienții cu PN. Astfel, în prezenta lucrare au fost evidențiați și descriși unii factori de risc (vârsta înaintată, hipotensiunea arterială, coma, insuficiența multiplă de organe, ventilația mecanică, infiltrate pulmonare bilaterale la examenul radiologic, scorul clinic de infecție pulmonară ≥ 6 puncte, administrarea corticosteroizilor, H2-blocanților și antiacidelor) importanți în evoluția PN.

Cuvinte-cheie: pneumonie nosocomială, factor de risc, mortalitate

Summary. Impact of risc factors on the outcome of nosocomial pneumonia

Increasing incidence, mortality and significant costs of nosocomial pneumonia (NP) impose the need to identify prognostic factors of NP. In this paper were highlighted and described some risk factors (age, hypotension, coma, multiple organ failure, mechanical ventilation, bilateral chest X-ray infiltrates, clinical score of pulmonary infection ≥ 6 points, use of antacids, corticosteroids and H2-blockers) significantly related to the prognosis of patients with NP.

Key words: nosocomial pneumonia, risc factor, mortality

Резюме. Некоторые факторы риска, определяющие исход нозокомиальной пневмонии

Учитывая высокий уровень заболеваемости и смертности при внутрибольничной пневмонии (ВП), одной из важных задач является определение факторов, влияющих на течение данного заболевания. В представленной работе были описаны некоторые факторы риска (возраст, пониженное артериальное давление, кома, полиорганная недостаточность, искусственная вентиляция легких, двусторонние легочные инфильтраты, клинический показатель легочной инфекции ≥ 6 баллов, лечение кортикостероидами, Н2–блокаторами и антацидами), определяющие исход ВП.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, факторы риска, смертность

Diverse investigaţii invazive, folosite în scop diagnostic şi terapeutic, precum şi administrarea largă a preparatelor antibacteriene, au contribuit semnificativ la sporirea ratei infecţiilor nosocomiale. Incidenţa în creştere, mortalitatea dramatică şi costurile semnificative sunt o problemă majoră pentru personalul medical şi o adevărată ameninţare pentru pacienţii cu pneumonie nosocomială (PN). Deşi subraportată, incidenţa PN în SUA este estimată la 5-10 cazuri la 1000 spitalizări, cu un risc de 20 ori mai mare printre pacienţii ventilaţi mecanic [1,2]. Mortalitatea în PN este una critică şi variază în diferite studii între 30-70% [3], fiind necesară identificarea factorilor care influenţează prognosticul la aceşti pacienţi.

Studiile efectuate au evidenţiat mai mulţi factori de prognostic, divizaţi în factori dependenţi de pacient (vârsta, comorbidităţile, malnutriţia şi dereglările de conştienţă, disfuncţia multiplă de organe) şi factori care depind de intervenţiile medicale sau de tratament (intervenţiile chirurgicale pe torace sau abdomen, aplicarea sondei nazogastrice, tratamentul imunosupresiv, tratamentul antibacterian anterior, tratamentul cu antiacide sau H2-blocante, infiltrate pulmonare bilaterale şi durata spitalizării) [2,4-13]. Astfel, în prezenta lucrare ne-am propus să evidenţiem unii factori care ar influenţa prognosticul la pacienţii cu pneumonii nosocomiale.

Material şi metode. În studiu au fost incluşi pacienţii cu pneumonie nosocomială internaţi în instituţii medicale republicane. Cercetarea a inclus 96 de subiecţi adulţi, la care simptomele şi semnele fizice caracteristice pneumoniilor şi imaginea radiologică de infiltrat pulmonar cu/fără colecţie pleurală au apărut peste 48 ore de la internare.

Statisticile descriptive ale variabilelor analizate au fost prezentate ca valori procentuale. Compararea diferenţelor dintre variabilele grupurilor supravieţuitori/decedaţi cu diferite valori a fost efectuată utilizând testul $\chi 2$ sau testul exact al lui Fisher. Pentru estimarea ratei şanselor (odds ratio - OR) şi calcularea intervalului de încredere (95% CI) a fost aplicat testul de regresie logistică. Pentru variabilele semnificativ asociate cu decesul pacientului (valoarea $p<0,05$) a fost aplicat testul de regresie logistică multiplă, utilizând softul Statistica 7,0.

Rezultate. Studiul a cuprins 96 pacienţi cu vârsta medie 53,7 ± 10,6 ani, 54 (56,3%) femei şi 42 (43,7%) bărbaţi. Comorbidităţi au fost înregistrate la 82 pacienţi (85,4%), dintre care 49 (51%) au avut 2 şi mai multe boli concomitente. Printre comorbidităţi cel mai frecvent raportate au fost insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) şi hipertensiunea arterială (HTA) la 56 (58,3%) pacienţi, diabetul zaharat la 26 (27%) pacienţi, ciroza hepatică la 20 (20,8%) pacienţi, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) la 17 (17,7%) pacienţi şi insuficienţa renală cronică (IRC) la 14 (14,5%) pacienţi. Tratamentul cu H2-blocante a fost administrat în 59 (61,4%) cazuri, cu corticosteroizi în 57 (59,3%) cazuri, iar cu antiacide în 42 (43,7%) cazuri. Tratamentul antibacterian anterior a fost raportat în 43 (44,7%) cazuri. Din lotul nostru de studiu 41 (42,7%) pacienţi au necesitat internare în Secţia de Anestezie şi Terapie intensivă (SATI), dintre care 30 (31,2%) au fost ventilaţi mecanic. Decesul a survenit în 22 (22,9%) cazuri. Următorii factori de risc au fost semnificativ diferiţi în loturile comparate: vârsta ≥ 65 ani, hipotensiunea arterială, ventilaţia mecanică, infiltrate pulmonare bilaterale, Scorul Clinic de Infecţie Pulmonară (SCIP) ≥ 6 puncte, tratamentul cu antiacide, H2-blocante şi corticosteroizi, disfuncţia multiplă de organe şi coma *(Tabelul 1,2)*.

Tabelul 1

Analiza comparativă a datelor clinice între pacienții care au supraviețuit și cei care au decedat prin pneumonie nosocomială (factori dependenți de pacient)

Factor de risc	Supraviețuitori Nr 74 (77,1%)	Decedați Nr 22 (22,9%)	Valoarea p
Vârsta ≥ 65 ani	17 (23)	12 (54,5)	< 0,05
Sexul (masculin)	34 (45,9)	8 (36,3)	NS
Statut hipoponderal	27 (36,4)	13 (59)	NS
Hipotensiune arterială	7 (9,5)	18 (81,8)	< 0,05
Coma	1 (1,3)	16 (72,7)	< 0,05
Disfuncție multiplă de organe	5 (6,7)	21 (95,4)	< 0,05
BPOC	11 (14,8)	6 (27,3)	NS
ICC, HTA	38 (51,3)	17 (77,2)	NS
Diabetul zaharat	19 (25,6)	7 (31,8)	NS
Ciroza hepatică	12 (16,2)	8 (36,3)	NS
IRC	12 (16,2)	2 (9)	NS

Tabelul 2

Analiza comparativă a datelor clinice între pacienții care au supraviețuit și cei care au decedat prin pneumonie nosocomială (factori dependenți de intervenții medicale sau tratament)

Factor de risc	Supraviețuitori Nr 74 (77,1%)	Decedați Nr 22 (22,9%)	Valoarea p
Ventilație mecanică	13 (17,5)	17 (77,2)	< 0,05
Infiltrate pulmonare bilaterale	31 (41,8)	17 (77,2)	< 0,05
SCIP ≥ 6 puncte	23 (31)	16 (72,7)	< 0,05
Tratamentul antibacterian anterior	33 (44,5)	10 (45,4)	NS
Tratamentul cu antiacide	26 (35)	16 (72,7)	< 0,05
Tratamentul cu H2-blocante	38 (51,3)	21 (95,4)	< 0,05
Tratamentul cu corticosteroizi	35 (47,2)	20 (90,1)	< 0,05

Analiza multivariată a factorilor de prognostic, care influențează evoluția finală a pneumoniilor nosocomiale este prezentată în *Tabelul 3*. Regresia logistică multiplă a demonstrat că starea de comă și insuficiența multiplă de organe sunt factori independenți asociați decesului prin pneumonie nosocomială.

Tabelul 3

Analiza multivariată a factorilor de prognostic, ce influențează decesul prin pneumonii nosocomiale

Factor de prognostic	OR	95% CI	Valoarea p
Coma	44,6	2,27 – 87,3	0,01
Insuficiența multiplă de organe	112,1	10,07 – 124,9	0,03

Discuții. În pofida spectrului foarte variat al preparatelor antibacteriene, pneumoniile nosocomiale în continuare sunt o cauză importantă de mortalitate printre pacienții spitalizați. Studiul prezentat are scopul de a evidenția unii factori de prognostic la pacienții cu pneumonii nosocomiale. La moment sunt discutați factorii de risc dependenți de pacient, dar și factorii de risc dependenți de intervenții medicale sau tratament [3,6,13,14]. Factorii de risc dependenți de pacient sunt: sexul masculin, vârsta înaintată, coma, diabetul zaharat, bronhopneumopatia cronică obstructivă, patologia cardiovasculară, spitalizarea prelungită, hipotensiunea arterială, malnutriția, fumatul și abuzul de alcool. Următorii factori intrinseci au fost observați la pacienții din studiul nostru: sexul masculin (43,7%); hipoalbuminemia (41,6%); comorbiditățile (85,4%), cele mai frecvente fiind cardiovasculare (58,3%). În grupul pacienților decedați au fost evidențiate: vârsta ≥ 65 ani (54,5%), hipotensiunea arterială (81,8%), disfuncția multiplă de organe (95,4%) și coma (72,7%). Deși, vârsta înaintată este un factor de risc important, unii autori susțin că riscul mai mare îl reprezintă comorbiditățile, frecvent întâlnite la vârstnici, sau spitalizările prelungite, de care au nevoie acești pacienți, mai mult decât vârsta înaintată ”*per se*” [15].

Reflexul tusiv suprimat și dereglarea deglutiției facilitează pătrunderea microorganismelor în căile respiratorii inferioare la un pacient în stare de comă [16]. Din acest motiv dereglarea de conștiență, pe lângă insuficiența multiplă de organe, a fost unul dintre factorii de risc independenți asociați decesului prin PN. Studiile existente au ajuns la aceleași concluzii [2,5].

Factorii de risc extrinseci cunoscuți sunt: tratamentul antibacterian anterior, tratamentul cu corticosteroizi, antiacide sau H2-blocante, infiltrate pulmonare bilaterale, ventilație mecanică, aplicarea sondei nazogastrice și scorul clinic de infecție pulmonară ≥ 6 puncte [13,17,18]. Și în studiul nostru 44,7% pacienți au efectuat tratament antibacterian anterior episodului de PN; 43,7% au administrat antiacide; 61,4% - au administrat anterior H2-blocante; 59,3% au fost tratați cu corticosteroizi sistemici. La jumătate dintre pacienții din lotul de studiu pneumonia a fost bilaterală,

iar SCIP ≥ 6 puncte a fost prezent în 40,6% cazuri. Mai mulți autori au explicat rolul antiacidelor în fiziopatologia pneumoniilor nosocomiale. Grupul Sopena et al. presupune că o creștere excesivă a microorganismelor în mediul alcalin din stomac facilitează colonizarea ulterioară a căilor respiratorii inferioare [13]. Și totuși, infectarea pe calea ”gastropulmonară” pare a fi mai importantă la pacienții cu ventilație mecanică sau cu sonde nasogastrice, pe când la pacienții neventilați predomină mecanismul de microaspirație din orofaringele contaminat cu germeni patogeni [19]. Toți factorii exogeni menționați, excluzând tratamentul anterior cu preparate antibacteriene, au fost statistic semnificativ diferite în grupurile noastre de pacienți supraviețuitori *vs* decedați.

Mortalitatea prin pneumonii nosocomiale este foarte înaltă, variind în diferite studii între 30 și 70% [3]. Dintre 96 de pacienți observați în studiul nostru 22 (22,9%) au decedat. Ceea ce poate fi explicat prin numărul mic de pacienți cu pneumonii nosocomiale asociate ventilației mecanice, la care rata de deces poate fi de 6 ori mai mare comparativ cu pacienții neventilați.

Ținem să menționăm și una dintre cele mai importante limite ale lucrării prezentate – numărul mic de pacienți incluși în studiu, ceea ce ar putea influența rezultatele obținute. Cu toate acestea, colectarea standardizată a datelor, aprecierea obiectivă a variabilelor studiate şi rata destul de mică a datelor lipsă asigură obiectivitatea rezultatelor obţinute. Studierea factorilor de prognostic la pacienții cu pneumonii nosocomiale va permite optimizarea măsurilor de profilaxie și tratament a acestei patologii, cu reducerea eventuală a indicilor de mortalitate.

Concluzii:

1. În studiul nostru mortalitatea prin pneumonii nosocomiale a constituit 22,9%, iar printre factorii de risc asociați decesului au fost evidențiați: vârsta înaintată, hipotensiunea arterială, coma, insuficiența multiplă de organe, ventilația mecanică, infiltrate pulmonare bilaterale la examenul radiologic, scorul SCIP ≥ 6 puncte, administrarea corticosteroizilor, H2-blocanților și antiacidelor.

2. Prin testul de regresie logistică multiplă a fost demonstrat că starea de comă și insuficiența multiplă de organe sunt factori independenți asociați mortalității în lotul studiat.

Bibliografie

1. Chastre J., Fagon J.Y., *Ventilator-associated pneumonia*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002; 165:867–903.
2. Celis R., Torres A., Gatell J.M., et al., *Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis.* Chest, 1988;93:318–24.
3. American Thoracic Society. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated pneumonia.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2005; 171:388–416.
4. Kollef M.H., *Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis.* JAMA, 1993; 270:1965-70.
5. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., et al., *Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units.* JAMA, 1996; 275:866-9.
6. Craven D.E., Steger K.A., *Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease.* Chest, 1995; 108(2):1S–16S.
7. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study.* JAMA, 1995; 274:639–44.
8. McEachern, Campbell G.D*., Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment.* Infect. Dis. Clin. North. Am., 1998; 12:761–79.
9. Bonten J.M., Bergmans D.C., *Nosocomial pneumonia.* In: Mayhall C.G., ed. Hospital epidemiology and infection control. Philadelphia, PA: Williams and Wilkins, 1999; 211–238.
10. Kollef M.H., Silver P, Murphy D.M., et al., *The efect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality.* Chest, 1995; 108:1655-62.
11. Driks M.R., Craven D.E., Celli B.R., et al., *Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization.* N. Engl. J. Med., 1987; 317:1376-82.
12. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J., et al., *Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit.* Chest, 1995; 107:511-6.
13. Sopena N., Sabria M., *Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients.* Chest, 2005; 127:213-9.
14. Rotstein C., Cummings K.M., Nicolau A.L., et al., *Nosocomial infection rates at an oncology center.* Infect. Control, 1988; 9:13–9.
15. Sopena N., Heras E., Casas I., et al., *Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study.* American Journal of Infection Control, 2014; 42:38-42.
16. Hilker R., Poetter C., Findeistein N., et al., *Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine.* Stroke, 2003; 34:975-81.
17. Strausbaugh L.J., *Nosocomial respiratory infections.* In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005; 3362-70.
18. Bergmans D., Bonten M., *Nosocomial pneumonia.* In: Mayhall C.G., editor. Hospital Epidemiology and Infection Control. Philadelphia. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 311-39.
19. Fortaleza C., Abati P., Batista M., et al., *Risk factors for hospital-acquired pneumonia in nonventilated adults.* BJID, 2009; 13:284-8.

ASPECTELE CLINICE ALE SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV LA PACIENŢII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ

Lilia Romanciuc – dr. în şt. med., conf. univ.,
Ninel Revenco – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Departamentul Pediatrie

Rezumat

Tulburările vegetative sunt cele mai frecvent răspândite stări patologice neinfecţioase la copii şi adolescenţi. Scopul studiului a inclus evaluarea manifestărilor vegetative la pacienţii cu prolaps de valvă mitrală (PVM) şi tulburări funcţionale cardiace (TFC). Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii dintre care, 160 (84,2%) copii cu PVM şi TFC, vârsta medie (13,32±0,23) ani şi 30 (15,79%) copii sănătoşi vârsta medie (12,2±0,72) ani (diapazonul de vârstă cuprins între 7 şi 18 ani), cu examinarea parametrilor hemodinamici şi vegetativi.

Cuvinte-cheie: prolaps de valvă mitrală, dereglări vegetative, copii

Summary. Clinical manifestations of the vegetative nervous system at patients with mitral valve prolapse

Vegetative disbalance the most frecvent not infectious pathological conditions in children and teenagers. Definition of vegetative features at patients with mitral valve prolapse and functional heart disturbances was a research objective. Material and methods: the carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2%) children with mitral valve prolapse and functional heart disturbances, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79%) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of hemodynamic and vegetative indicators.

Key words: mitral valve prolapse, vegetative disturbances, children

Резюме. Клинические аспекты вегетативной нервной системы у пациентов с пролапсом митрального клапана

Вегетативные нарушения являются часто распространенной неинфекционной патологией у детей и подростков. Целью исследования было изучение вегетативных особенностей у пациентов с пролапсом митрального клапана и функциональными сердечными нарушениями. Исследование было проведено на 190 детей: I группа -160 (84,2%) детей с ПМК, средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа – 30 (15,79%) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет у которых были изучены вегетативные и гемодинамические параметры.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, вегетативные нарушения, дети

Introducere. Incidenţa dereglărilor vegetative în populaţie, inclusiv la etapa de pubertate, constituie 25-80% [6]. La copii dereglările vegetative variază între 30 şi 50% cazuri. La vârsta de şcolar disfuncţia vegetativă se estimează de 2,5 mai frecvent la fetiţe în comparaţie cu băiţei, la preşcolari disfuncţia vegetativă cu semne clinice de debut constituie până la 540 la 1000 de copii [6,7]. Majoritatea savanţilor atribuie un rol primordial în patogenia prolapsului de valvă mitrală idiopatic disfuncţiei sistemului nervos vegetativ ce determină tabloul clinic variat la aceşti pacienţi [1,3,4].

Datele raportate de T. Plescacevscaia (2000) caracterizează prezenţa în prolapsul de valvă mitrală la copiii de vârsta 3-15 ani a statutului vegetativ cu predominarea iniţială a simpaticotoniei (40,2%) şi a reactivităţii vegetative hipersimpaticotonice în 60% cazuri [8].

Scopul studiului a constituit examinarea modificărilor clinice ale sistemului nervos vegetativ la copii cu prolaps de valvă mitrală şi tulburări funcţionale cardiace.

Material şi metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii dintre care, 160 (84,2%) copii cu PVM gradul I, gradul II şi TFC, cu adresare primară, la dureri precordiale, palpitaţii, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală şi dereglări vegetative (transpiraţii, extremităţi reci, dispoziţie labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităţilor) şi 30 (15,79%) copii sănătoşi (lot-martor). Vârsta medie a pacienţilor lotului de bază a fost de 13,32±0,23 ani, pentru copiii din lotul-martor vârsta medie a fost 12,2±0,72 ani ($p>0,05$). După apartenenţa de sex lotul pacienţilor cu PVM şi TFC a inclus 86 fetiţe (53,75%) şi 74 băieţei (46,25%). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerinţele Ghidului Practic a Asociaţiei Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [1,2,3]. Diagnosticul de TFC a fost stabilit în conformitate cu criteriile clinice şi clasificările propuse de *Vein A*. (1998)*, Neudahin E.* (2003), *Kozlova L.* (2003, 2008) [5,7].

Copiii cu PVM şi TFC au fost examinaţi în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici, tonusul vegetativ iniţial şi reactivitatea vegetativă.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului, cu aprecierea particularităţilor sistemului cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin, altor sisteme şi organe, cu determinarea indicilor hemodinamici (FCC, TAs şi TAd).

Monitorizarea hemodinamică a valorilor TAs şi TAd a fost efectuată conform metodei standard cu ajutorul sfigmomanometrului în poziţia clinostatică a pacientului, după o perioadă de 10 minute repaus, în timpul examenului iniţial şi zilnic în orele matinale şi la prezenţa acuzelor cu determinarea ulterioară a valorilor FCC.

Cardiointervalografia (CIG) a fost efectuată în secţia de diagnostic funcţional a IMSP ICŞDOSMC, la aparatul ЭК1Т – 03М2 cu determinarea tonusului vegetativ iniţial şi reactivităţii vegetative. Aprecierea rezultatelor a fost efectuată în conformitate cu recomendările metodice elaborate de *Kuberg M*. şi colaboratorii în 1985. Tonusul vegetativ iniţial s-a apreciat după valoarea IE determinată în poziţie orizontală şi s-a considerat tonus vegetativ iniţial eutonie: 30-90 unităţi convenţionale; vagotonie mai mic de 30 unităţi convenţionale; simpaticotonie 90-160 unităţi convenţionale; hipersimpaticotonie în prezenţa valorilor mai mari de 160 unităţi convenţionale. Reactivitatea vegetativă a fost apreciată prin determinarea raportului indicelui de efort în poziţie verticală şi în poziţie orizontală.

Rezultate şi discuţii. Ponderea acuzelor la nivelul sistemului nervos vegetativ, examinate în studiul nostru, este reflectată în *Tabelul 1*. Rezultatele din tabel relevă, că excitabilitatea a fost mai frecventă la copiii din lotul de bază la 139 (86,87%) vs 11 (36,67%) copii din lot-martor ($p<0,001$). Dispoziţia labilă a fost estimată la copiii cu PVM şi TFC în 139 (86,87%) vs 17 (56,67%) cazuri cu diferenţă statistică semnificativă ($p<0,001$). Transpiraţiile la copii au fost mai frecvent întâlnite în grupul pacienţilor de bază - la 106 (66,25%) copii vs 11 (36,67%) copii din lot-martor ($p<0,01$). Prezenţa extremităţilor reci şi marmorării extremităţilor a fost mai semnificativă pentru pacienţii cu PVM şi TFC, estimate la 61,25% şi 51,88% copii vs 26,67% şi 16,67% copii ai lotului-martor ($p<0,001$). Fobia a fost prezentă la copiii lotului de bază în 46 (28,75%) vs 2 (6,67%) cazuri lot-martor ($p<0,01$).

Dereglarea somnului a predominat în lotul de bază, atestându-se la 21 (13,13%) vs 1 (3,33%) copil, cu o diferenţă statistică nesemnificativă ($p>0,05$).

În virtutea celor atestate putem afirma că tabloul clinic la copiii cu PVM şi TFC este determinat de prezenţa semnelor disfuncţiei vegetative, aşa ca excitabilitate, dispoziţie labilă, anxietate şi transpiraţii.

Cardiointervalografia cu aprecierea tonusului vegetativ iniţial şi reactivităţii vegetative a fost efectuată la 167 copii: 144 (86,23%) copii din lotul de bază şi 23 (13,77%) copii din lotul-martor. Tonusul vegetativ iniţial a fost apreciat după indicele de efort iniţial determinat în poziţie orizontală, cu măsurarea a 100 cicluri cardiace în derivaţia II, unde intervalul RR a prezentat unitatea de măsură. Am determinat următoarele valori prezentate în *Tabelul 2*.

Indicele Mo în poziţie orizontală – durata medie a intervalului RR - în lotul de bază a constituit 0,81±0,02 sec vs 0,84±0,05 - în lotul-martor, în poziţie verticală valorile medii ale acestui parametru au fost de 0,60±0,01 şi, respectiv, de 0,63±0,02 sec în lotul-martor (>0,05). Valorile medii ΔX – diferenţele dintre durata intervalului RR maximal şi minimal pe itinerarul a 100 de cicluri cardiace înregistrate, au constituit în poziţie orizontală 0,23±0,01 sec la copiii cu PVM şi TFC şi 0,21±0,03 sec în lotul-martor; determinările efectuate în poziţie verticală în loturile comparate au constatat 0,18±0,01 sec şi, respectiv, 0,21±0,02 sec, diferenţele sunt insugestive statistic. Valorile medii AMo, % reprezintă numărul de intervale RR egale cu valoarea duratei mai frecvent întâlnite a intervalului RR, raportat la numărul total de cicluri cardiace înregistrate şi, s-au prezentat precum urmează: 26,96±1,09 în lotul general vs 24,87±1,74 în lotul-martor în poziţie clinostatică, iar la trecerea în poziţie verticală s-a făcut remarcată o creştere a

Tabelul 1

Ponderea manifestărilor vegetative la copiii investigaţi

Manifestări vegetative	Lot I (PVM şi TFC), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	χ^2	p
Excitabilitate	139 (86,87)	11 (36,67)	38,32	<0,001
Dispoziţie labilă	139 (86,87)	17 (56,67)	15,7	<0,001
Transpiraţii	106 (66,25)	11 (36,67)	9,34	<0,01
Extremităţi reci	98 (61,25)	8 (26,67)	12,25	<0,001
Anxietate	92 (57,5)	3 (10)	22,8	<0,001
Marmorarea extremităţilor	83 (51,88)	5 (16,67)	12,59	<0,001
Fobie	46 (28,75)	2 (6,67)	6,52	<0,01
Dereglări de somn	21 (13,13)	1 (3,33)	2,37	>0,05

Tabelul 2

Valorile cardiointervalografiei înregistrate în poziţie orizontală şi verticală la copiii din loturile analizate, n=167

Valorile	Lotul I, n=144	Lotul II (martor), n=23	p
	M±m	M±m	
Mo, sec. poziţie orizontală (p.o.)	0,81±0,02 (0,38-1,60)	0,84±0,05 (0,52-1,28)	>0,05
ΔX, sec. (p.o.)	0,23±0,01 (0,02-0,90)	0,21±0,03 (0,06-0,56)	>0,05
AMo,% (p.o.)	26,96±1,09 (10,0-100,0)	24,87±1,74 (16,0-46,0)	>0,05
IE, un (p.o.)	146,28±19,7 (10,0-2400,0)	156,0±34,6 (15,0-566,0)	>0,05
Mo, sec. poziţie verticală (p.v.)	0,60±0,01 (0,34-1,0)	0,63±0,02 (0,46-0,82)	>0,05
ΔX, sec. (p.v.)	0,18±0,01 (0,02-0,52)	0,21±0,02 (0,04-0,56)	>0,05
AMo,% (p.v.)	29,52±0,92 (12,0-74,0)	26,7±2,62 (10,0-60,0)	>0,05
IE, un (p.v.)	265,72±28,3 (13,0-2666,0)	218,91±67,03 (29,0-1500,0)	>0,05
IE, un raportul	3,53±0,47 (0-36,0)	1,85±0,43 (0,14-10,0)	<0,01

valorilor la 29,52±0,92 din copiii cu PVM şi TFC vs 26,7±2,62 - în lot-martor (>0,05). Indicele de efort în poziţie orizontală s-a estimat în medie de 146,28±19,7 unităţi convenţionale la pacienţii cu PVM şi TFC vs 156,0±34,6 unităţi convenţionale la copiii sănătoşi, în poziţia verticală a celui examinat valorile medii au manifestat o creştere în lotul de bază până la valorile de 265,72±28,3 vs 218,91±67,03 unităţi convenţionale în lot-martor (p>0,05). Raportul indicelui de efort în poziţie verticală la indicele de efort în poziţie orizontală a constituit 3,53±0,47 în lotul de bază şi 1,85±0,43 la copiii sănătoşi, diferenţa constatată este semnificativă statistic (p<0,01).

Conform valorilor obţinute tonusul vegetativ iniţial s-a prezentat precum este redat pe *Figura 1*.

Aşadar aveau un tonus vegetativ iniţial simpaticotonic 76 (45,51%) copii din loturile examinate, indiciul fiind prevalent la pacienţii cu PVM şi TFC - 68 (47,22%) vs 8 (34,78%) copii din lotul-martor (p>0,05). Tonusul vegetativ iniţial eutonic a predominat, firesc, la copiii din lotul-martor de sănătoşi - 56,52% copii vs proporţia de 38,89% printre copiii cu PVM şi TFC (p>0,05). Tonusul vegetativ iniţial vagotonic a fost mai semnificativ în lotul de bază – prezent la 20 (13,89%) pacienţi vs 2 (8,70%) copii în lotul de sănătoşi (p>0,05).

Copiii cu PVM şi TFC din lotul de bază ce a inclus 67 (46,53%) băieţei şi 77 (53,47%) fetiţe au fost examinaţi prin cardiointervalografie cu aprecierea tonusului vegetativ iniţial şi a parametrilor reactivităţii vegetative *(Tabelul 3)*.

Pacienţii cu PVM şi TFC au fost subdivizaţi în trei subloturi, funcţie de tonusul vegetativ iniţial: sublotul I (n=68, 42 fetiţe şi 26 băieţei) – copii cu tonus vegetativ iniţial simpaticotonic; sublotul II (n=20, 8 fetiţe şi 12 băieţei) - copii cărora li s-a apreciat tonus vegetativ iniţial vagotonic; sublotul III (n=56, 27 fetiţe şi 29 băieţei) includea copiii cu tonus vegetativ eutonic.

Analiza indicilor tonusului vegetativ iniţial în funcţie de vârstă şi sex a evidenţiat predominarea tonusului vegetativ iniţial simpaticotonic - la 68 (47,22%) copii, cei mai mulţi din care erau din grupul de vârstă 15-18 ani - 32 (47,06%), mai des acestea erau fetiţe (61,76%), de vreme ce tonusul vegetativ eutonic a fost apreciat la 56 (38,89%) copii cu PVM

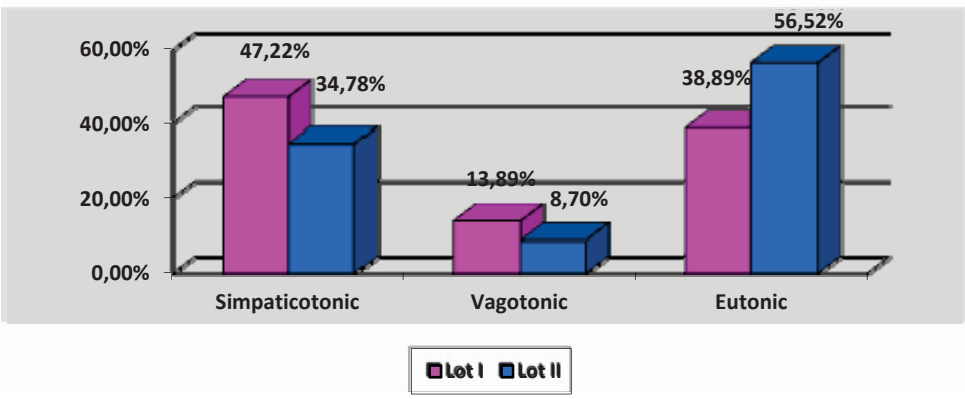


Fig. 1. *Caracteristicele tonusului vegetativ iniţial la copiii investigaţi, n=167*

Tabelul 3

Caracteristica tonusului vegetativ iniţial prezentată după vârsta şi sexul copiilor cu PVM şi TFC investigaţi, n=144

Tonusul vegetativ iniţial	Grupul de vârstă			Sexul		Total	P
	7-10 ani	11-14 ani	15-18 ani	băieţei	fetiţe		
Simpaticotonic sublot I, n=68	13 (19,1%)	23 (33,8%)	32 (47,06%)	26 (38,2%)	42 (61,7%)	68 (47,2%)	>0,05
Vagotonic sublot II, n=20	3 (15,0%)	6 (30,0%)	11 (55,0%)	12 (60,0%)	8 (40,0%)	20 (13,9%)	>0,05
Eutonic sublot III, n=56	13 (23,2%)	18 (32,1%)	25 (44,6%)	29 (51,8%)	27 (48,2%)	56 (38,9%)	>0,05
Total	29 (20,1%)	47 (32,6%)	68 (47,2%)	67 (46,5%)	77 (53,4%)	144 100,0%	>0,05

şi TFC, ei aparţinând în special grupului de vârstă 15-18 ani cu preponderenţă la băieţei (51,79%), tonusul vegetativ vagotonic s-a apreciat la 20 (13,89%) pacienţi, în grupul de vârstă 15-18 ani (55,0%), preponderent la băiţei, diferenţele apreciate sub acest aspect sunt nesemnificative statistic (p>0,05).

Cardiointervalografia s-a realizat în poziţie orizontală şi verticală la toţi pacienţii din cercetare, iar valorile medii de sublot s-au comparat şi analizat *(Tabelul 4)*.

Valoarea medie Mo, în poziţie orizontală şi verticală a constituit 0,73±0,38 sec şi, respectiv, 0,55±0,01 sec în sublotul copiilor cu PVM şi TFC ce s-au prezentat cu tonusul vegetativ iniţial simpaticotonic vs 1,09±0,06 sec şi 0,67±0,02 sec – în sublotul II al copiilor cu tonusul vegetativ iniţial vagotonic (p<0,001) şi 0,81±0,02 sec şi 0,64±0,01 sec – în sublotul III de pacienţi cu tonusul vegetativ iniţial eutonic (p<0,01; p<0,001), stare de lucruri ce caracterizează canalul umoral de reglare şi nivelul de funcţionare al sistemului nervos central. Valoarea medie ΔX a consemnat în poziţia orizontală 0,15±0,02 sec la copiii sublotului I vs 0,39±0,02 sec în sublotul II şi 0,27±0,013 sec în sublotul III (p<0,001), indice ce specifică activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic. Valoarea medie ΔX în poziţie verticală la copiii cu PVM şi TFC din sublotul I s-a prezentat de 0,16±0,01 sec vs 0,21±0,03 sec la copiii sublotului II şi 0,19±0,01 sec la copiii sublotului III, diferenţa statistică între aceşti parametri fiind nesemnificativă (p>0,05). Valorile medii AMo,% au constituit în poziţie orizontală la subiecţii cu PVM şi TFC din sublotul I – 32,73±1,31

Tabelul 4

Parametrii cardiointervalografiei realizate în poziţie orizontală şi verticală la copiii cu PVM şi TFC, n=144

Parametrul evaluat	Sublot I, n=68	Sublot II, n=20	Sublot III, n=56	p 1,2	p 1,3
	M±m				
Mo, sec. poziţie orizontală (p.o.)	0,73±0,38 (0,38-1,20)	1,09±0,06 (0,72-1,60)	0,81±0,02 (0,60-1,40)	<0,001	<0,01
ΔX, sec. (p.o.)	0,153±0,02 (0,02-0,90)	0,39±0,02 (0,24-0,58)	0,27±0,013 (0,14-0,80)	<0,001	<0,001
AMo,% (p.o.)	32,73±1,31 (18,0-64,0)	22,90±5,43 (10,0-100,0)	21,39±0,67 (14,0-40,0)	>0,05	<0,001
IE, un (p.o.)	257,34±37,4 (10,0-2400,0)	22,20±1,02 (12,0-29,0)	55,75±2,14 (27,0-90,0)	<0,001	<0,001
Mo, sec. poziţie verticală (p.v.)	0,55±0,01 (0,34-0,86)	0,67±0,02 (0,52-0,86)	0,64±0,01 (0,50-1,0)	<0,001	<0,001
ΔX, sec. (p.v.)	0,16±0,01 (0,04-0,50)	0,21±0,03 (0,06-0,52)	0,19±0,01 (0,02-0,46)	>0,05	>0,05
AMo,% (p.v.)	33,03±1,3 (16,0-62,0)	27,1±3,14 (12,0-74,0)	26,12±1,45 (12,0-64,0)	>0,05	<0,001
IE, un (p.v.)	325,78±36,44 (20,0-1550,0)	151,40±33,07 (18,0-571,0)	233,62±55,41 (13,0-2666,0)	<0,001	>0,05
IE, un raportul	1,95±0,25 (0,15-9,60)	6,25±1,75 (0-35,7)	4,48±0,93 (0,30-36,0)	<0,05	<0,01

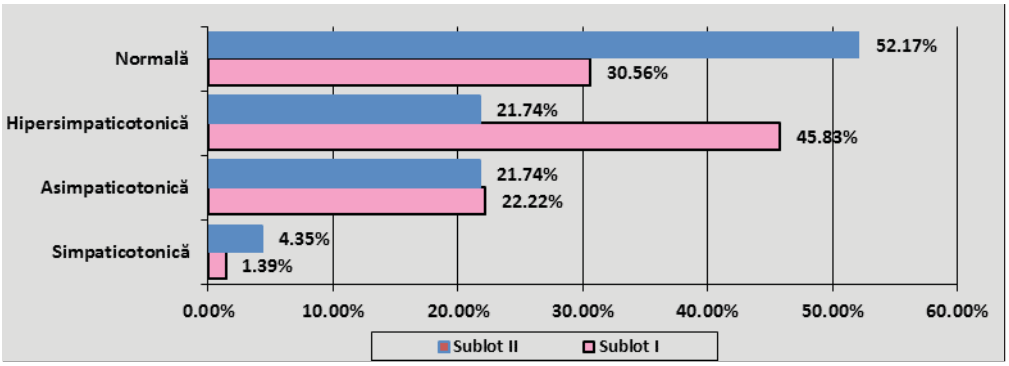
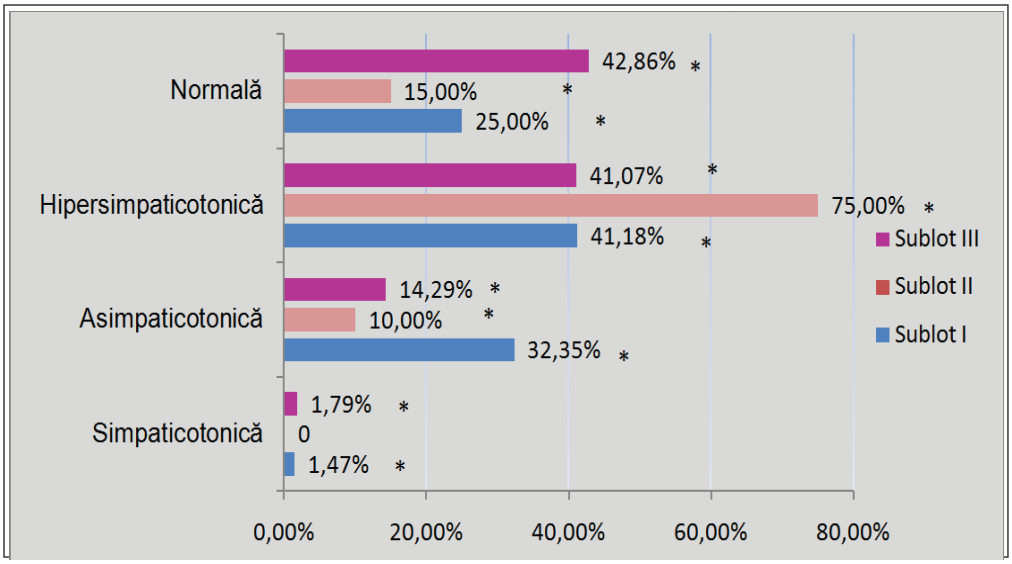


Fig. 2. *Caracteristica reactivităţii vegetative la copiii investigaţi, n=167*



Notă: * - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,001

Fig. 3. *Particularităţile reactivităţii vegetative la copiii cu PVM şi TFC, n=144*

vs 21,39±0,67 în sublotul III (p<0,001) şi în poziţie verticală - 33,03±1,3 în sublotul I vs 26,12±1,45 la pacienţii sublotului III (p<0,001), adică valori ce reflectă nivelul activităţii sistemului nervos vegetativ simpatic la copiii examinaţi.

Valorile cardiointervalografiei în poziţie orizontală şi verticală determinate la pacienţii cu PVM şi TFC reflectă activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic cu scăderea controlului sistemului nervos vegetativ parasimpatic, care se cunoaşte că deţine un rol important în homeostazia vegetativă. Reactivitatea vegetativă a fost determinată la 167 copii din loturile de referinţă prin măsurarea valorilor medii ale cardiointervalografiei în poziţie verticală şi determinarea raportului indicelui de efort vertical la indicele de efort iniţial apreciat în poziţie orizontală. Parametrii de apreciere a reactivităţii vegetative în comparaţie cu statutul tonusului vegetativ iniţial este redată în *Figura 2*.

În loturile de studiu au prevalat parametrii specifici tipului de reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, care au fost apreciaţi la 71 (42,51%) copii, preponderent din cei cu PVM şi TFC - 66 (45,83%) vs 5 (21,74%) copii din lotul-martor (p>0,05). Reactivitate vegetativă normală s-a constatat pentru starea a 56 (33,53%) copii din cei examinaţi, cei mai numeroşi în lotul-martor - la 52,17% vs 30,56% printre copiii cu PVM şi TFC (p>0,05). Reactivitate vegetativă asimpaticotonică s-a apreciat la 37 (22,16%) copii cu o distribuţie procentuală similară în loturile pacienţilor cu PVM şi TFC şi sănătoşi - 22,22 şi, respectiv, 21,74% (p>0,05). Reactivitatea vegetativă simpaticotonică s-a apreciat la 1 (4,35%) copil din lotul-martor vs 2 (1,39%) asemenea cazuri în grupul celor cu PVM şi TFC, diferenţa statistică fiind nesemnificativă (p>0,05).

Caracteristica de ansamblu a reactivităţii vegetative la copii cu PVM şi TFC prezentată în confruntare cu starea tonusului vegetativ iniţial este prezentată în *Figura 3*.

Analiza reactivităţii vegetative reflectă predominarea hipersimpaticotoniei - 66 (45,83%) copii cu PVM şi TFC din sublotul II la 15 (75,0%) copii şi în proporţii egale în sublotul I în 28 (41,18%) cazuri şi sublotul III la 23 (41,07%) copii (p<0,05).

Reactivitatea vegetativă normală a fost determinată în 44 (30,56%) cazuri cu predominarea în sublotul III la 24 (42,86%) copii şi reactivitatea vegetativă asimpaticotonică determinată la 32 (22,22%) copii cu PVM şi TFC examinaţi cu prevalenţă în sublotul I ($p<0,05$).

Aceste date arată, că pacienţii cu PVM şi TFC posedă tonusul vegetativ iniţial simpaticotonic şi reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică. Cauzele etiologice de declanşare a aritmiilor in PVM la copii sunt variate, un loc important joacă activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic cu hipercatecolaminemie cu aprecierea ulterioară a tacticii tratamentului şi prognosticului.

Concluzii:

1. Evaluarea disbalanţei vegetative la pacienţii cu PVM este importantă din motivele corelării cu tabloul clinic şi determinării tacticii tratamentului.
2. Tabloul clinic la copiii cu PVM şi tulburări funcţionale cardiace a fost determinat de prezenţa semnelor disfuncţiei vegetative, aşa ca excitabilitate, dispoziţie labilă şi anxietate.
3. Disfuncţia sistemului nervos vegetativ la copii cu PVM şi tulburări funcţionale cardiace a fost exprimată prin tonusul vegetativ iniţial simpaticotonic şi reactivitatea vegetativă hipersimpaticotonică cu asigurarea vegetativă a activităţii hipersimpaticotonice şi asimpaticotonice.

Bibliografie

1. Allen H., Gutgesell H., Clark E. *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents.* Pediatrics Book Collection – Purchase Edition 7th ed., 2008. 1680 p.
2. Gherasim L. *Progrese în cardiologie*. Bucureşti: Infomedica, 2002. 642 p.
3. Poothirikovil V. *Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine.* În: Cardiology, 2008, vol. 8, p. 1-11.
4. Reed K., Warburton D., Whitney C. *Differences in heart rate variability between Asian and Caucasian children living in the same Canadian Community.* În: Appl. Physiol. Nutr. Metab, 2006, vol. 31, p. 1-6.
5. Вейн А.М. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение.* Москва: МИА, 1998. 749 с.
6. Зарубина Н., Спивак Е. *Особенности синдрома вегетативной дисфункции у детей раннего возраста при адаптации к дошкольному учреждению.* În: Союз опыта и молодости в науке и практике здравоохранения. Тверь, 2009, с. 59-63.
7. Неудахин Е., Кушнир С. *Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков.* În: Медицинская газета. 2006, nr. 73, с. 8-9.
8. Плескачевская Т. *Ранняя диагностика и дифференцированная коррекция вегетативной дисфункции у детей с идиопатическим пролапсом митрального клапана.* Диссертация канд. мед. наук. Смоленск, 2000. 125 с.

TULBURAREA METABOLISMULUI SEROTONINEI CA SUBSTRAT BIOLOGIC AL DEPRESIEI ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

Inna Vengher – dr. în şt. med., conf. cercet., Vlada-Tatiana Dumbrava – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Om Emerit, Iulianna Lupaşco – dr. în şt. med., conf. cercet., Elena Berezovscaia, Elena Chirvas, Gheorghe Harea, Natalia Taran – dr. în şt. med., Tatiana Ghelimici, Anatol Gribiniuc,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Laboratorul de Gastroenterologie
email: inna.vengher@gmail.com, tel. 069 053013

Rezumat

Ficatul participă în metabolismul serotoninei, care este un neurotransmiţător responsabil de statutul emoţional. Scopul studiului a fost aprecierea la bolnavii cu hepatite cronice virale a nivelului de serotonină şi triptofan (precursorul serotoninei) în sânge şi a excreţiei urinare de acid 5-oxiindolacetic (metabolitul serotoninei) în funcţie de prezenţa şi de gradul depresiei şi de expresivitatea sindromului citolitic. Au fost examinaţi 147 pacienţi cu hepatite cronice virale şi 29 persoane practic sănătoase (lotul-martor). Depresia a fost apreciată cu ajutorul testului Hamilton-21. Rezultatele au arătat valori de serotonină, triptofan şi acid 5-oxiindolacetic mai scăzute în hepatitele virale versus persoanele sănătoase, din contul pacienţilor depresivi. Cele mai scăzute valori s-au determinat la pacienţii cu depresie moderată-severă. În hepatitele cronice virale cu activitate minimală a procesului hepatic concentraţiile de serotonină şi triptofan au fost mai favorabile decât în prezenţa proceselor hepatice cu activitate citolitică înaltă. **Concluzie.** Scăderea parametrilor metabolismului serotoninei,

apreciată la pacienţii cu hepatite cronice virale, reflectă simptomatologia depresivă a acestor bolnavi. Este sugestivă implicarea nemijlocită a disfuncţiei hepatice în perturbarea mecanismelor biologice de reglare a statutului emoţional.

Cuvinte-cheie: hepatite cronice virale, serotonină, triptofan, depresie, monoaminooxidaza

Summary. Disturbances of serotonin metabolism as a biological substrate of depression in chronic viral hepatitis

The liver is involved in the metabolism of serotonin due to a variety of enzyme systems. Serotonin is an important neurotransmitter responsible for the emotions. The aim of the study was to investigate in patients with chronic viral hepatitis (CVH) blood levels of serotonin and its precursor tryptophan, as well as the daily urinary excretion of its metabolite 5-oxyindolacetic acid (5-OIA), to identify possible links to liver process and the availability and degree of depression. The study involved 147 patients with chronic viral hepatitis and 29 healthy individuals. The presence and degree of depression was determined using Hamilton-21 test. The results showed a decrease, compared with the control group, of serotonin, tryptophan, and 5-OIA in patients with CVH due to depressed patients. The decline in these indicators was the most significant in the moderate to severe depression. In patients with minimal hepatic cytolytic activity of the process, the values of serotonin and tryptophan were somewhat more favorable in comparison with the group of patients with severe cytolysis. **Conclusion.** The decline in the exchange of serotonin, identified during the CVH reflects the depressive symptoms of these patients. We do not exclude the dependence of the serotonin and tryptophan depletion to the liver pathology.

Key words: chronic viral hepatitis, serotonin, tryptophan, depression, monoamine oxidase

Резюме. Нарушения обмена серотонина как биологический субстрат депрессии при хронических вирусных гепатитах

Печень участвует в обмене серотонина благодаря множеству ферментных систем. Серотонин является важным нейротрансмиттером, отвечающим за эмоциональный статус человека. Целью исследования было изучить у больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) содержание в крови серотонина и его предшественника триптофана, а также суточное выделение с мочой его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИК), выявить возможные связи с активностью печеночного процесса и с наличием и степенью депрессии. Обследовано 147 больных ХВГ и 29 практически здоровых лиц. Наличие и степень депрессии определяли с помощью теста Гамильтона-21. Результаты выявили снижение, по сравнению с контрольной группой средних показателей серотонина, триптофана и 5-ОИК у больных с ХВГ за счет пациентов с депрессией. Снижение данных показателей было наиболее значимо при умеренной и выраженной депрессии. У больных с минимальной цитолитической активностью печеночного процесса значения серотонина и триптофана несколько благоприятнее по сравнению с группой больных с выраженным цитолизом. **Вывод.** Снижение показателей обмена серотонина, выявленное при ХВГ, отражает депрессивную симптоматику данных больных. Не исключается зависимость снижения серотонина и триптофана в крови от патологического процесса в печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, серотонин, триптофан, депрессия, моноаминооксидаза

Introducere. Hepatitele cronice virale reprezintă o problemă medico-socială pentru ţara noastră, atât din considerentele răspândirii largi, cât şi din cauza că această maladie cronică, cu potenţial evolutiv până la ciroza hepatică afectează, în mare măsură, populaţia tânără la vârsta aptă de muncă. Un alt aspect al problemei este condiţionat de posibilităţile de tratament radical limitate. Conştientizarea acestui fapt de către pacient serveşte drept factor psihogen care afectează starea emoţională şi contribuie la apariţia depresiei [1]. Prin numeroase studii a fost demonstrată comorbiditatea înaltă a hepatitelor cronice virale cu depresia [2-4]. De asemenea, a fost dovedit că scăderea calităţii vieţii bolnavilor nu depinde de activitatea citolitică a procesului hepatic sau de faza infecţiei virale, dar depinde de prezenţa şi de gradul depresiei [4-6].

În literatura de specialitate este pe larg discutată problema cauzei depresiei în hepatitele cronice virale. Rolul factorilor psihogeni a fost demonstrat [2-6]. Se studiază posibilitatea acţiunii directe neurotrope a virusurilor hepatice (în special, VHC) [7]. Pe de altă parte, se cunoaşte că substratul neurochimic al emoţiilor este reprezentat de sistemul serotoninergic de neurotransmisie. Există numeroase dovezi despre influenţa sistemului imun (citokinele) asupra activităţii serotoninergice [8-10]. Astfel, putem presupune existenţa tulburărilor metabolismului serotoninei la pacienţii cu hepatite cronice, care pot servi în calitate de substrat biologic al depresiei, care se realizează concomitent cu factorii psihogeni şi influenţează calitatea vieţii pacienţilor.

Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeneza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studierea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibil doar în condiţii de experiment pe animale de laborator [11]. În studiile clinice poate fi apreciat nivelul serotoninei, a precursorilor şi metaboliţilor ei

în lichidele biologice (LCR, sânge, urină) [11, 12]. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite. Aceste elemente figurate ale sângelui periferic au fost propuse ca model extracerebral al porţiunii presinaptice serotoninergice din creier, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăţi comune cu cea din SNC [13]. Receptorii 2A serotoninici din trombocite pot servi markeri ai depresiei şi pentru predicţia comportamentului suicidal [13]. În literatură sunt studii unde se arată reducerea nivelului de serotonină în trombocitele pacienţilor depresivi [14, 15], dar concentraţia scăzută de serotonină poate fi apreciată şi în sângele integral [16].

Scopul studiului. Aprecierea nivelului de serotonină şi triptofan (precursorul serotoninei) în sânge, a produsului final de metabolizare (acidului 5-oxiindolacetic) în urină la pacienţii cu hepatite cronice virale în funcţie de prezenţa şi de gradul depresiei şi de expresivitatea sindromului citolitic.

Material şi metode

Au fost examinaţi 147 pacienţi cu hepatite cronice virale: HCVB (35), HCVC (42), HCVB+HCVC (26), HCVB+HCVD (40), HCVB+HCVD+HCVC (4). Pentru realizarea scopurilor studiului pacienţii au fost repartizaţi în funcţie de sex: bărbaţi (83)/ femei (64); vârstă: sub 40 de ani (76)/ peste 40 de ani (71), activitatea citolitică a transaminazelor: activitate minimală (ALT sub 2 N) (64)/ moderată-maximală (ALT peste 2N) (83); prezenţa şi gradul depresiei.

Pentru aprecierea ***existenţei şi a gradului depresiei*** la pacienţii cu HC s-a utilizat testul Hamilton (HDRS-21), care include 21 itemi, ce reflectă afectivitatea persoanei şi consecinţele ei vegetosomatice, şi se evaluează ***cantitativ*** în funcţie de expresivitatea fiecărui simptom. Rezultatele se evaluează prin sumarea punctajului: suma punctelor de la 0 până la 7 mărturiseşte despre lipsa depresiei; suma punctelor de la 8 până la 16 – despre depresie uşoară, 17 – 25 puncte acumulează persoanele cu expresivitate moderată a depresiei, punctajul mai mare de 26 relevă o depresie severă. Punctajul maximal – 52 puncte.

Serotonina (5-hidroxitriptamina) a fost apreciată în sângele integru prin metoda fluorimetrică prin reacţie cu dialdehida o-ftalică. Determinarea se bazează pe capacitatea dialdehidei *o*-ftalice să formeze complexe fluorescente cu 3,5-indolii. Formarea fluoroforului se activează prin adăugarea L-cisteinei. Fluorescenţa probei se execută pe lungimile de undă: 360 nm şi 480 nm. Se consideră normală concentraţia de serotonină 44±9 mcg/l (sau 0,3 mcmol/l) [17].

Nivelul ***triptofanului*** în sânge s-a evaluat prin metoda analizei spectrale (Specord UV-vis), la lungimea de undă 254 nm, pentru care concentraţia normală a acestui aminoacid se consideră valorile cuprinse între limitele 10,4-29,18 mcM/l.

Excreţia metabolitului de bază al serotoninei, ***acidului 5-hidroxiindolacetic*** a fost apreciată prin determinarea concentraţiei lui în urina nictimerală. S-a folosit metoda fluorimetrică, bazată pe capacitatea de fluorescenţă a complexelor de 5-OIA cu dialdehida *o*-ftalică în mediu slab acid şi acid pe lungimile de undă: de excitaţie 295 nm, de emanare – 330 nm şi 550 nm. Excreţie normală nictimerală a 5-OIA se consideră 5,0±0,65 mg/24 ore (28,5 mcmol/24 ore) [17].

Toţi parametrii studiaţi la pacienţii cu HC virale au fost comparaţi cu datele din lotul-martor, constituit din 29 persoane practic sănătoase. Lotul-martor este comparabil cu lotul de pacienţi după criteriile de sex şi vârstă.

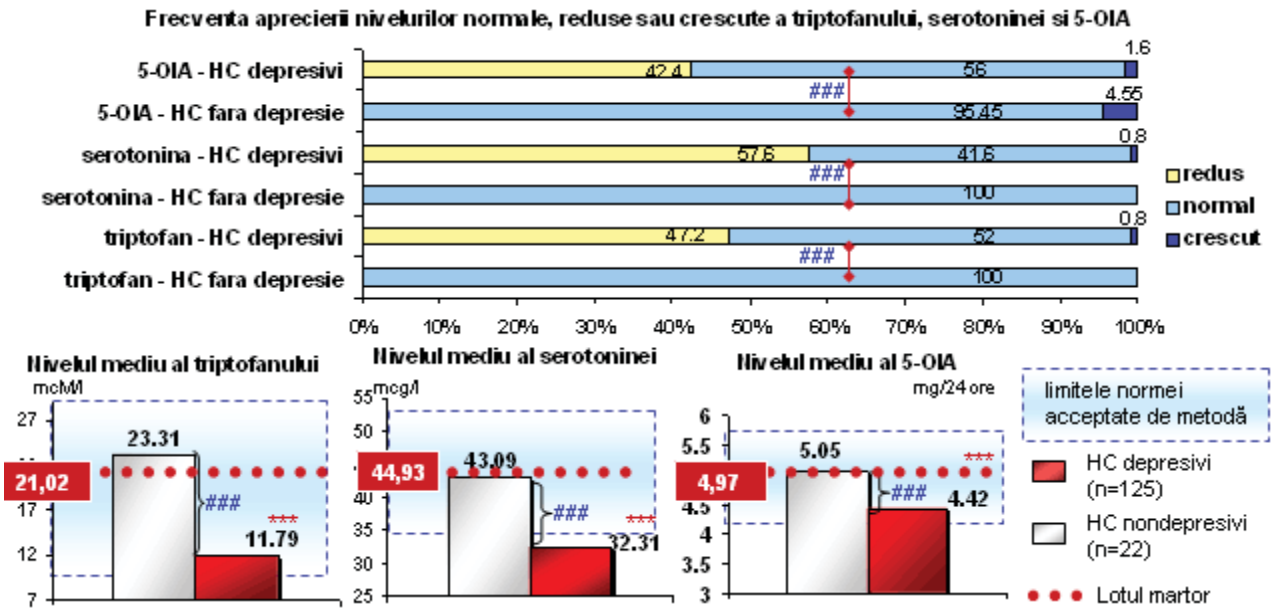
Rezultatele obţinute

Folosirea testului Hamilton a permis repartizarea pacienţilor cu HC virale în funcţie de prezenţa şi de gradul depresiei: lot D-0 – lipsa depresiei 22 pacienţi (14,97%), lot D-1 – depresie uşoară 78 (53,06%), lot D-2 – depresie grad mediu şi sever 47 (31,87%). În total, depresia de diferit grad în HC virale a fost apreciată la 125 (85,03%) bolnavi, în comparaţie lotului-martor – 13,79% (4) cazuri, $p<0,001$.

Scorul Hamilton mediu în HC virale 14,65±0,53 puncte a depăşit punctajul la persoanele sănătoase 4,72±0,43 puncte, $p<0,001$. Printre factorii ce influenţează apariţia depresiei în HC virale au fost sexul feminin (punctaj depresiv mai înalt la femei – 16,25±0,77 puncte versus bărbaţii – 13,44±0,71 puncte, $p<0,01$) şi vârsta mai mare de 40 de ani (depresie mai frecventă 92,96% (66) şi scor mai înalt la vârsta >40 de ani – 16,37±0,74 puncte versus pacienţii mai tineri – 77,63% (59), $p<0,01$ şi 13,04±0,72 puncte, $p<0,01$).

În lipsa depresiei serotonina, triptofanul şi 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul-martor, iar la pacienţii cu HC virale depresivi aceşti parametri au constituit: 32,31±0,66 mcg/l, 11,79±0,42 mcM/l şi 4,42±0,06 mcM/l fiind semnificativ mai scăzute versus pacienţii nondepresivi, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ *(Figura 1)*. Depresia uşoară s-a asociat cu indici mai favorabili (serotonina 35,02±0,69 mcg/l, triptofan 13,28±0,52 mcM/l şi 5-OIA 4,64±0,07 mg/24ore) în comparaţie cu depresia moderată-severă (27,81±1,04 mcg/l, $p<0,001$, 9,33±0,57 mcM/l, $p<0,001$ şi 4,05±0,09 mg/24ore, $p<0,001$).

Bolnavii cu hepatită cronică virală cu vârsta mai mare de 40 de ani (n=71) au avut concentraţii în mediu mai scăzute de *triptofan* – 12,00±0,56 *mcM/l*, comparativ cu pacienţii mai tineri de 40 ani (n=76) –



Notă: Cu lotul-martor: ***p<0,001. Între loturi: ### p<0,001.

Figura 1. *Indicii metabolismului serotoninei la pacienţii cu HC virale în prezenţa şi în lipsa depresiei*

14,94±0,79 *mcM/l*, p<0,01. La femeile cu HC (n=63) triptofanul a fost mai scăzut – 12,28±0,69 *mcM/l* versus bărbaţii (n=84) – 14,45±0,70 *mcM/l*, p<0,05.

Concentraţia *serotoninei*, dimpotrivă, nu s-a modificat în funcţie de vârstă şi de sex. Ponderea femeilor cu excreţie subnormală a 5-OIA a fost mai mare – 47,62% (30) decât a bărbaţilor – 27,38% (23), p<0,05. Excreţia nictimerală a acidului 5-oxiindolacetic a fost mai joasă la femei – 4,32±0,09 mg/24 ore versus bărbaţii – 4,65±0,06 mg/24 ore, p<0,01 şi la persoanele în vârsta mai mare de 40 de ani – 4,35±0,08 mg/24 ore comparativ cu cei mai tineri de 40 ani – 4,66±0,07 mg/24 ore, p<0,01.

Au fost observate unele interferenţe ale activităţii procesului hepatic cu valorile triptofanului şi ale serotoninei. Creşterea activităţii hepatocitolitice s-a soldat cu reducerea nivelului serotoninei, cauzate de scăderea concentraţiei precursorului ei în sângele bolnavilor cu HC: în lotul de pacienţi cu activitate minimală (n=64) triptofanul şi serotonina s-au apreciat în concentraţii mai mari – 14,75±0,80 mcM/l şi 35,63±0,95 mcg/l versus bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic (n=83) – 12,57±0,63 mcM/l şi 32,60±0,87 mcg/l, p<0,05 şi p<0,05, respectiv. Tendinţa de dereglare a metabolismului serotoninei în procesele hepatice active prin degradarea triptofanului pe cale alternativă (posibil kinureninică) se reflectă şi prin frecvenţa mai mare a depistării valorilor subnormale ale triptofanului şi serotoninei la pacienţii cu activitate moderată-maximală – 48,19% (40) şi 60,25% (50) versus activitatea minimală – 29,69% (19) şi 34,38% (22), p<0,05 şi p<0,001, respectiv.

Excreţia urinară nictimerală a metabolitului principal al serotoninei, acidului 5-oxiindolacetic a fost aproximativ similară în procesele hepatice active şi în cele cu activitate minimală, fără a exista diferenţe veridice şi în ponderea pacienţilor cu niveluri normale şi subnormale ale acestui parametru. Acest fapt confirmă că hepatocitoliza este însoţită şi de creşterea activităţii enzimei monoaminooxidaza (MAO), care degradează serotonina.

Discuţii

Rezultatele obţinute în studiul prezentat confirmă datele literaturii referitor la ponderea mare a depresiei la persoanele cu hepatite cronice virale [2-6]. Cu ajutorul testului Hamilton (HDRS-21) scoruri depresive au fost prezente la 85,03% din bolnavii cercetaţi. Aceste cifre, chiar depăşesc cifrele raportate de literatură: 24-70% pentru cei infectaţi HCV, cu menţiunea că rezultatele depind de particularităţile de vârstă, sex, etnice, sociale, de personalitate, dar şi de metoda diagnostică utilizată [2-4].

Studiul prezentat nu a avut ca scop studierea mecanismelor psihogene de dezvoltare a depresiei, dar s-a axat pe interpretarea substratului biologic al depresiei – parametrilor ce caracterizează metabolismul serotoninei. Este cunoscut faptul că tulburările metabolismului serotoninei şi, mai ales, ale neurotransmiterii în sinapsele serotoninergice se asociază cu un statut afectiv depresiv [10, 12, 14]. Noi am încercat să explicăm insuficienţa sistemului serotoninic în hepatitele cronice virale prin afectarea metabolismului biochimic al serotoninei, cauzat de patologia ficatului. La nivelul ficatului sunt localizate diverse sisteme enzimatice, inclusiv cele care participă la redirecţionarea metabolizării triptofanului pe cale alternativă

kinureninică (ca rezultat scade producţia de serotonină) [18].

Acest fenomen s-a observat şi în studiul nostru, deoarece valorile medii de serotonină în lotul de pacienţi cu hepatite cronice virale au fost mai scăzute comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor. Influenţa procesului hepatic asupra acestui fenomen poate fi sugerată de următoarele rezultate: valorile de serotonină şi triptofan au fost mai scăzute ($p<0,05$ şi $p<0,05$) în cazul pacienţilor cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic versus lotul de pacienţi cu activitate minimală.

De asemenea, la nivelul ficatului sunt localizate şi enzimele care participă la degradarea serotoninei până la acidul 5-oxiindolacetic (5-OIA) – sistemul monoaminoozidazic (MAO) [11, 12]. La pacienţii cu hepatite cronice virale din studiul prezent, valorile 5-OIA în urina nictimerală nu s-au deosebit semnificativ în funcţie de activitatea procesului hepatic, confirmând ipoteza creşterii activităţii sistemului MAO odată cu creşterea activităţii citolitice în ficat.

Cea mai evidentă este legătura între scăderea parametrilor metabolismului serotoninei în funcţie de prezenţa şi de gradul depresiei la pacienţii cu hepatite cronice virale, fapt ce confirmă rolul patogenetic al insuficienţei de triptofan şi serotonină în apariţia depresiilor [16, 19]. În studiul nostru valorile triptofanului, serotoninei şi 5-OIA s-au determinat cu valori mai scăzute la pacienţii cu hepatite cronice depresivi versus cei nondepresivi ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), fiind mai favorabili în depresia uşoară versus depresia moderată-severă ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Rezumând cele expuse anterior, menţionăm, că în sângele pacienţilor cu HC virale concentraţia serotoninei şi a triptofanului, precum şi excreţia urinară nictimerală a acidului 5-oxiindolacetic sunt mai joase decât la persoanele din lotul-martor, chiar dacă în mediu, acestea se înscriu în limitele normei acceptate de metodă. Mai predispuse pentru scăderea concentraţiei de triptofani şi 5-OIA sunt femeile şi persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani. Concentraţia triptofanului şi a serotoninei sunt mai joase în procesele hepatice active. La pacienţii cu HC virale cu depresie scade concentraţia în sânge a serotoninei şi a precursorului ei, triptofanului, iar în urină a metabolitului ei, acidului 5-oxiindolacetic. Această scădere este mai importantă la persoanele cu depresie moderată-severă.

Concluzie: S-au determinat valori de triptofan şi serotonină în sânge şi a acidului 5-oxiindolacetic în urină mai scăzute la pacienţii cu hepatite cronice virale comparativ cu persoanele sănătoase. Scăderea parametrilor metabolismului serotoninei a fost asociată cu prezenţa şi cu gradul depresiei, dar a fost influenţată uşor şi de activitatea procesului hepatic, sugerând implicarea nemijlocită a disfuncţiei hepatice în perturbarea mecanismelor biologice de reglare a statutului emoţional.

Bibliografie

1. Дробижев М.Ю. *Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., 1998: 32.
2. Fontana R.J., Hussain K.B., Schwartz S.M., Moyer C.A., Su G.L., Lok A.S. *Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy*. J Hepatol. 2002;36:401-407.
3. Kraus M.R., Schäfer A., Csef H., Scheurlen M., Faller H. *Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C*. Psychosomatics. 2000;41:377-384.
4. Cutler N. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. posted at January 19, 2009 http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
5. Gallegos-Orozoco J.F., Fuentes A.P., Gerardo A., et al. *Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C*. Arh Med Res, 2003, 34(2): 124-9.
6. Pojoga C., Dumitrascu D.L., Pascu O., et al. *Imparied health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis befor antiviral therapy*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004; 16(1): 27-31.
7. Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:333-338.
8. Corcos M., Guilband O., Hjalmarsson L., et al. *Cytokines and depression: an analogic approach*. Biomed Pharmacother, 2002; 56: 105-110.
9. Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. Int J Neuropsychopharmacol, 2002; 5(4): 375-88.
10. Weissenborn K., Ennen J.C., Bokemeyer M., et al. *Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment.* Gut. 2006;55:1624-1630.
11. Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. – Москва, 1966: 179.
12. Berger M., Gray J.A., Roth B.L., Gray R. *The expanded biology of serotonin*. Annu. Rev. Med. 2009, 60: 355–66.
13. Pandey G.N., Pandey S.C., Dwivedy Y. et al. *Platelet serotonin 2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior*. Am J Psychiatry, 1997; 152(6): 850-855.
14. Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis*. Nutrients. 2016 20;8(1).
15. Белоус А.Р., Раммамурти С., Блэкли Р.Д. и др. *Состояние белка-переносчика серотонина в тромбоцитах больных соматоформными заболе-*

ваниями. Журнал Неврологии и Психиатрии, 1999; 11: 32-35.

16. Cleare A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression*. Depres Anxyety, 1997; 5(2): 108-111.

17. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике, том 2.* – Минск, 2002: 426-439.

18. Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in serum by HPLC with UV and fluorescence detection*. Biomed Chromatogr. 2004 Dec;18(10):872-4.

19. Russo S., Kema I..P, Fokkema R., et al. *Tryptophan as a Link between Psychopathology and Somatic States*. Psychosomatic Medicine, 2003; 65: 665-671.

STRESUL OXIDATIV ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Rodica Bugai – asist. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu" Disciplina de Medicină Internă,
Departamentul de Medicină Internă

Rezumat

Stresul oxidativ (SO) este o verigă patogencă importantă pentru fiinţa umană. În ultimii ani o atenţie deosebită se acordă SO, dată fiind atât larga sa incidenţă, cât şi efectele dramatice produse asupra organismelor vii, iar pancreatita cronică (PC) este considerată o entitate care aparţine bolilor produse de SO. Studiului au fost supuşi 100 de pacienţi cu PC şi 100 de persoane sănătoase (grupul de control-GC), la care au fost studiaţi parametrii SO. Rezultatele au relevat o diferenţă statistic semnificativă ($p < 0.001$) între pacienţii cu PC şi GC, exprimată prin creşterea indicilor peroxidării lipidice (POL) şi scăderea activităţii sistemului antioxidant (SAO) la nivelul tuturor parametrilor SO; modificări mai semnificative au fost contestate la pacienţii cu PC pseudotumorală.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, stres oxidativ

Summary. Oxidative stress in chronic pancreatitis

The oxidative stress (OS) is an important pathogenetic link of the human being. In the last years OS has been given special attention due to its large incidence, as well as its dramatic effects on living organisms, the CP being considered an entity which is part of the diseases caused by OS. A survey of 100 patients with chronic pancreatitis (CP), and 100 healthy individuals (control group- CG) revealed a statistically significant difference ($p < 0.001$) between patients with CP and CG. It is expressed by high levels of lipid peroxidation (LPO) and reduced activity of antioxidant system (AOS) in all parameters. The most significant changes in the averages of LPO and AOS were seen in the patients with pseudotumoral pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, oxidative stress

Резюме. Оксидативный стресс при хроническом панкреатите

Оксидативный стресс (ОС), является важным патогенетическим звеном человеческого существа. В последние годы особенное внимание уделяется ОС, из-за его широкого распространения и трагического воздействия на живые организмы, а хронический панкреатит является одним из заболеваний вызванных ОС. В результате обследования 100 больных с хроническим панкреатитом (ХП) и 100 здоровых лиц (контрольная группа- КГ) было обнаруженно статистически значимое различие ($p < 0{,}001$) между пациентами с ХП и КГ, выраженной высокими показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением активности антиоксидантной системы (АОС) по всех параметрам. Наиболее значимые изменения в средних показателях ПОЛ и АОС были замечены у пациентов с псевдотуморальным панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, оксидативный стресс

Introducere: Termenul de „stres oxidativ" a fost introdus de Sies în 1985 [10] şi desemnează totalitatea leziunilor oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului, reprezintă dezechilibrul dintre prooxidanţi şi oxidanţi, în favoarea primilor, ca urmare a acţiunii exagerate a agresorului" sau/şi reducerii capacităţii de luptă a „apărătorului" [5]. Agenţii responsabili de producerea SO sunt speciile reactive ale oxigenului (SRO), care se pot grupa în: a) specii radical (superoxid, hidroxil, radicalul hidroxil, radicalul peroxil, oxidul nitric, alcoxil, hidroperoxil), b) specii neradical (peroxid, acid hipocloros, oxigenul singlet, ozonul, dioxigenul, peroxinitrit) [5,6]. În 1990 Basso şi colab. au emis ipoteza hiperproducţiei SRO în PC. Formându-se în organism în exces, SRO declanşează reacţii patologice, exprimate prin [13]: lezarea ADN,

ce interesează timina, citozina, adenina, guanina, dezoxiriboza, ca rezultat apar injurii celulare şi mutaţii; inhibiţia activităţii nucleotid-coenzimei, modificări în starea redox a NADPH; perturbarea enzimelor tiol-dependente; modificarea activităţii enzimelor şi metabolismului lipidic; modificări ale glicoproteinelor (depolarizarea acidului hialuronic); modificări ale proteinelor: creşterea turnoverului, creşterea hidrofobicităţii, creşterea sensibilităţii la proteoliză, cross-lincajul şi agregarea, fragmentarea; peroxidarea lipidelor, modificări în structura şi funcţiile membranelor; alterarea proteinelor membranare şi tulburări de transport prin membrană.

Antioxidanţii sunt substanţe care au rolul de a menţine un nivel constant şi redus de radicali liberi în organism. Conform ipotezei SO în PC are loc blocarea metabolismului în celula acinară, fuzionarea granulelor zimogene şi a lizosomilor şi activarea intracelulară a enzimelor, se produce oxidarea lipidică a membranelor celulare, degenerarea mastocitelor, activarea trombocitelor, a celulelor proinflamatorii şi sistemului complementar, creşterea activităţii citocromului P450, se modifică căile de semnalizare intracelulară [9].

Alcoolul, fiind unul din factorii de risc major în dezvoltarea PC induce SO prin metabolizarea sa pe cale oxidativă şi non-oxidativă, generând acetilaldehida şi, respectiv, esterii graşi ai acidului etilic (FAEE·s). Acetaldehida provoacă afectare tisulară prin genotoxicitate, imunotoxicitate. Metabolizarea alcoolului în ficat cu ajutorul citocromului P450 2 E1 generează cu formarea de radicali liberi de oxigen, care pot iniţia afectarea tisulară a pancreasului prin activarea factorului nuclear kappa ß (NF-Kß) şi creşterea nivelului de citochine proinflamatorii, activarea trombocitelor şi sistemului complementar, activarea intracelulară a enzimelor. Există studii, care demonstrează că citocromul P450 2 E1 este de asemenea prezent şi în pancreas şi poate fi indus de consumul cronic de alcool. Consumul acut de alcool creşte nivelul de compuşi formaţi în rezultatul reacţiei radicalilor liberi cu componentele membranare - produsele peroxidării lipidice [3]. S-a demonstrat că radicalul peroxil $RO_2^{\cdot}$ poate inactiva alcool-dehidrogenaza (Kittidje şi Willson, 1984) sau antiproteinaza umană (Aruoma OI, 1994). În PC indusă de alcool se pot produce SRO şi în rezultatul activării leucocitelor polimorfonucleare sau a fenomenului de ischemie/perfuzie. În această situaţie, ca antioxidanţi intervin glutation-peroxidaza seleniu-dependentă, care cuplează ionii metalici, şi compuşii neenzimatici (Vit. E, C, β-carotenul, bilirubina, acidul uric, cisteina şi, gluttionul redus). Seleniul plasmatic, în această situaţie, este redus ca rezultat al SO provocat de alcool. Braganza ş.c., în 1993 au sugerat că SO în PC, produs la nivelul celulelor acinare se soldează cu hipersecreţia de lactoferină şi mucină, în rezultat se formează dopuri de proteine, care servesc ca ,,nuclee'' pentru calcifierile intraductale.

Fumul de tutun este un aerosol extrem de complex, format din câteva mii de produse chimice distribuite între particulele gazoase şi solide; substanţe organice, ce includ hidrocarburi saturate şi nesaturate, alcooli, aldehide, cetoni, acizi carboxilici, eteri, fenoli, nitriţi, terpenoizi şi alcaloizi (Baker 1999, Dube şi Gree. 1982, Hoffmann ş. a. 2001). Componentele fumului de ţigară cresc sarcina oxigenului, micşorează protecţia antioxidantă sau rezultă în generarea de specii reactive de oxigen (SRO) şi specii reactive de nitrogen [11,12].

SO în patogeneza PC este de origine multifactorială şi necesită studiere, în vederea minimalizării efectului nociv şi al tratamentului [7].

Material şi metode: S-au studiat 100 de pacienţi cu PC, inclusiv: PC doloră cu recidive - 41, PC pseudotumoroasă - 21, PC latentă-38, b/f-55/45, vârsta medie - 47,02±0,93 ani (19-59 ani), iar 100 persoane practic sănătoase au constituit grupul de control (GC), b/f-56/44, vârsta medie-23,23±0,49 ani (19-39 ani). Diagnosticul de PC a fost stabilit conform criteriilor clinico-paraclinice specifice, activitatea sistemelor de peroxidare lipidică (POL) şi antioxidant (SAO) a fost apreciată prin determinarea nivelului dienelor conjugate, trienelor conjugate, bazelor Shiff în fazele hexanică şi izopropanolică, dialdehidei malonice (DAM) şi, respectiv, a activităţii antioxidante totale (AAT) în fazele hexanică şi izopropanolică, Superoxiddismutazei (SOD), Catalazei, Glutationreductazei (GR), determinate în Laboratorul de Biochimie al USMF ,,Nicolae Testemiţanu", ca specimen fiind folosit sângele venos.

Rezultate şi discuţii: Evaluarea indicilor POL şi a activităţii SAO *(Tab. 1,2)* a relevat modificări statistic semnificative ($p<0,001$) la pacienţii cu PC comparativ cu GC la toţi parametrii.

Toţi indicii POL *(Tab. 1)* s-au dovedit a fi crescuţi, statistic semnificativ ($p<0.001$), la pacienţii cu PC *vs* GC: dienele conjugate faza hexanică- de 1,35 ori (15,54±0,29 *vs* 11,44±0,09 uc/ml), trienele conjugate faza hexanică- de 1,60 ori (5,81±0,24 *vs* 3,63±0,24 uc/ml), bazele Shiff faza hexanică- de 2,54 ori (3,20±0,27 *vs* 1,26±0,05 uc/ml), dienele conjugate faza izopropanolică- de 1,22 ori (13,76±0,18 vs 11,29±0,08 uc/ml), trienele conjugate faza izopropanolică - de 1,29 ori (7,53±0,21 *vs* 5,84±0,05 uc/ml), bazele Shiff faza izopropanolică - de 1,85 ori (2,04±0,19 *vs* 1,10±0,03 uc/ml), DAM- de 1,28 ori (21,36±0,61 *vs* 16,75±0,24 uc/ml). Se observă o creş-

Tabelul 1

Indicii POL la pacienţii cu pancreatită cronică vs grupul de control

Indicele evaluat	Grupul de control		Pacienţi cu PC		p
	Nr.	M±m	Nr.	M±m	
HPL-timp.hexan (diene conjugate), uc/ml	100	11.44±0.09	100	15.54±0.29	<0.001
HPl-inter.hexan (triene conjugate), uc/ml	100	3.63±0.08	100	5.81±0.24	<0.001
HPL-tardivi hexan (baze Shiff), uc/ml	100	1.26±0.05	100	3.20±0.27	<0.001
HPL-timp.izopr., (diene conjugate), uc/ml	100	11.29±0.08	100	13.76±0.18	<0.001
HPL-inter.izopr, (triene conjugate), uc/ml	100	5.84 ±0.05	100	7.53±0.21	<0.001
HPL-tardivi izopr. (baze Shiff), uc/ml	100	1.10±0.03	100	2.04±0.19	<0.001

Tabelul 2

Indicii SAO la pacienţii cu pancreatită cronică vs grupul de control

Indicele evaluat	Grupul de control		Pacienţi cu PC		p
	Nr.	M±m	Nr.	M±m	
DAM, µM/s.l	100	16.75±0.24	100	21.36±0.61	<0.001
AAT-hexan., mMDPPH/s.l	100	10.81±0.19	100	7.38±0.20	<0.001
AAT-izopr., mMDPPH/s.l	100	11.17±0.23	100	6.77±0.23	<0.001
SOD, u/c	100	1474.35±18.67	100	1257.17±18.28	<0.001
Catalaza, µM/s.l	100	13.73±0.38	100	8.88±0.32	<0.001
GR, µM/s.l	100	6.52±0.10	100	4.15±0.08	<0.001

tere preponderentă a dienelor, trienelor conjugate, bazelor Shiff în faza hexanică.

Evaluarea SAO *(Tab. 2.)* a demonstrat parametri scăzuţi la pacienţii cu PC *vs* GC: AAT faza hexanică - de 1,46 ori (7,38±0,20 *vs* 10,81±0,19 mMDPPH/s.l), AAT faza izopropanolică - de 1,65 ori (6,77±0,23 *vs* 11,17±0,23 mMDPPH/s.l), SOD- de 1,17 ori (1257,17±18,28 *vs* 1474,35±18,67 u/c), Catalaza- de 1,54 ori (8,88±0,32 *vs* 13,73±0,38 µM/s.l), GR- de 1,57 ori (4,15±0,08 *vs* 6,52±0,10 µM/s.l).

Analiza valorilor medii ale indicilor POL şi a activităţii SAO la pacienţii cu diferite forme clinice de PC a evidenţiat modificări mai semnificative la pacienţii cu PCPsT. Valori medii crescute ale indicilor POL *(Tab. 3)*: dienele conjugate faza hexanică- de 1,21 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,001 şi de 1,11 ori *vs* PCR, p<0,001 (17,39±0,49 *vs* 14,34±0,49 *şi* 15,70±0,41 uc/ml), PCR/PCL - p <0,05 ; trienele conjugate faza hexanică - de 1,31 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,01 şi de 1,009 ori *vs* PCR, p>0,05 (6,42±0,47 *vs* 4,89±0,21 şi 6,36±0,47 uc/ml), PCR/PCL-p<0,01; dienele conjugate faza izopropanolică- de 1,12 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,01 şi de 1,10 ori *vs* PCR, p<0,01, (14,95±0,38 *vs* 13,36±0,24 şi 13,57±0,30 uc/ml), PCR/PCL –p >0,05; trienele conjugate faza izopropanolică - de 1,25 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,05 şi de 1,10 ori *vs* PCR, p>0,05, (8,53±0,67 *vs* 6,80±0,18 şi 7,70±0,33 uc/ml), PCR/PCL –p <0,05. Nivelul bazelor Shiff faza izopropanolică a fost mai crescut în PCR– de 1,49 ori *vs* PCL, p>0,05 şi de 1,16 *vs* PCPsT, p>0,05, (2,42±0,44 *vs* 1,62±0,06 şi 2,09±0,19 uc/ml), PCL/PCPsT- p <0,05.

În cele 3 grupuri de pacienţi cu PC nu s-a observat o diferenţă statistic semnificativă la nivelul DAM: PCPsT *vs* PCL vs PCR - 24,58±2,25 *vs* 20,72±0,59 *vs* 20,31±0,69 µM/s.l şi a bazelor Shiff faza hexanică: PCR *vs* PCPsT şi PCL - 3,68±0,55 *vs* 3,54±0,54 şi 2,49±0,25 uc/ml, p >0,05.

Activitatea SAO, ca şi indicii POL, a fost mai mult modificată la pacienţii cu PCPsT *(Tab. 4)*. Indicii activităţii SAO scăzuţi: Catalaza- de 1,33 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,01 şi de 1,19 ori *vs* PCR, p<0,05 (7,40±0,47 *vs* 9,82±0,62 vs 8,77±0,42 uc/ml), PCR/PCL- p >0,05; GR- de 1,19 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,01 şi de 1,14 ori vs PCR, p<0,05 (17,39±0,49 *vs* 14,34±0,49 vs 15,70±0,41 uc/ml), PCR/PCL- p >0,05; SOD - de 1,10 ori în PCPsT *vs* PCL, p<0,01 şi de 1,06 ori *vs* PCR, p>0,05 (1181,27±29,40 *vs* 1302,73±25,92 şi 1253,81±33,13 u/c), PCR/PCL- p > 0,05. Valorile AAT nu s-au deosebit statistic semnificativ între gupele de pacienţi cu diferite forme clinice de PC: AAT fază hexanică mai diminuată la pacienţii cu PCPsT- de 1,08 ori *vs* PCR şi de 1,009 ori *vs* PCL (7,10±0,50 *vs* 7,70±0,26 şi 7,17±0,34 mMDPPH/s.); AAT fază izopropanolică mai scăzută la pacienţii cu PCR- de 1,09 ori *vs* PCL şi de 1,03 ori *vs* PCPsT (6,51±0,31 *vs* 7,09±0,46 şi 6,71±0,34 mMDPPH/s.).

Deoarece majoritatea pacienţilor incluşi în studiu au remarcat prezenţa multor factori de risc ambientali, SO poate fi în mare parte de origine exogenă şi disbalanţa sistemului de POL şi a SAO la pacienţii cu PC ar putea fi explicat prin SO prelungit, datorat consumului cronic de alcool, subnutriţie, maldigestie, malabsorbţie de Vit E, C, deficit de seleniu prin

Tabelul 3

Indicii POL la pacienţii cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	Pacienţi cu PCR (1) nr.=41	Pacienţi cu PCL(2) nr.=38	Pacienţi cu PCPsT(3) nr.=21
	M±m	M±m	M±m
HPL-timp. hexan (diene conjugate), uc/ml	15,70±0,41	14,34±0,49	17,39±0,49
	$p_{1,2} < 0,05$	$p_{1,3} < 0,01$	$p_{2,3} < 0,001$
HPl-inter.hexan (triene conjugate), uc/ml	6,36±0,47	4,89±0,21	6,42±0,47
	$p_{1,2} < 0,01$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$
HPL-tardivi hexan. (baze Shiff), uc/ml	3,68±0,55	2,49±0,25	3,54±0,54
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
HPL-timp. izopr, (diene conjugate) uc/ml	13,57±0,30	13,36±0,24	14,95±0,38
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} < 0,01$	$p_{2,3} < 0,01$
HPL-inter. izopr. (triene conjugate), uc/ml	7,70±0,33	6,80±0,18	8,53±0,67
	$p_{1,2} < 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$
HPL-tardivi izopr. (baze Shiff), uc/ml	2,42±0,44	1,62±0,06	2,09±0,19
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,05$
DAM, µM/s.l	20,31±0,69	20,72±0,59	24,58±2,25
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$

Legendă: $p_{1,2}$- diferenţe statistice între pacienţii cu PCR şi PCL
$p_{1,3}$- diferenţe statistice între pacienţii cu PCR şi PCPsT
$p_{2,3}$- diferenţe statistice între pacienţii cu PCL şi PCPsT

Tabelul 4

Indicii SAO la pacienţii cu diferite forme clinice de PC

Indicele evaluat	Pacienţi cu PCR (1) nr.=41	Pacienţi cu PCL(2) nr. =38	Pacienţi cu PCPsT(3) nr.=21
	M±m	M±m	M±m
AAT-hexan, mMDPPH/s.l	7,70±0,26	7,17±0,34	7,10±0,50
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
AAT-izopr. mMDPPH/s.l	6,51±0,31	7,09±0,46	6,71±0,34
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} > 0,05$
SOD, u/c	1253,81±33,13	1302,73±25,92	1181,27±29,40
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} > 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$
Catalaza, µM/s.l	8,77±0,42	9,82±0,62	7,40±0,47
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$
GR, µM/s.l	4,19±0,14	4,37±0,09	3,67±0,20
	$p_{1,2} > 0,05$	$p_{1,3} < 0,05$	$p_{2,3} < 0,01$

Legendă: $p_{1,2}$- diferenţe statistice între pacienţii cu PCR şi PCL
$p_{1,3}$- diferenţe statistice între pacienţii cu PCR şi PCPsT
$p_{2,3}$- diferenţe statistice între pacienţii cu PCL şi PCPsT

necesităţi crescute, datorate consumului de etanol (Van Gossum s.c.1996), factorilor nocivi din fumul de ţigară ş.a. PC pseudotumorală, fiind caracterizată print-o clinică şi complicaţii mai severe, inclusiv şi intervenţii chirurgicale, explică parametrii SO mai exprimaţi comparativ cu alte forme de PC. Dar interacţiunea diferitor factori exogeni şi endogeni în declanşarea şi susţinerea SO în PC necesită o studiere mai amplă.

Concluzii:

1. Rezultatele studiului au demonstrat o diferenţă stastistic semnificativă ($p<0.001$) între pacienţii cu PC şi GC, exprimată prin creşterea valorilor indicilor POL şi scăderea activităţii SAO la nivelul tuturor parametrilor.

2. Modificări mai semnificative ale valorilor medii ale indicilor POL şi a activităţii SAO s-au evidenţiat la pacienţii cu PCPsT, fiind exprimate prin valori

crescute ale indicilor POL (dienele conjugate faza hexanică şi izopropanolică, trienele conjugate faza hexanică şi izopropanolică) şi scăderea activităţii SAO (Catalaza, GR, SOD).

Bibliografie

1. Altomare E. et al. *Acute ethanol administration induces oxidative changes in rat pancreatic tissue.* Gut 38: 1996, p. 742-746.

2.Aruoma O.I. *Free radicals and antioxidant strategies in sports*. J NutrBiochem,1994,p.5370-379.

3. Bast A., Haenen GRMM, Doelman CJA. *Oxidants and antioxidants: state of the art.* Am. J.Med. 1991; 91 (suppl.30), p. 29-135.

4. Basso D., Panozzo M.P., Fabris C., del Favero G., Meggiato T., P. Fogar, Meani A., Faggian D., Plebani M., Burlina A. *Oxygen derived free radicals in patients with chronic pancreatic and other digestive diseases*. J Clin Pathol. 1990; May, 43(5), p. 403–405.

5. Dejica D. *Stresul oxidativ în bolile interne.* Bucureşti, 2000; 500 p.

6. *Exploring Oxidative stress and Nitrosative Stress with Oxishesearch*. http://www.oxisresearch.com/oxidative_stress-complete.

7. Garg P.K. *Antioxidants for Chronic Pancreatitis: Reasons for Disappointing Re-sults Despite Sound Principle.s* Gastroenterology, 2013, vol 144(3)3, p. e19-e20.

8. Hacket T., Werner J. *Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence. Antioxidants & Redox Signaling.* 2011;15(10), p. 2767-77.

9. Monfared SSMS, Vahidi ah, Abdolghaffari A.H., Shekoufeh Nikfar, Abdollahi M. *Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERSP pancreatitis: A sistemic review*. World J Gastroenterol, 2009, sept.28: 15 (36), p. 4481-4490.

10. Sies H. *Oxidative stress.* London, Academic Press.1985. p1.

11.Sliwińska-Mossoń M., Milnerowicz H., Jabłonowska M., et. al.*The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis*. Pancreatology. 2012 Jul-Aug;12(4), p.295-304.

12. Srinivasan P., Subramanian V.S., Said H.M. *Effect of the cigarette smoke component, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), on physiological and molecular parameters of thiamin uptake by pancreatic acinar cells.* PLoS One. 2013 Nov 7;8(11):e78853.

13.Tache S. *Stresul oxidativ*. În: Dejica D. Stresul oxidativ în bolile interne. 2000; p. 77-130.

AFECTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR LA DIFERITE ETAPE DE VÂRSTĂ ÎN SINDROMUL MARFAN LA COPII

Svetlana Şciuca[1,2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Rodica Selevestru[1] – dr. în şt. med., asist. univ., Cristina Burlac-Pasat[1] – rezident, Olesea Nalbuş[1] – rezident, Natalia Bivol[1] – rezident, Aliona Cotoman[2] – pneumolog pediatru,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie,
[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului

Rezumat

În articol sunt prezentate cazuri de sindrom Marfan la diferite etape de vârstă: 9 luni şi 8 ani, cu scop de a evidenţia modificările pulmonare specifice. Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza criteriilor Gent, care în 86% din cazuri pot confirma sau exclude sindromul Marfan. Deşi, afectarea pulmonară nu reprezintă o caracteristică de bază a patologiei date, la majoritatea pacienţilor se depistează modificări pulmonare histologice: chistice, emfizematoase, fibroase, pneumonii sau bronşiectazii în focar.

Cuvinte-cheie: sindromul Marfan, pulmoni, copil

Summary. Respiratory system damage in children of different ages with Marfan syndrome

This article presents cases with Marfan syndrome in different child ages: 9 months and 8 years, for revealing the specific pulmonary modifications. The clinical diagnosis is made using the Ghent nosology, which definitely diagnose Marfan syndrome in 86% of cases. Although, pulmonary symptoms are not generally considered a main feature of Marfan syndrome, many patients have a degree of underlying pulmonary pathology: cystic modifications, emphysema, apical fibrosis, focal pneumonia or bronchiectasis.

Key words: Marfan syndrome, lung, children

Резюме. **Поражения дыхательной системы у детей синдрома Марфана на разных возрастных этапах**

В статье представлены случаи синдрома Марфана у детей на разных возрастных этапах (9 месяцев, 8 лет), с целью выделить особенности изменений в легких. Клинический диагноз был установлен по критериям Гент, которые в 86% случаев могут подтвердить синдром Марфана. Хотя поражение легких не является типичным для данной патологии, у пациентов отмечаются гистологические изменения: кисты,эмфизема, фиброз, пневмония, бронхиэктазы.

Ключевые слова: синдром Марфана, легкие, ребенок

Actualitatea temei. Sindromul Marfan este o afecţiune genetică monogenică, cu o mare variabiliate clinică, caracterizată prin modificări ale ţesutului conjunctiv, transmisă autozomal dominant, datorată unor mutaţii la nivelul genei fibrilinei 1 situată pe cromozomul 15 q21.1 [1,2,3]. Fiecare părinte diagnosticat cu acest sindrom are 50% şanse să transmită boala copilului. În baza datelor epidemiologice mondiale se determină că 75% dintre pacienţii diagnosticaţi cu sindrom Marfan, prezintă un istoric familial, iar 25% mutaţii de novo [2,3]. Boala se manifestă prin anomalii în 3 sisteme majore: scheletic (talie înaltă, arahnodactilie, deformarea sternului, scolioză, laxitate şi hipermobilitate ligamentară), cardiovascular (prolaps de valvă mitrală, dilatarea/ disecţia aortei ascendente) şi ocular (miopie, subluxaţie de cristalin, iris hipoplazic, cornee plată) [3,7,12]. Sindromul are incidenţa 1:5000 în lume *(Genetics Home Reference)*, 1:2000 de indivizi în Europa *(Ophanet, Consortium of European partners)* [5,6,12]. Patologia nu are predominanţă de rasă şi sex, dar conform datelor din literatură s-a relevat o diferenţă în durata vieţii, astfel femeile trăiesc în mediu 74 de ani, iar bărbaţii – 70 de ani [3,6,13]. Mutaţia nu prezintă o distribuţie geografică particulară, dar conform datelor statistice se determină următorii indici de prevalenţă: Africa – 74,80, China – 25,97, USA – 57,70, Rusia – 28,79, Marea Britanie – 12,0, Canada – 6,50, România – 4,47 [2,6,13]. În rezultatul mutaţiei genei FBN-1 pe cromozomul 15, care codează proteina fibrilina 1, histologic se determină un substrat cu emfizem acinar distal, pneumonie în focar, bronşiectazii, malformaţii congenitale pulmonare şi fibroză apicală. Aceste modificări pulmonare pot evolua în pneumotorax spontan, acesta fiind cea mai frecventă afecţiune pulmonară în sindromul Marfan [1,2,15].

Factorii, care contribuie la apariţia complicaţiei de colaps pulmonar –pneumotorax spontan se clasifică în exogeni (scolioza, cifoza, deformarea oaselor, inclusiv a cutiei toracice – *pectus infundibuliform*) şi endogeni (creşterea elasticităţii alveolare, urmată de formarea unor bule cu aer). În rezultatul acţiunii lor au loc dereglări restrictive pulmonare, micşorarea cavităţii toracice şi creşterea elasticităţii muşchilor cutiei toracice, ducând la limitarea excursiei toracice [8,15].

Formele clinice caracteristice pentru sindromul Marfan sunt: *forma clasică* a sindromului Marfan, *forme incomplete* ale sindromului Marfan (forma fără semne oculare; forma fără semne cardiovasculare), *forma neonatală infantilă* (o formă cu debut precoce, mai gravă decât forma clasică a sindromului Marfan, ce poate rezulta cu pierderea mobilităţii articulaţiilor şi deces precoce prin insuficienţă cardiacă), *forma cu ectopia cristalinului* şi *forme familiale de anevrism de aortă* [7,9,14]. Diagnosticul se confirmă în baza examenului clinic, care evidenţiază anomaliile tipice. Pentru diagnosticul de sindrom Marfan, în absenţa unui istoric familial pozitiv, sunt necesare criteriile majore în cadrul afectării a cel puţin 2 organe şi implicarea unui al treilea organ. În caz de istoric familial de sindrom Marfan, sunt necesare doar un criteriu major în cadrul afectării unui organ şi un criteriu minor în cadrul afectării altui organ. Criteriile majore sunt: dilatarea/disecţia aortei ascendente, subluxaţia de cristalin, ectazia durală lombosacrată, deformaţii osoase (pectus excavatum, pectus carinatum, scolioza, spondilolisteza, piciorul plat). Criteriile minore sunt: prolapsul de valvă mitrală, miopia, irisul hipoplazic, corneea plată, dolicocefalia, hipermobilitatea articulară [4,5,6,7,11,13].

Prezentare caz clinic. Copilul T., cu vârsta de 9 luni, internată în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului în martie 2015 cu diagnosticul de pneumonie bazală bilaterală. *Antecedente personale*: copilul prezintă episoade de infecţie pulmonară repetate de la vârsta de 3 luni, prin bronşite acute cu sindrom bronho-obstructiv, ulterior a suportat 2 episoade de pneumonie bilaterală. *Istoricul vieţii*: copil născut de la a II-a sarcină, a II-a naştere, născut la termen, prin operaţie cezariană cu masa la naştere 3280 g şi talia 51 cm. *Antecedente eredocolaterale:* mama copilului are talia de 175 cm, miopie înaltă (-15 D), hiperlaxitate ligamentară, torace proieminent, scolioză; bunica din partea mamei suferă de miopie, hiperlaxitate ligamentară. *Prezentarea clinică* a copilului a constatat o constituţie dolicomorfă, masa corporală 7 kg, talia 73 cm (masa după vârstă este situată sub 3 percentile, talia în coridorul 75-90 percentile, indici care caracterizează o dezvoltare fizică nearmonioasă. Evaluarea antropometrică a evidenţiat microcefalie (perimetrul cranian 40 cm, <3 percentile) şi o subdezvoltare a cutiei toracice (perimetrul toracic 41 cm, <3 percentile); deformarea sternului, infundibul în formă de carenă, tiraj intercostal bilateral, hipermobilitatea articulaţiilor, arahnodactilia mâinilor, picioarelor, tegumentele palide, uscate, turgorul diminuat, ţesutul adipos slab dezvoltat.

Examene de laborator: hemoleucograma a remarcat o anemie (Hb 108 g/l, eritrocite $3,7X10^{12}$/l) şi prezenţa unui proces inflamator (neutrofile nesegmentate 9%, VSH 15 mm/h). Biochimismul seric a evidenţiat o activitate majorată uşoară a enzimelor hepatice (AST 59UI). Pentru diagnosticul diferenţial cu fibroza chistică s-a efectuat testul sudorii, cu valoarea de 6 mmol/l, care exclude această patologie.

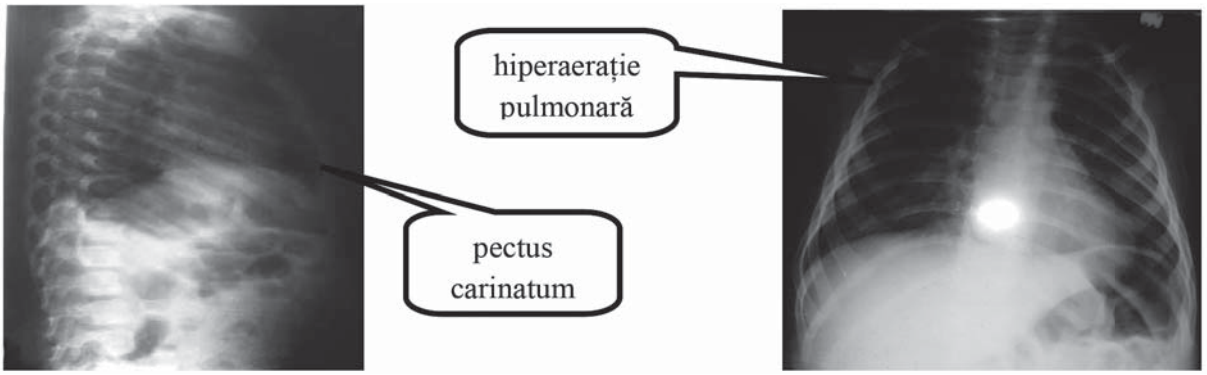


Fig. 1. *Radiografia pulmonară la copilul sugar cu sindromul Marfan*

USG organelor interne a copilului a relevat o hepatomegalie uşoară (lobul drept 66 mm), la ECG s-a evidenţiat o tahicardie (QRS 0,06, QT 0,28, FCC 157 b/min), ritm sinusal neregulat, AE verticală, hiperfuncţia VD. *EHO-CG* modificări din partea cordului nu au fost identificate. *Radiografia cutiei toracice* a pus în evidenţă semne de bronşită, sindrom obstructiv, opacităţi în focar bilateral *(Fig. 1)*.

Sindromul Marfan confirmat de genetician prin sindrom displazic al ţesutului conjunctiv, malabsorbţie intestinală; examenul oftalmoscopic fără modificări în sistemul ocular, ortopedul a identificat la copil deformarea conturului cutiei toracice (pectus carinatum) de grad mediu şi arahnodactilie. Examenul clinico-explorativ al copilului a permis confirmarea diagnosticului clinic de sindrom Marfan (deformarea sternului, infundibul în formă de carenă, hipermobilitatea articulaţiilor, arahnodactilia mâinilor şi plantelor, picior plat), complicat cu pneumonie bilaterală evoluţie acută, IR I, sindrom obstructiv, anemie carenţială gr. I, malabsorbţie intestinală.

Pe perioada afectării bronhopulmonare s-au administrat tratamente sindromale. Pentru sindromul Marfan actual nu există tratament specific. Se recomandă evitarea eforturilor fizice, a sporturilor competitive. Atitudinea terapeutică se concentrează pe profilaxia şi tratamentul complicaţiilor cardiovasculare, oculare şi bronhopulmonare.

Prezentare caz clinic. Pacienta P., vârstă de 8 ani, spitalizată în Clinica Pneumologie, IMSP IMC. *Istoricul bolii*: copilul prezintă episoade de infecţie pulmonară repetate de la vârstă mică, din perioada sugarului periodic face dereglări de scaun, la vârsta de 1 an a suportat pneumonie complicată cu atelectazii segmentare bilaterale, sindrom toxiinfecţios (miocardită toxică, hepatită, pancreatită), endobronşită purulentă, infecţie pulmonară cu *Ps.aeruginosa*, IR gr.II, miopie congenitală forte, anemie deficitară, grad I, malnutriţie severă. La copil a fost exclusă mucoviscidoza (malnutriţie, tusea cronică, steatoree), testele sudorii negative (33 mmol/l, 51 mmol/l). *Istoricul vieţii*: copil născut de la a III-a sarcină cu iminenţă de avort spontan, naştere la termen, prin operaţie cezariană, greutatea la naştere 3000 g, vârsta mamei la naştere 39 de ani. *Antecedente eredocolaterale:* în familie se întâlnesc displazii ale ţesutului conjunctiv, boli intestinale.

Examenul obiectiv: constituţia dolicomorfă, masa 36 kg, talia 152 cm (masa corporală după vârstă este la 90-97$^{0}/_{00}$), faţă de „pasăre", sclerele albastre, arahnodactilia mâinilor şi plantelor, deformarea în valgus a extremităţilor inferioare şi hipermobilitatea articulaţiilor, cutia toracică deformată cu aplatizarea hemitoracelui stâng, respiraţie diminuată, raluri nu se percep, FCC 108/min., limitele cordului deplasate în stânga cu 1,5 cm, suflu sistolic la apex. *Examene de laborator:* în hemoleucogramă anizocitoză, predomină limfocitele mici, în biochimismul seric proteina generală 66,2 g/l, albuminele 5,5%, α1-globuline 3,5%, α2-globuline 13%, β-globuline 11%, γ-globuline 17%, albumine/globuline 1,25, PCR negativă, ASAT 38 ME/I, ALAT 27 ME/I, fosfataza alcalină 565 ME/I, bilirubina totală 11,9 mcmol/l, colesterina 3,8 mmol/l, trigliceridele 0,74, glicemia 5,2 mmol/l; testarea acidului lactic şi piruvic a exprimat o elevare neînsemnată a acestora, astfel până la provocare 2,21/0,17 (norma 1,0-1,7/0,05-0,09), peste o oră – 2,71/0,23, peste 3 ore – 2,39/0,23; curba glicemică cu valori normale (glicemia preprandial – 5,5 mmol/l, peste 1 oră 4,7 mmol/l, peste 2 ore 5,8 mmol/l); coagulograma a remarcat diminuarea timpului trombinic până la 15″ (normative – 17-18″); gazele sangvine au identificat o hipoxie moderată (pO_2 – 64 mmHg); în imunogramă hiperproducţie IgE (60 ME/ml); în urogramă mucozităţi, oxalaţi. *Explorări funcţionale:* spirometria a depistat dereglări de ventilaţie de tip obstructiv – PEF – 47,7%, FEV_1 – 55,5%, FEV_{25} – 35,6%, FEV_{50} – 27,9%, FEV_{75} – 32,7%, FVC – 87,7%; examenul radiologic al cutiei toracice – desenul pulmonar hiperaerat, pe dreapta desenul structurat, pe stânga în segmentele linguale desenul pulmonar deformat

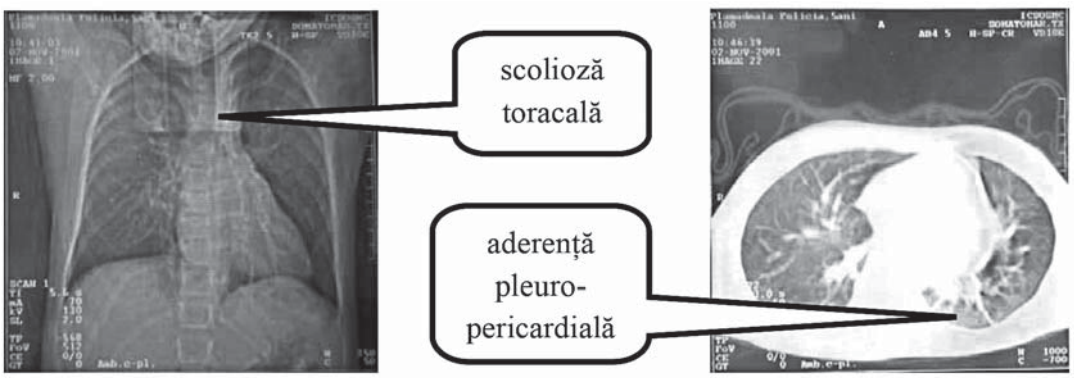


Fig. 2. *Radiografia pulmonară la copilul de vârstă şcolară cu sindromul Marfan*

din contul aderenţelor pleuropericardiale, hilurile structurate, scolioza în forma „S", umbra inimii deplasată în stânga, sinusul pe stânga opacifiat; la CT pulmonar se vizualizează umbra mediastinului deplasată în stânga, scolioza toracală, umbra inimii cu contur clar, arcurile pe contur stâng aplatizate, ţesutul pulmonar hiperaerat, chisturi aerice, aderenţe pleuropericardiale, sinusurile pe stânga aderenţiate. *Concluzia asupra setului de clişee radiologice ale cutiei toracice:* proces cronic bronhopulmonar secundar, determinat de desenul pulmonar structurat îmbogăţit în zonele prehilare, evolutiv s-a accentuat hiperaeraţia pulmonară, pe stânga în lobul inferior proces cronic pulmonar, cu reducerea în dimensiuni lobului inferior, bilateral chisturi aerice, din stânga aderenţe pleuropericardiale.

Radiografia sinusurilor paranazale: septul nazal deviat în $^1/_3$ inferioară, sinusurile paranazale aerate. *Radiografia craniului:* în poziţie laterală oasele craniului nete, occipital semne de amprente digitale pronunţate. *Radiografia gambelor:* deformarea gambelor în formă de valgus, mai pronunţată ale tibiilor, oasele alungite, metafizele osoase uşor dilatate. *USG organelor interne*: hepatomegalie, schimbări reactive în pancreas, splenomegalie, distopia lombară a rinichiului drept, nefroptoză pe dreapta. *Echo-CG:* dilatarea aortei (34 mm), PVM cu regurgitare 8,8 +, PVT fără regurgitare, cavitatea VS dilatată – 45,6 (N<42-43). *ECG:* aritmie sinusală pronunţată (FCC 75-69-91 b/min), AE verticală, dereglarea proceselor de repolarizare a ventriculului stâng, în poziţia verticală accelerarea ritmului sinuzal până la 91-102 b/min, cu agravarea ulterioară a proceselor de repolarizare, alungirea QT (+0,06). *Echo-EG:* V3 9,0mm, InD=2,4, InS=2,2, M-eco 50%, deviaţia structurilor medii din stânga spre dreapta cu 0,5mm, semne de dilatare a spaţiului subarahnoidian din dreapta. *EEG:* tip dezorganizat pe fon de reziduu organic cu accentuarea caracterului iritativ. Pentru diagnosticul diferenţial cu fibroza chistică s-a efectuat testul sudorii (26,7 mmol/l), care exclude această patologie.

Sindromul Marfan a fost stabilit în baza semnelor fenotipice (talia înaltă >97$^0/_{00}$, morfotip dolicoplastic, membre lungi, subţiri, arahnodactila mâinilor, plantelor, hipermobilitatea articulaţiilor – 9 puncte, scolioza, faţă de „pasăre", sclerele albastre, miopie pronunţată), datelor radiologice (semne de emfizem) şi ecografice (dilatarea aortei, PVM, PVT). Examenul oftalmologic a constatat miopie înaltă complicată (Vis OD/OS=0,06/0,08). Ortopedul a identificat la copil scolioză pe sacrolombară, gr. I, plantă plată, deformarea în valgus în articulaţia genunchiului şi talocrurale. Setul de examinări efectuate au permis confirmarea diagnosticului clinic de sindrom Marfan *(Fig. 2)* (dilatarea aortei PVM gr. II, PVT; miopie complicată; scolioză pe stânga în zona toracolombară, gr.I; deformarea în valgus a articulaţiilor genunchilor şi talocrurale; picior plat longitudinal); bronşită cronică obstructivă, chisturi aerice bilateral, pneumofibroză a lobului inferior pe stânga, infecţie pulmonară cu *S.aureus*.

Discuţii. Diagnosticul de sindrom Marfan este complex şi necesită o colaborare interdisciplinară (pediatru, genetician, cardiolog, oftalmolog, pneumolog, ortoped, kinetoterapeut, psiholog, asistent social). Se consideră, că pacienţii cu sindrom Marfan diagnosticaţi precoce şi monitorizaţi clinico-terapeutic, au speranţa de viaţă mai bună decât în anii precedenţi. Cu scop de prevenire a mortalităţii precoce prin complicaţiile asociate dilatării aortei (anevrismul şi disecţia aortei) se recomandă efectuarea unei ecografii cardiace la fiecare 6 luni, până la stabilizarea diametrului aortei, apoi o dată pe an. Controlul oftalmologic se efectuează anual şi evaluează tensiunea intraoculară, retina periferică, papila nervului optic şi tulburările de refracţie. În cazul modificărilor scheletice severe, se recomandă consultul ortopedic, care vizează tratamentul kinetoterapeutic sau chirurgical (scolioza şi *pectus excavatum*). Deoarece această maladie nu prezintă repercursiuni grave asupra sănătăţii, nu este

efectuat diagnosticul prenatal în familiile afectate de sindrom Marfan.

Concluzie. Afectarea sistemului respirator la copii cu sindromul Marfan progresează cu vârsta, iar diagnosticul precoce şi supravegherea adecvată pot evitata complicaţiile pulmonare.

Bibliografie

1. Bolar N., Van Laer L., Loeys B.L. *Marfan syndrome: from gene to therapy*. Curr Opin Pediatr. 2012, 24(4), p.498-504.
2. Bolieau C., Jondeau G., Mizuguchi T., et al. *Molecular genetics of Marfan syndrome.* Curr Opin Cardiol. 2005, 20(1), p.194-200.
3. Chen H. *Genetic Diagnosis and Counseling*. Vol 2. 2nd ed. New York, NY:Springer, 2012, p.1309-26.
4. Faivre L., Collod-Beroud G., Ades L., et al. *The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change?*. Clin Genet., 2012, 81(5), p.433-42.
5. *Health supervision for children with Marfan syndrome.* American Academy of Pediatrics Comitee on Genetics. Pediatrics 1996, 98.
6. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome.* J Med. Genet., 2010, 47(7), p.476-85.
7. Paepe A.D., Devereux R.B., Dietz H.C., et al. *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome.* Am J Med Genet.1996, 62(2), p.417-426.
8. Pearson G.D., Devereux R., Loeys B. *Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders.* Circulation. 2008, 118(3), p.785-791.
9. Pees C., Laccone F., Hagl M., et al. *Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome.* Am. J. Cardiology, 2013, 112(10), p.1477-1483.
10. Pyeritz R.E. *Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome*. Genet Med. 2012, 14(1), p.171-7.
11. Ramirez F., Dietz H.C. *Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment.* Curr Opin Genet Dev. 2007, 17(2), p.252-258.
12. Robinson L.K. *Marfan syndrome.* In Nelson Textbook of Pediatrics, 14th edition, 1746-1747,1992.
13. Silverman D., Burton K., Gray J., Bosner M, Kouchoukos N.T., Roman MJ. *Life expectancy in the Marfan syndrome.* Am J Cardiol, 1995, 75(1), p.157-160.
14. Tanoue L.T. *Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan syndrome,ankylosing spondylitis, Sjögren's syndrome, and relapsing polychondritis*. J Thorac Imaging. 1992, 7, p.62-77.
15. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., et al. *Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome.* Thorax. 1984, 39(3), p.780-784.

PARTICULARITĂŢILE IMUNOPATOLOGICE LA COPIII CU ASTM BRONŞIC COMORBID CU AFECŢIUNILE OTORINOLARINGOLOGICE

Svetlana Şciuca[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Lucia Andrieş[2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Rodica Selevestru[1] – dr. în şt. med., asist. univ., Liuba Neamţu[1] – doctorand, Zinaida Balea[1] – rezident,

[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie,

[2]Laboratorul Alergologie şi Imunologie clinică

e-mail: selevestrurodica@yahoo.com, tel. 068689213

Rezumat

Dintre afecţiunile ORL la copiii cu astm bronşic mai frecvent sunt constatate vegetaţiile adenoide în 17,6% cazuri, sinuzita - 6,6% cazuri, amigdalită - 4,4% cazuri, otita şi laringotraheita doar în 0,7% cazuri fiecare. Asocierea afecţiunilor ORL la copiii cu astm bronşic agravează dereglările imunopatologice. La copiii cu astm bronşic asociat afecţiunile ORL s-a constatat o disimunoglobulinemie prin creşterea IgE totale, IgG şi reducerea IgA.

Cuvinte-cheie: copil, astm bronşic, afecţiunile otorinolaringologice, imunologie

Summary. Immunopathology characteristics of children with bronchial asthma comorbid otorhinolaryngology (ENT) disorders

Children with bronchial asthma comorbid ENT disorders were most commonly adenoids in 17,6% cases, sinusitis – 6,6% cases, tonsillitis – 4,4% cases, otitis and laryngotracheitis only 0,7% cases each. ENT disorders in children with

bronchial asthma worsens features immunopathology. In the current study in children with asthma associated ENT diseases was found a disimunoglobulinemie by increasing total IgE, IgG and IgA reduction.

Key words: child, bronchial asthma, diseases otorhinolaryngology, immunology

Резюме. Иммунологические изменения у детей с бронхиальной астмой и оториноларингологической патологии

Из ЛОР заболеваний у детей, страдающих бронхиальной астмой наиболее часто встречаются аденоиды в 17,6% случаев, синусит в 6,6% случаев, тонзиллит в 4,4% случаев, отит и ларинготрахеит до 1% случаев. По результатам данного анализа было выявлено, что ЛОР заболевания воздействуют на гуморальный иммунитет детей с бронхиальной астмой с увеличением общего IgE, IgG и снижением IgA.

Ключевые слова: ребенок, бронхиальная астма, ЛОР болезни, иммунология

Introducere. Astmul bronşic se caracterizează printr-o serie de modificări ale mecanismelor imunologice marcate printr-un dezechilibru al sistemelor celulare, umorale ale sistemului imun [3]. La baza patogeniei astmului bronşic se află inflamaţia cronică în arborele bronşic de caracter eozinofilic, uneori cu implicarea cauzei infecţioase. Este demonstrat dezechilibrul raportului limfocitelor T helper tip I şi II în realizarea acestei inflamaţii cronice [3]. Mecanismele imunopatologice în astmul bronşic implică de altfel, participarea complexelor imunocirculante (CIC), care reprezintă produsele finale ale reacţiei alergice tip III. În concluzie, nivelul înalt de IgE, CIC şi eozinofilia din hemoleucogramă reprezintă momentele cheie în mecanismul imunopatologic al astmului bronşic [7].

Studiul imunohistochimic al mucoasei rinosinusale agresate bacterian a evidenţiat participarea celulelor sistemului imunitar local la procesul morfopatologic din sinuzitele cronice. Amigdalita cronică la copii induce devieri în componenţa cantitativă a diferitor clase de imunoglobuline. S-a stabilit, că la reducerea nivelului de IgG şi IgA în sânge, concentraţia IgA secretorii în salivă. În studiul naţional efectuat la copiii cu afecţiuni ORL s-a constatat creşterea IgE totale şi nivelul scăzut al IgA şi IgM în sânge, ce indică la o dereglare a imunităţii umorale [1]. Vegetaţiile adenoide sunt parte a sistemului imunitar secundar. Structura imunologică a vegetaţiilor adenoide este determinată de celulele prezentatoare de antigen care sunt implicate în transportul antigenului prin stratul epitelial şi prezentarea lor la celulele T-helper. Aceasta stimulează celulele B în zona germinativă a foliculului limfoid, ceea ce favorizează diferenţierea şi producerea anticorpilor [4]. Conform rezultatelor publicate în literatura de specialitate veriga imună umorală cu formarea memoriei imunologice la copiii cu astm bronşic se implică diferit. Activitatea sistemului imun umoral în astmul bronşic asociat infecţiilor bacteriene este apreciat prin concentraţii scăzute a imunităţii umorale locale şi scăderea memoriei imunologice [8].

Capacitatea de funcţionare a sistemului imun umoral în astmul bronşic la copiii cu infecţii otorinolaringologice este apreciat prin estimarea unor concentraţii scăzute a imunităţii umorale astfel determinându-se dereglări la acest nivel. Asocierea afecţiunilor ORL la copiii cu astm bronşic agravează dereglările imunopatologice, care argumentează ajustarea tacticii terapeutice la aceşti copii.

Scopul lucrării. Studierea răspunsului imun umoral la copiii cu astm bronşic comorbid cu afecţiunile otorinolaringologice.

Material şi metode. Lucrarea stiinţifică a preconizat o cercetare retrospectivă, prin studiul de cohortă analitic. Au fost evaluate fişele medicale a 136 copii cu astm bronşic, internaţi în secţia de pneumologie a IMSP IMC pe parcursul anului 2011. A fost utilizată repartizarea copiilor în funcţie de prezenţa maladiilor ORL. Conform rezultatelor de selecţie a informaţiei din fişele din staţionar s-a creat lotul de bază din 39 de copii comorbizi cu afecţiuni ORL (28,7%: 95%CI, 21,3-37,1) şi lotul-martor 97 copii (71,3%: 95%CI, 62,9-78,7) fără maladii ORL. Studiul a avut la bază analiza rezultatelor investigaţiilor imunologice în ser: IgE totală, CIC, IgA, IgM, IgG.

Aprecierea concentraţiei IgE totale (ME/ml) în ser s-a efectuat prin analiza imunoenzimatică. Determinarea nivelului complexelor imune circulante (UDO) a fost efectuată prin metoda de precipitare în soluţie de 3,5% cu polietilenglicol. Concentraţiile imunoglobulinelor serice IgA IgM, IgG (mg/ml) au fost apreciate prin metoda imunoenzimatică ИФА – БЕСТ (Rusia). Materialele au fost analizate statistic utilizând programele *Microsoft Excel, Epi Info – 3,5*.

Rezultate. Evaluarea modificărilor bronhoobstructive la copiii din studiu evidenţiază o serie de particularităţi. Dintre toţi copiii din lotul de studiu predomină în 77%: 95%CI, 69,2-84 cazuri (105 copii) astmul bronşic persistent moderat, iar astmul bronşic persistent sever în 15,4%: 95%CI, 9,8-22,6 cazuri (21 copii) şi în minoritate – astm bronşic persistent uşor în 7,4%: 95%CI, 3,6-13,1 cazuri (10 pacienţi). Analizând morbiditatea prin infecţii ORL la copiii cu astm bronşic am detectat prezenţa maximă a vegetaţiilor adenoide în 17,6%: 95%CI, 11,6-25,1

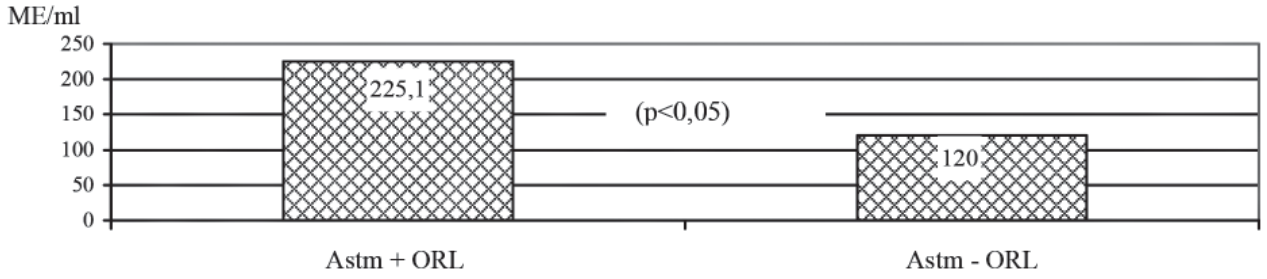


Fig. 1. *Concentraţia IgE serice la copiii cu astm bronşic comorbid cu patologia ORL*

cazuri (24 copii), rinofaringita în 12,5%: 95%CI, 7,5-19,3 cazuri (17 copii), sinuzita în 6,6%: 95%CI, 3,1-12,2 cazuri (9 copii), în 4,4%: 95%CI, 1,6-9,4 cazuri (6 copii) – amigdalită, otita şi laringotraheită doar în 0,7%: 95%CI, 0,5-4 cazuri fiecare.

Loturile de studiu au fost supuse unei evaluări comparative conform valorilor serice ale IgE totale, CIC; IgA, IgM, IgG serice. Concentraţia IgE totale *(Figura 1)* la pacienţii cu comorbidităţi otorinolaringologice a fost egal cu 225,1±43,5 ME/ml, iar nivelul IgE la copiii ce nu prezintă infecţii ORL este 120±26,6 ME/ml, p<0,05. Nivelul IgE seric este crescut la copiii din ambele loturi de studiu, dar cu valori aproape dublu majorat la copiii cu astm comorbid cu maladii ORL. Aceste rezultate confirmă influenţa afecţiunilor otorinolaringologice asupra pacienţilor cu astm, prin accentuarea mecanismelor reaginice. Conform publicaţiilor din domeniu importanţă diagnostică revine IgE specifice, care cresc acurateţea diagnosticului în 80-97% cazuri faţă de 30-65% în diagnosticul bazat pe anamneză şi scoruri clinice. Cuantificarea acestor anticorpi specifici simplifică clasificarea bolilor alergice [3].

În cadrul lotului de bază nivelul mediu al IgA la pacienţii cu infecţii otorinolaringologice *(Tabelul 1)* este de 0,85±0,14 mg/ml, iar concentraţia IgA la pacienţii fără infecţii otorinolaringologice constituie 0,9±0,13 mg/ml, p>0,05. Nu se observă o diferenţă semnificativă a concentraţiei IgA la copiii din studiu, dar tendinţa unor valori mai crescute în lotul fără afecţiuni ORL sugerează confirmarea influenţei negative a infecţiei cronice la copiii cu astm bronşic comorbid cu afecţiunile ORL. Capacitatea de adaptare la copiii de vârstă mică cu infecţii respiratorii este condiţionată de un răspuns imun orientat spre formare de limfocite Th_2, care contribuie la dezvoltarea reacţiilor alergice, astfel favorizând preferenţial creşterea valorilor IgM, care este un indiciu al răspunsului la infecţia patogenă [11]. Conform studiului la copiii din lotul de bază nivelul seric al IgM atinge valori de 2,7±1,4 mg/ml, iar în lotul de control nivelul IgM constituie 2,0±0,3 mg/ml, p>0,05.

Tabelul 1

Concentraţiile imunoglobulinelor A, M, G şi CIC la copiii cu astm bronşic comorbid cu patologia ORL

Parametrii imunologici	Astm bronşic (n=136 copii)		p
	ORL + (39 copii)	ORL – (97 copii)	
IgA mg/ml	0,85±0,14	0,9 ±0,13	p>0,05
IgM mg/ml	2,7±1,4	2,0 ±0,3	p>0,05
IgG mg/ml	8,4±1,4	6,9±0,6	p>0,05
CIC UDO	92,7±9,0	80,4±6,3	p>0,05

În baza studiului efectuat la copiii cu astm comorbid cu afecţiunile ORL nivelul seric al IgG a constituit 8,4±1,4 mg/ml, iar la copiii lotului-martor concentraţia IgG era mai joasă (6,9±0,6 mg/ml, p>0,05).

Evaluarea CIC în studiul nostru înregistrează valori medii al CIC 92,7±9 UDO, în lotul de bază şi concentraţia CIC 80,4±6,3 UDO, în lotul de control, p>0,05.

Discuţii. Actualmente rinita alergică este cea mai frecvent întâlnită maladie, în lume există 615 mln. oameni cu această boală. Cei mai vulnerabili sunt locuitorii ţărilor dezvoltate: în SUA sunt înregistraţi 40% copii, în Marea Britanie 24% din populaţie (studiul ARIA) [2]. Conform acestui studiu rinita alergică este asociată astmului bronşic în 90% cazuri. Studiul retrospectiv efectuat relatează prezenţa rinofaringitei la copii fără specificarea rinitei alergice.

Vegetaţiile adenoide la copii presupun etiologie infecţios-alergică. În baza studiilor internaţionale vegetaţiile adenoide se întâlnesc la 40,4% copii [5]. Conform estimărilor naţionale vegetaţiile adenoide sunt diagnosticate la 11% copii [6]. Frecvent asociată cu astmul bronşic la copii, sinuzita poate evolua cu hipertrofia mucoasei sinusurilor şi suprainfecţii bacteriene şi/sau fungice care complică starea generală şi impune o conduită mai amplă şi riguroasă în ameliorarea calităţii vieţii.

Impactul nefast al factorilor de origine endogenă ca patologie ORL la copii este secundară factorilor cauzali habituali. Manifestările astmului bronşic la copii în majoritatea cazurilor sunt determinate de re-

acţiile alergice de tip imediat, care decurg cu sporirea concentraţiei de IgE totale în ser [7].

Sunt suficiente cercetări medicale care au constat că valorile IgE totale în serul copiilor cu infecţii respiratorii acute (IRA) fără sindrom bronhoobstructiv nu diferă de copiii consideraţi sănătoşi. Atunci când copiii cu IRA cu sindrom bronhoobstructiv [9] prezintă concentraţii ale IgE de 3 ori mai crescute, dar copiii cu IRA asociate astmului bronşic – de 5 ori mai crescute, comparativ cu copiii consideraţi sănătoşi.

În cadrul unor studii [9, 10] s-a evaluat concentraţia imunoglobulinelor serice în amigdalite, sinuzite, la copii cu astm bronşic asociat cu IRA. Diferenţele fiind explicate prin perturbarea barierei mucociliare în procesul cronic inflamator la copiii cu astm bronşic şi frecvente afecţiuni ORL.

Media complexelor imunocirculante indica o stimulare antigenică permanentă în organismul copilului, focarul căreia este ţesutul limfatic afectat [10]. Contactul de lungă durată cu diferiţi agenţi din lacunele amigdaliene şi alte formaţiuni ale inelului limfoid faringian a lui Waldeyer duce la schimbări patomorfologice în ţesutul imunocompetent al amigdalelor palatine. Ca consecinţă sistemul local şi general de apărare a organismului este expus unui dezechilibru cu reacţii imunitare regionale cu implicarea factorilor umorali şi specifici celulari. Aceste interacţiuni determină formarea complexelor imune [9], care conform studiului nostru sunt considerabil majoraţi la copiii cu astm asociat cu maladii ORL.

Concluzie. Concentraţia IgE la copiii cu astm bronşic comorbid afecţiunilor ORL este majorat comparativ cu copiii cu astm solitar. La acesti copii se constată o disimunoglobulinemie cu hiperimunoglobulinemie G şi hipoimunoglobulinemie A, care determină particularităţi evolutive ale astmului bronşic.

Bibliografie

1. Ababii I., Popa V. *Amigdalita cronică la copii*, Îndrumare metodică, Chişinău, 2000, p.15.
2. Bosquet J. et al. *Allergy rhinitis and its impact on asthma* (ARIA). (in collaboration with the WHO, GA²LEN and AllerGren), Allergy, 2008, vol. 63, (supl. 86), p. 160.
3. Diaz-Vazquez C., Torregrosa-Bertet M.J., Carvajal-Urueña I., Cano-Garcinuño A. et al. *Accuracy of ImmunoCAP Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: The IReNE study.* Pediatric Allergy and Immunology. 2009; 20: 601-609.
4. Evcimik M.F., Dogru M., Cirik A.A., Nepesov M.I. *Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015; 79(5):694-7.
5. Modryznski M., Yawisya E. *An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngolog 2007: 71: 731-9.
6. Selevestru R., E*voluţia şi controlul astmului bronsic la copiii de vârstă şcolară.* Autoreferat. Chişinău, 2010. p.30.
7. Балаболкин И.И. *Атопия и аллергические заболевания у детей*, Педиатрия, 2003, nr. 6, с. 92-102.
8. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы.* Москва, Атмосфера, 2006 г., 103 с.
9. Ногоецкая С.А., *Клинико-иммунологические аспекты бронхообструктивного синдрома у детей в остром периоде респираторной инфекции*, Санкт-Петербург, Аллергология, 2002, том 3, стр.18-22.
10. Попов Н. *Характер иммунных перестроек у больных острым гнойным верхнечелюстным синуситов*. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина (ISSN: 20745397). Серия «Медицина». Issue номер 11 (705), с. 35.
11. Самсыгина М. *Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста*, 2006, 280 с.

SEMNIFICAŢIA INFECŢIEI CRONICE NAZOFARINGIENE ÎN ARTROPATIA INFLAMATORIE LA COPII

Ninel Revenco[1,2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Olesea Grin[1] – secundar clinic, Livia Bogonovschi[1] – doctorand, Rodica Eremciuc[1] – asist. univ., Silvia Foca[1,2] – doctorand,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Departamentul Pediatrie,
[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului

Rezumat

Introducere: Artropatia inflamatorie postinfecţioasă este o afecţiune frecventă în practica pediatrică, datorită incidenţei crescute a patologiei respiratorii, ORL la copil. Utilizarea iraţională a antibioticelor în tratament, a produs o creştere a antibiorezistenţei germenilor. **Scopul:** Studiul particularităţilor clinice, a spectrului bacterian faringian la copii cu artropatie inflamatorie şi patologie cronică ORL. **Material şi metode**: Studiul, de tip retrospectiv, a inclus cercetarea a 163 de fişe medicale a copiilor cu artropatie inflamatorie. Analiza susceptibilităţii bacteriene a fost efectuată prin metoda

difuziunii discului. **Rezultate:** Analiza datelor a pus în evidenţă o oligoartrită inflamatorie acută (69,3%), asimetrică, cu implicarea articulaţiilor membrului inferior (genunchi 77,3%, gleznă 36,8%) şi coloanei vertebrale în 23,3%. Cei mai frecvenţi agenţi bacterieni izolaţi au fost: Str. ß hemoliticus în 61,3% şi S.aureus în 59,5%, iar cu o incidenţă sub 2% - H.influenzae, E.colli, Kl.pneumoniae, Str.pneumoniae şi Ps.aeruginosae. Antibioticograma a notat rezistenţă crescută a Str. ß haemolyticus penicilinele semisintetice: amoxicillina în 47,5% şi amoxicilline/clavulanate în 20%. Rate înalte a antibiorezistenţei au fost înregistrate şi la macrolide: azitromicina in 45,2% şi erythromicina în 37,2%. Cea mai mare rezistenţă a Str. ß haemolyticus a fost înregistrată la sulfamethoxazole/trimethoprim in 64,2%. **Concluzii:** Cel mai frecvent microorganism întâlnit la copii cu artropatie inflamatorie este Str. ß haemolyticus. Conform studiului nostru cea mai mare rezistenţă s-a înregistrat faţă de peniciline semisintetice şi macrolide-antibiotice de primă linie în tratamentul infecţiilor ORL.

Cuvinte-cheie: artropatie inflamatorie, infecţie nazofaringiană, *Str. ß haemolyticus,* antibioticorezistenţă

Summary. The role of chronic nasopharyngeal infection for the inflammatory atrhropathy in children

Background: Post infectious inflammatory arthropathy is a common pathology seen in the pediatric practice, due to the high incidence of respiratory and ORL diseases in children. The irrational use of antibiotics has increased the antibacterial resistance of the pathogenic microorganisms.**Aim:** To analyze clinical features, bacterial biofilms in the faringeal smear and the antibiogram in children with inflammatory arthritis. **Methods and materials:** We present a retrospective study which included 163 medical hystories of children with inflammatory arthritis. The analyze of the antibacterial susceptibility was made by the disk diffusion method. **Results:** Data analyze put in evidence an acute, asymmetric, additive inflammatory oligoarthritis (69,3%), involvement of the lower extremity (knees- 77,3%, ankles- 36,8%), and symptomatic inflammatory back pain (23,3%). As most frequent pathogenic bacterial strains was – *Str. ß hemoliticus* in 61,3% cases and *S.aureus* in 59,5% cases. Also were determined with an incidence below 2% - *H.influenzae*, *E.colli*, *Kl.pneumoniae*, *Str.pneumoniae* and *Ps.aeruginosae*. The antibiogram revealed the increased resistance of the *Str. ß haemolyticus* for the semisynthetic penicillins: amoxicilline in 47,5% cases and amoxicilline/clavulanate in 20% cases. High rates of antibiotic resistance was also assessed for the use of macrolides: azytromicin in 45,2% cases and erythromicin in 37,2% cases. The higher resistance of the *Str. ß haemolyticus* was established for the sulfamethoxazole/trimethoprim in 64,2% cases. **Conclusions:** The most frequent microorganism seen in children with inflammatory arthropathy was the *Str. ß haemolyticus*. Based on our study, the higher resistance was for semisynthetic penicillin and macrolides – first line antibiotics used for the treatment of ORL infections.

Key words: inflammatory arthropathy, nasopharyngeal infection, *Str. ß haemolyticus,* antibiotic resistance

Резюме. Роль хронической носоглоточной инфекции при воспалительной артропатии у детей

Введение: Постинфекционная воспалительная артропатия часто встречающееся заболевание в практике педиатра за счет высокой распространенности легочной патологии и патологии органов ЛОР у детей. Нерациональное назначение антибиотиков при лечении привело к росту антибиотикоустойчивости микроорганизмов. **Цель:** Исследование клинических особенностей, бактериальный спектр носоглотки у детей с воспалительной артропатией и хронической патологии органов ОРЛ. **Материал и методы:** В ходе ретроспективного исследования было проанализировано 163 историй болезни детей с воспалительной артропатией. Анализ бактериальной чувствительности был осуществлен методом диффузии диска. **Результаты:** Анализ данных выявил острый воспалительный олигоартрит (69,3%), с ассиметричным поражением нижних конечностей (коленого сустава - 77,3%, голеностопного сустава- 36,8%) и поражение позвоночника -23,3%. Наиболее частые бактериальные агенты выявленные при исследовании: Str. ß hemoliticus 61,3% и S.aureus в 59,5%, а с распространенностью <2% - H.influenzae, E.colli, Kl.pneumoniae, Str.pneumoniae и Ps.aeruginosae. Антибиотикограмма отметила повышшенную устойчивость Str. ß hemoliticus к полусинтетическим пенициллинам: амоксоцилин в 47,5%, амоксоцилин/клавуланат в 20%. Высокие показатели антибиотикоустойчивости были зарегистрированы и к макролидам: азитромицин 45,2% и эритромицин в 37,2%. Самая высокая устойчивость Str.ß haemolyticus выявлена к сульфаметаксазолу/ триметоприму в 64,2%. **Выводы:** Самым частым микроорганизмом у детей с воспалительной артропатией является Str. ß haemolyticus. По данным нашего обследования самая высокая устойчивость зарегистрирована к полусинтетическим пенициллинам и макролидам- антибиотикам первой линии при лечении инфекций органов ЛОР.

Ключевые слова: воспалительная артропатия, ЛОР инфекции, Str. ß haemolyticus, антибиотикоустойчивости

Introducere

Artropatia inflamatorie postinfecţioasă este o afecţiune frecventă în practica pediatrică, datorită incidenţei crescute a patologiei respiratorii, ORL la copil. Germenii patogeni ce populează cavitatea bucală sunt de ordinul zecilor de milioane şi sunt din genul streptococilor, stafilococilor, enterobacteriaceelor etc. Mulţi germeni din aceste familii populează în mod normal mucoasele, tegumentele, dar în condiţii speciale aceşti germeni pot provoca grave patologii, unele

cu risc vital [4,10]. Grupul A de streptococi constituie cauza bacteriană cea mai frecventă de faringită; sunt, de asemenea, implicate, deşi mai puţin frecvent, şi alte bacterii ca Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Neisseria gonorrhea şi Arcanobacterium haemolyticum [2,12].

Cel mai frecvent agent bacterian ce stă la originea artropatiei inflamatorii la copil este streptococul beta hemolitic de grup A, care este responsabil de faringite în 20-30% cazuri [2]. Faringita streptococică afectează cel mai frecvent copiii de la 5-15 ani, cu o frecvenţă înaltă în regiunile cu climă temperată, cu o incidenţă maximală iarna şi primăvara. Microorganismul de asemenea poate fi întâlnit şi în absenţa simptomelor unei infecţii, situaţie întâlnită la purtători în aproximativ 10% la copii de vârstă şcolară, şi mai puţin la adulţi. Distribuţia artropatiei inflamatorii poststreptococice este bimodală, cu un peak la vârsta de 8-14 ani şi altul la 21-37 ani. În contrast cu reumatismul articular acut care are un singur peak în jurul vârstei de 12 ani, iar artrita reactivă (intestinală şi urogenitală) la fel cu un singur peak la vârsta de 27-34 ani. Ambele sexe sunt în mod egal afectate [2,6,11]. Faringita streptococică este factor trigger al următoarelor sindroame postinfecţioase: reumatismul articular acut, artropatia inflamatorie şi glomerulonefrita poststreptococică. Reumatismul articular acut, actualmente este o patologie nespecifică ţărilor înalt dezvoltate, dar rămâne principala cauză a cardiopatiei dobândite la copil în ţările în curs de dezvoltare precum India, Africa sub Saharaniană şi unele regiuni ale Australiei [8,12].

Clasic, artropatia inflamatorie apărută în urma unei infecţii orofaringiene este atribuită streptococului beta hemolitic, care este o formă frustă a febrei reumatismale şi, care spre deosebire de aceasta are un risc minim sau absent de apariţie a carditei [5,8,11].

Artropatia inflamatorie este definită ca o complicaţie aseptică apărută în legătură cu un focar infecţios de la distanţă apărută în decurs de la 1-4 săptămâni după un episod acut de faringită/tonsilită [3,7,11]. Au fost descrise studii pe copii (Simonini et al.) cu artropatie inflamatorie poststreptococică la care artrita a apărut la 4-12 zile după suportarea unei faringite [11].

Clinic, artropatia este caracterizată prin restricţia mişcărilor articulare asociată cu tumefiere, căldură locală, hiperemie şi durere la mobilizarea articulară. Artropatia inflamatorie se descrie ca o artrită oligoarticulară, non migratorie, asimetrică, cu implicarea articulaţiilor mari ale membrelor inferioare (genunchi, glezne), dactilită, entezită şi a coloanei vertebrale [1].

Gravitatea complicaţiilor pe care le produce infecţia cronică nazofaringiană cu streptococ beta-hemolitic impune o abordare în vederea sanării focarul de infecţie. Faringita cu streptococ A beta-hemolitic este singura formă de faringită bacteriană care obligatoriu necesită tratament cu antibiotic [12].

Utilizarea iraţională a antibioticelor în tratament, a produs o creştere a antibiorezistenţei germenilor. Prezentarea ultimelor date referitor la prezenţa tulpinilor bacteriene de la nivel orofaringian la copiii cu artropatii inflamatorii, evaluarea susceptibilităţii bacteriene va facilita tactica practicianului în vederea tratamentului empiric antibacterian al faringitelor şi amigdalitelor cronice.

Ipoteza de cercetare

Studiul particularităţilor clinice, a spectrului bacterian faringian la copiii cu artropatie inflamatorie şi patologie cronică ORL.

Material şi metode

Studiul, de tip retrospectiv, a inclus cercetarea fişelor medicale ai copiilor cu artropatie inflamatorie internaţi în secţia Reumatologie pediatrică, Institutul Mamei şi Copilului. Grupul de studiu a constituit 163 copii, la care s-au evidenţiat următoarele: vârsta, sexul, prezenţa sindromului articular, redorii matinale, meteodependenţei, durerilor la efort, articulaţiile afectate, numărul articulaţiilor afectate NAD, numărul articulaţiilor tumefiate NAT, scala vizuală analogă a durerii SVAD, prezenţa faringitelor, amigdalitelor, frecvenţa acestor manifestări, reacţia locală din partea sistemului limfatic, rezultate frotiu faringian, prezenţa germenilor, asocieri ale acestora şi susceptibilitatea antibacteriană. Analiza susceptibilităţii antimicrobiene a fost efectuat prin metoda difuziunii discului.

Rezultate

Media vârstei eşantionului studiat a fost 11,30 ±0,3 ani, cu înregistrarea unei incidenţe minimale a artropatiei inflamatorii la copii la grupul de până la 5 ani (12,9%), cu o tendinţă de creştere la următorul grup de vârstă 6-10 ani (23,9%). Cel mai frecvent grup afectat de artropatia inflamatorie postinfecţioasă a fost grupul copiilor de vârstă prepubertară şi pubertară 11-14 ani (36,8%) şi, copiii adolescenţi 15-18 ani (26,4%). Sexul feminin a fost mai frecvent afectat în proporţie de 60,1%.

Caracteristica sindromului articular: prezenţa artralgiilor a fost decelată la aproape toţi copiii (98,1%), asocierea acestora cu artrită la aproape jumătate din copii (46,6%). Redoare matinală au prezentat 41 copii (25,1%), de scurtă durată în 46,3% cazuri. Dureri la efort au manifestat 72 copii (44,1%), iar acuze la artralgii meteodependente au fost atestate la 42 copii (25,8%). Examinarea articulaţiilor afectate a evidenţiat următoarele: articulaţia cea mai afectată a fost articulaţia genunchiului (77,3% din subiecţi au

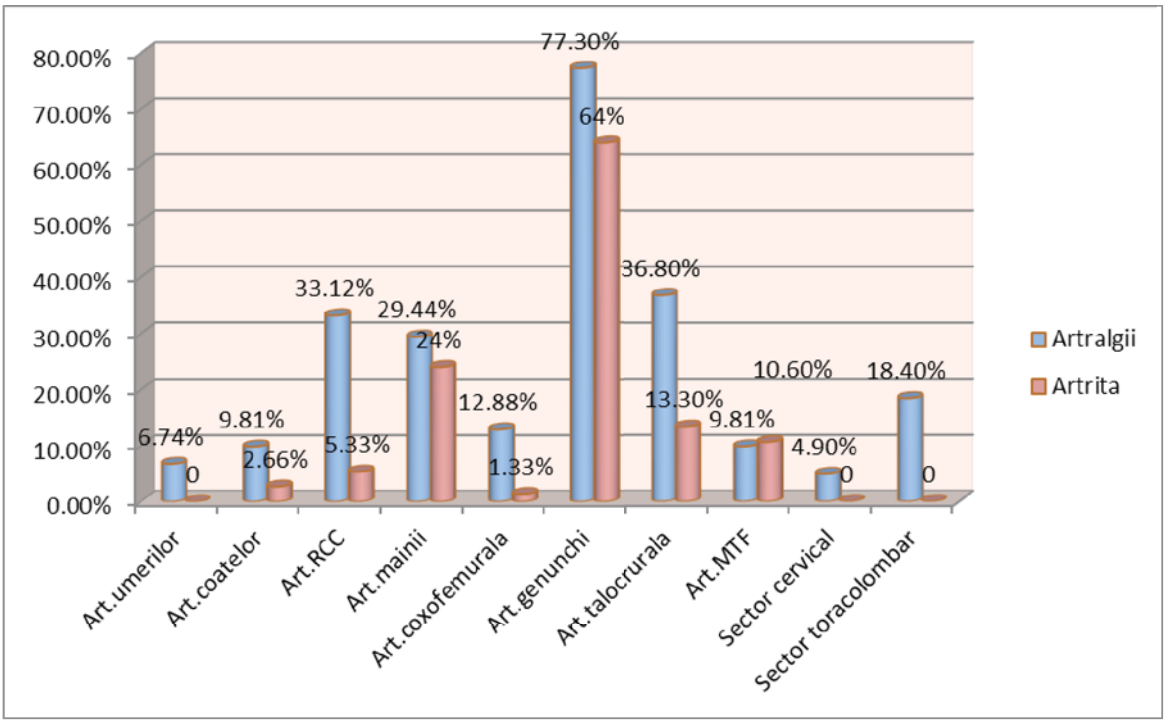


Diagrama 1. *Articulațiile afectate la pacienții cu artropatie inflamatorie*

prezentat sindromul dolor, iar 64% artrita), urmată de articulația talocurală (36,8% cu artralgii și, respectiv, 13,3% cu tumefiere articulară) și, articulațiile mici ale mâinii (RCC, MCF, IFP) cu acuze din partea a o treime din respondenți. Este necesar de precizat prezența afectării scheletului axial (sectorului cervical și toracolombar). Analiza numărului articulațiilor dureroase - NAD, numărului articulațiilor tumefiate - NAT a depistat o prevalență a afectării oligoarticulare (NAD -58,7% și, respectiv, NAT- 69,3%) [diagrama 1].

Studiul intensității sindromului artralgic (SVAD) a notat următoarele date: artralgii ușoare și moderate au acuzat aproape toți copiii (88,1%), dureri severe înregistrându-se doar la 11,9% copii.

Pentru a sprijini diagnosticul clinic de faringită cu streptococul beta-hemolitic de grup A au fost elaborate un număr de criterii (criteriile Centor), care includ: prezența exsudatului amigdalian (hiperemie, depuneri), limfadenopatia ganglionilor cervicali anteriori, absența tusei, prezența unui istoric de febră

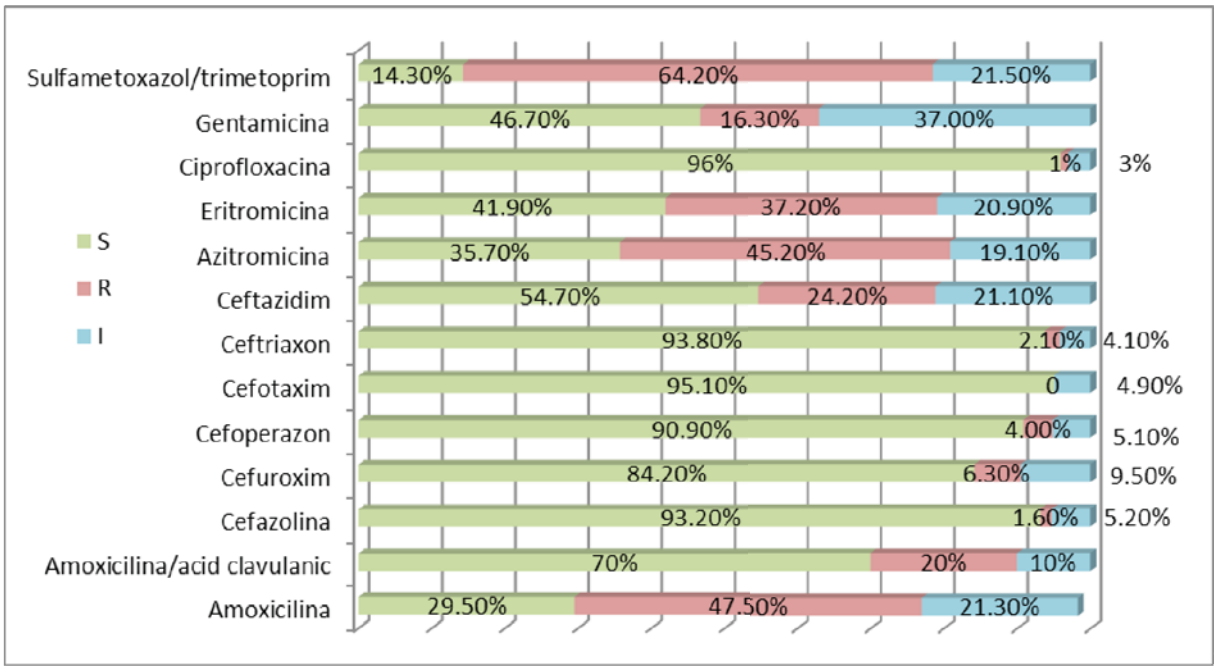


Diagrama 2. *Susceptibilitatea antibacteriană al Str.beta-hemolitic*

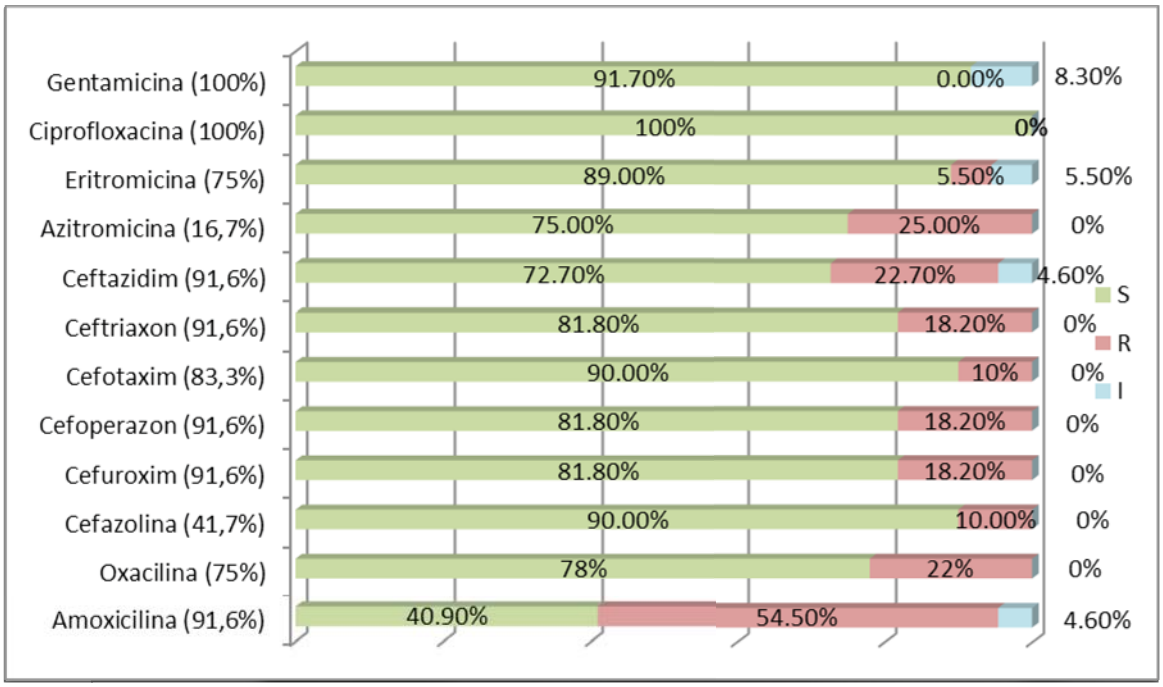


Diagrama 3. *Susceptibilitatea antibacteriană al stafilococului auriu*

[9]. Astfel prezența unui exudat amigdalian la momentul spitalizării sau anterior cu până la 4 săptămâni a fost notat în 90,2%. Frecvența anuală a fenomenelor infecțioase a fost apreciată ca frecventă în 61,9% cazuri. Reacția locală din partea ganglionilor limfatici manifestat prin limfadenopatia ganglionilor limfatici cervicali anteriori a fost atestată în proporții mari (80,9%).Tusea a fost înregistrată doar în 4,9%. Prezența unui istoric de febră asociat unui fenomen infecțios orofaringian a fost notat la 98,3% copii.

Tulpinile patogene izolate din exudatul faringian au fost următoarele: Str.ß hemoliticus în titruri crescute (61,3%), S. aureus (59,5%), H.Influenzae (1,2%), E. colli (1,8%), Kl.pneumoniae (1,2%), Str. pneumoniae (1,8%), Ps.aeruginosa (0,6%). Asociere germeni au fost în 29,4%, majoritatea asocierilor constituind-o asocierea Str.ß hemoliticus cu S. aureus în proporție de 23,9%.

Streptococul beta-hemolitic a fost sensibil la ciprofloxacină în majoritatea cazurilor (96%), la antibioticele din grupul cefalosporinelor în următoarele proporții: cefotaxim (95,1%), ceftriaxon (93,8%), cefazolina (93,2%), cefoperazon (90,9%), cefuroxim (84,2%), ceftazidim (54,7%). A fost notată o rezistență crescută a streptococului față de penicilinele semisintetice: amoxicilină (47,5%), iar amoxicilină în asociere cu acid clavulanic 20% cazuri. Rezistență crescută a streptococului beta-hemolitic față de antibioticoterapie a fost înregistrată și în cazul macrolidelor: la azitromicină rezistenți aproape jumătate din germeni (45,2%), iar la eritromicină în 37,2%. Cea mai crescută rezistență a germenului față de terapia antibacteriană a fost înregistrată în 64,2% cazuri și a fost față de sulfametoxazol/trimetoprim [diagrama 2].

Antibioticograma S. aureus izolat din frotiul faringian a prezentat următorul tablou: sensibilitate față de cefalosporine în următoarele proporții: cefazolina (90%), cefuroxim (81,8%), cefoperazon (81,8%), cefotaxim (90%), ceftriaxon (81,8%), ceftazidim (72,7%), față de macrolide la fel o sensibilitate crescută la azitromicină de 75%, iar la eritromicină de 89%. Rezistență sporită a fost depistată în cazul amoxicilinei cu rezistența germenului în 54,5% cazuri [diagrama 3].

Discuții

Artropatia inflamatorie poststreptococică se consideră o prezentare clinică a febrei reumatismale incompletă, este o artropatie reactivă cauzată de infecția streptococică, dar care nu întâlnește criteriile majore ale febrei reumatismale acute [8]. Incidența maximală se întâlnește la copiii de vârstă pubertară și adolescenți, date demonstrate și de studiul nostru, cu afectare maximală la copiii de vârsta de 11-14 ani și o medie a vârstei de 11,3±0,3 ani. Însăși conform definiției, artropatia inflamatorie este o oligoartrită asimetrică cu afectare preponderentă a articulațiilor mari ale membrelor inferioare: studiul a evidențiat NAD cu afectare oligoarticulară în 58,7% cazuri și NAT 69,3% cazuri, cu implicare maximală a articulațiilor genunchilor în peste 77,3% cazuri, a articulațiilor talocrurale în peste 36,8% din copii, iar la o 1/5 au fost afectate și articulațiile coloanei vertebrale. Caracte-

rul artralgiilor, prezenţa redorii matinale şi durata acesteia sunt alte criterii importante în diagnosticul artropatiei inflamatorii vs AJI, astfel intensitatea durerii resimţită de copii a fost uşoară şi moderată în majoritatea cazurilor, meteodepente şi la efort fizic, iar redoarea matinală de scurtă durată a fost notată doar la 25% cazuri.

Fişele studiate au arătat prezenţa infecţiilor ORL la peste 90% din copii (faringite, amigdalite). Limfadenopatia reactivă locală la acest focar de infecţie a fost atestat în peste 80,9%. Prezenţa acestor două criterii clinice sunt sugestive pentru prezenţa streptococului beta hemolitic.

Conform literaturii, cel mai frecvent germene patogen din orofaringe responsabil de sindromul articular la copii este streptocoul beta-hemolitic de grup A. Izolarea acestui germene a fost posibilă în cadrul studiului, prin prelevarea frotiurilor din orofaringe, cultura şi studiul antibioticogramei. Streptococul beta-hemolitic a fost izolat în peste 60% cazuri în titruri patologice, iar S.aureus în peste 50% (titru patologic şi de purtător). O altă investigaţie recomandată în cazul unei prevalenţe mai mari de 20% a faringitelor poststreptococice (conform ghidurilor internaţionale) este şi testul rapid de detectare a antigenului, care împreună cu cultura microbiană şi antibioticograma este cea mai bună strategie cost eficacitate în aceste condiţii [3].

Antibioticograma a notat următoarele: o rezistenţă crescută a germenului Str. beta-hemolitic la amoxicilină (47,5%) şi faţă de azitromicină (45,2%), antibioticele care, conform ghidurilor internaţionale (ACP, AAFP, CDC, IDSA, AHA), sunt recomandate ca terapie de primă linie în infecţiile poststreptococice şi, respectiv, ca terapie alternativă (pentru pacienţii cu alergii la peniciline) [12]. Sensibilitate crescută a streptococului a fost în cazul formelor parenterale de cefalosporine (cefazolină, cefoperazon, ceftriaxon, cefotaxim), dar şi faţă de formele orale de cefuroxim, amoxicilină protejată.

În cazul stafilococului, cea mai înaltă rată de rezistenţă a fost notată la fel la amoxicilină (54,5%), şi cu o sensibilitate în proporţie mare faţă de cefalosporine.

Concluzie

Artrita reactivă postinfecţioasă este un fenomen frecvent întâlnit la copii, datorită incidenţei înalte a patologiilor ORL. Agentul etiologic principal rămâne streptococul beta hemolitic, care prezintă o înaltă antibioticorezistenţă la antibioticele de primă intenţie-amoxicilina şi azitromicina.

Bibliografie

1. Gerber Michael A., MD et al. *Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and treatement of acute streptococcal pharyngitis.* Circulation. 2009;119:1541-1551.

2. Linder Jeffrey et al. Antibiotic treatment of children with sore throat.JAMA.2005;294 (18):2315-2322.

3. Mackie S.L, A. Keat. *Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know?* Rheumatology 2004;43:949–954.

4. Mazur Elżbieta. *Management of acute streptococcal pharyngitis: still the subject of controversy*. Cent. Eur. J. Med. 2013; 8(6):713-719.

5. Pleşca Doina Anca; Monica LUMINOS et al. *Postinfectious Arthritis in Pediatric Practice MAEDICA* – a Journal of Clinical Medicine 2013; 8(2): 164-169.

6. Popescu V. *Infecţiile căilor aeriene superioare.* Revista română de pediatrie – VOL. LVI, 2007;1:30-37.

7. Riise O et al. *Recent-onset childhood arthritis—association with Streptococcus pyogenes in a population-based study.* Rheumatology 2008;47:1006-1011.

8. Riise O. et al. *Incidence and characteristics of arthritis in norvegian children: A population based study.* Pediatrics,American Academy of Pediatrics, february 2008, volume 121/issue 2.

9. Roggen I., van Berlaer G., Gordts F., et al. *Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth.* BMJ Open 2013; 3:e002712. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002712.

10. Sarrell E. Michael, Shmuel M. Giveon. *Streptococcal Pharyngitis: A Prospective Study of Compliance and Complications*.Volume 2012, Article ID 796389, 8 pages.

11. Uziel Y., Liat Perl et al. *Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever.* Pediatric rheumatology 2011, licensee BioMed Central Ltd. http://www.ped-rheum.com/content/9/1/32.

12. Wessels Michael R., M.D. *Streptococcal Pharyngitis.* N Engl J Med 2011;364:648-655.

STIMULAREA ARTIFICIALĂ A MOTILITĂŢII TRACTULUI GASTROINTESTINAL CU NANOPARTICULE SEMICONDUCTOARE

Vladimir Hotineanu[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., m.c. al AŞM,
Ion Tighineanu[2] – dr. hab. în şt. fizico-matematice, Academician al AŞM,
Anatol Cazac[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Anatolie Scorpan[1] – dr. în şt. med., conf. univ.,
Veaceslav Popa[2] – dr. în şt. tehnice, Fiodor Braniște[2] – doctorand,
Eduard Bortă[1] – dr. în şt. med., Vadim Ţurcan[1] – cercet. şt., Dumitru Talpă[3] – anesteziolog,
Feodor Botnarenco[1] – rezident, chirurg,
[1]Catedra 2 Chirurgie, LCŞ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[2]Centrul Naţional de Testare a Materialelor, Universitatea Tehnică a Moldovei,
[3]Spitalul Clinic Republican
e-mail: cazacanatol@mail.ru, tel. 079620811

Rezumat

Articolul se referă la nanomedicină, în special, la tractul gastrointestinal (TGI), în cazurile când motilitatea normală este perturbată din diverse motive. Metoda nouă permite stimularea la distanţă a motilităţii gastrice, duodenale, intestinale prin implantarea nanoparticulelor semiconductoare în peretele tractului digestiv şi excitate cu câmp ultrasonor din exterior. Nanoparticulele semiconductoare permit extinderea gamei de metode miniinvazive destinate stimulării artificiale a motilităţii TGI şi nu provoacă necroză în locul de aplicare. Nanostructurile în baza GaN au un rol important în procesul de stimulare a motilităţii TGI acţionând în calitate de microbaterii ce adaugă potenţialul electric necesar pentru a genera contracţia tactului gastrointestinal.

Cuvinte-cheie: nanoparticulele semiconductoare, stimularea motilităţii tractului digestiv

Summary. Artificial gastrointestinal tract motility stimulation with semiconductor nanoparticles

The present article is about nanomedicine, in particular is refered to gastrointestinal tract, in cases when normal motility is afected by different causes. New method permits the distant stimulation of gastric, duodenal and intestinal motility by implanted semiconducting nanoparticles permit wide use the method in artificial stimulation of digestive tract motility and doesn't provocue the necrosis in places of aplication. Nanostructures based on GaN have an important role in the process of stimulation of digestive tract motility, acting in the quality of microbacterias which adds the electric potential necessary for gastrointestinal tract contraction.

Key words: semiconductive nanoparticles, gastrointestinal tract motility stimulation

Резюме. Искусственная стимуляция перистальтики желудочно-кишечного тракта с помощью полупроводниковых наночастиц

Статья относится к наномедицине, в частности к лечению болезней, связанных с нарушением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Новый метод позволяет стимулировать на расстоянии перистальтику ЖКТ через имплантированные наночастицы в стенку ЖКТ и ее внешним возбуждением ультразвуковым полем. Полупроводниковые наночастицы позволяют расширить гамму миниинвазивных методов, предназначенных для искусственной стимуляции перистальтики ЖКТ и не провоцируют некроз в месте инокуляции. Наночастицы на базе CaN играют важную роль в процессе стимуляции перестальтики ЖКТ, действуя в качестве микроаккумуляторов, которые увеличивают электролический потенциал, необходимый для генерации перистальтики ЖКТ.

Ключевые слова: полупроводниковые наночастицы, искусственная стимуляция перистальтики ЖКТ

Introducere. Problema diagnosticului maladiei ulceroase gastroduodenale rămâne actuală, având în ţările dezvoltate o incidenţă de 2 - 10% din populaţie. Farmacoterapia contemporană a remarcat succese impresionante în tratamentul acestei maladii, dar în 3% dintre cazuri s-a dovedit a fi ineficient. Aceşti pacienţi, formează lotul de bolnavi cu ulcere gastroduodenale simptomatice. O parte din ei prezintă duoden cu diametru mărit, formă şi sediu atipic, modificări considerate atât imagistic, cât şi intraoperator ca malrotaţie duodenală, care se manifestă clinic prin prezenţa refluxului duodenogastral, ulcere simptomatice [1-3,7,8,10].

Este cunoscut faptul că materialele piezoelectrice permit generarea electricităţii la aplicarea forţelor mecanice. Amplitudinea potenţialelor generate depinde de mai mulţi factori ca proprietăţile materialului, orientarea cristalografică şi forţele mecanice aplicate etc. Acest efect de generare a electricităţii se amplifică la utilizarea cristalelor piezoelectrice nano-

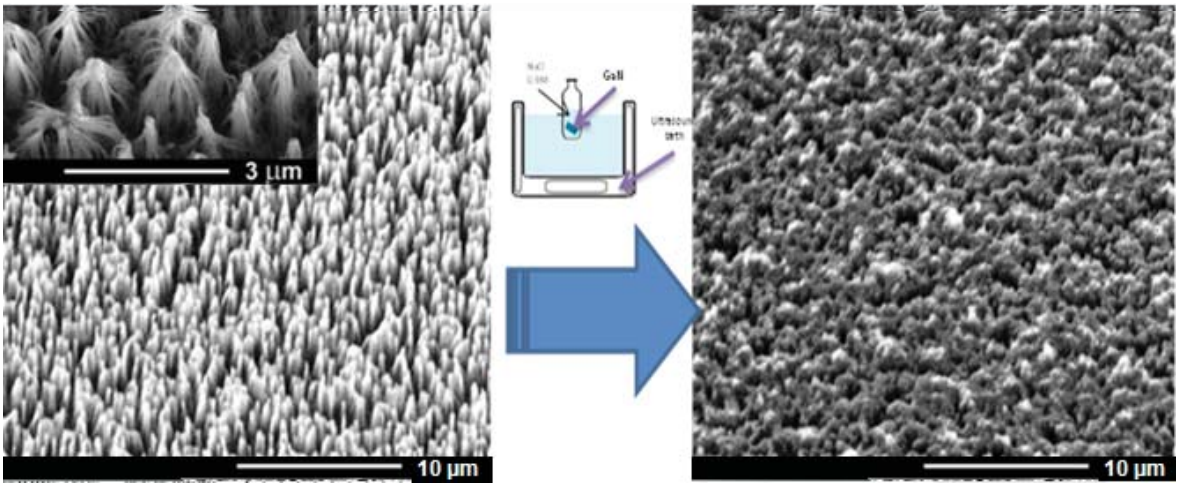


Figura 1. *Schematica procesului de colectare a nanofirelor de GaN de pe plachetele de GaN în urma procesului de decapare fotoelectrochimică*

dimensionale [5]. Datorită formei de fire, nanocristalele utilizate posedă elasticitate înaltă pe de o parte şi posibilitatea de amplificare a efectului electric pe de altă parte. În cazul dat nanocristalele vor juca rolul microbateriilor care adaugă un potential electric necesar pentru producerea contracţiilor intestinale.

GaN este cunoscut ca un material biocompatibil [4] cu proprietăţile piezoelectrice pronunţate [5]. Recent cu ajutorul AFM a fost demonstrată posibilitatea obţinerii potenţialului până la 400 mV la supunerea stresului mecanic a nanofirelor de GaN cu lungimea de 2 mm [5]. Luând în consideraţie proximitatea imediată nanofirelor la membrana celulei efectul piezoelectric este semnificativ.

Deoarece în majoritatea situaţiilor stimularea electrică directă a tractului gastrointestinal nu este acceptabilă, a fost elaborată o metodă alternativă de stimulare de la distanţă prin intermediul nanoparticulelor ce posedă proprietăţi piezoelectrice. Rezultatele obţinute au demonstrat, că este posibil de mărit amplituda şi frecvenţa undelor electrice native generate de către celulele Cajal [6] prin implantarea concentraţiilor mari de nanostructuri, ce posedă proprietăţi piezoelectrice pronunţate, care vor avea rol de microbaterii activate din exterior prin intermediul undelor mecanice.

Reieşind din datele expuse mai sus noi am încercat experimental să stimulăm motilitatea duodenală cu ajutorul introducerii nanoparticulelor în peretele duodenal.

Scopul studiului: Stimularea artificială a motilităţii tractului digestiv cu nanoparticule semiconductoare.

Material şi metode: Cercetările au fost realizate pe 5 iepuri de casă de ambele sexe, din specia Oryctolagus cuniculus, cu masa corporală 2,5 kg +/- 0,5 kg, încadrate în clasele de risc ASA1 şi ASA2, în condiţii de laborator. Au fost folosite în premieră suspenzie de nanoparticule (nanofire şi nanomembrane) de nitrură de galiu, pregătite în condiţii de laborator *(Fig. 1),* activate ulterior cu transductor piezoelectric alimentat de la un generator de semnale electrice cu amplitudinea şi frecvenţa variabile (în limitele 50 V – 200 V şi 20 kHz – 2 MHz).

Soluţia implantată a fost pregătită din structuri fireforme de GaN dispersate în baie cu ultrasunet în soluţie fiziologică (0.9% NaCl). Structurile de GaN au fost obţinute la decaparea fotoelectrochimică [9] a plachetelor de 2 µm de GaN crescut pe substrat de safir utilizând creşterea epitaxială din faza de vapori metal organică. Nitrura de galiu este un material biocompatibil şi chimic inert cu proprietăţi piezoelectrice pronunţate.

Descrierea experimentului. Experimentele au fost efectuate pe iepuri vii operaţi în sala de operaţii, în condiţii sterile sub anestezie generală. Iniţial la orice iepure se nota masa corporală.

Animalele de laborator au fost supuse intervenţiei chirurgicale (laparotomie mediană, injectarea nanoparticulelor în peretele duodenal) şi achiziţionarea directă a semnalelor electrice din diverse zone a duodenului.

Metoda de anestezie. Anestezia a fost asigurată cu substanţe anestezice de ultimă generaţie. Premedicaţia efectuată cu Fentanil 0,0125 mg/kg, Atropin 0,08 mg/kg, sol. Ketamină 20 mg/kg intramuscular în zona lombară. Cateter venos pe vena auriculară laterală. Menţinerea anesteziei a fost realizată prin administrarea intravenoasă de Propofol 5-7 mg/kg, sol. Fentanyl 0,03 mg/kg. Echilibrul hidrosalin s-a asigurat prin perfuzii intravenoase sol. Ringer 20 ml/kg, glucoză şi soluţie coloidală. Pe parcursul anesteziei s-au monitorizat parametrii clinici (reflexe-ciupirea urechilor, extremităţilor membrelor; semnelor ocula-

re - nistagmus, exoftalmie, pierderea reflexelor palpebral şi cornean; frecvenţa respiratorie şi bătăilor cardiace, puls-oximetria, termometria). Frecvenţa respiratorie medie a fost de 39 respiraţii/minut (16-65). Saturaţia în oxigen a hemoglobinei a avut o valoare medie înregistrată de 91% (42-100). Valoarea medie a EtCO2 a fost de 24,8 mmHg (13-37). Frecvenţa cardiacă medie a fost de 198 bătăi/minut.

Câmpul operator epilat prin bărbierire, prelucrat cu Betadină şi alcool etilic de 70% *(Fig. 2)*.

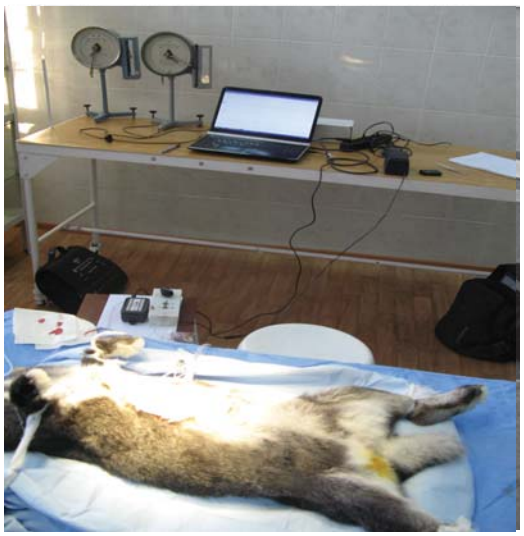


Figura 2. *Sala de operaţii. Poziţia pe masa de operaţie*

Înregistrarea potenţialelor electrice a activităţii intestinale până la laparotomie se realiza prin intermediul electrozilor plasaţi pe piele în regiunea epi-mezogastrică abdominală, electrodul neutru fiind plasat în regiunea hipogastrică a abdomenului.

Izolarea câmpului operator.

Abord chirurgical: Laparotomie mediană superioară (xifoombilicală).

Vizualizarea, mobilizarea şi scoaterea duodenului în plagă. Pentru înregistrarea potențialelor electrice montăm 3 electrozi din aur cu suprafaţa de 20 mm² în diferite regiuni ale tractului digestiv *(Fig. 3, 4)*: Electrodul proximal - în regiunea bulbului duodenal (1), cel distal (2) la 4 – 5 cm distanţă aproximativ la D3, cel neutru (3)- interintestinal în bazinul mic.

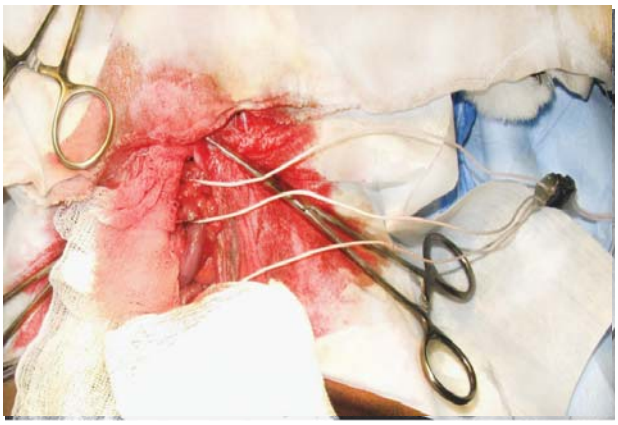


Fig. 3. *Plasarea electrozilor pentru inregistrare -(1,2,3), zona inoculării nanoparticulelor în peretele duodenal (4)*

După fixarea electrozilor înregistrăm potențialele electrice duodenale fără stimularea tractului digestiv. Cu seringa pentru insulinoterapie se inoculează nanoparticulele semiconductoare în tunica submucoasă şi musculară a duodenului *(Fig. 5,6,7)*.

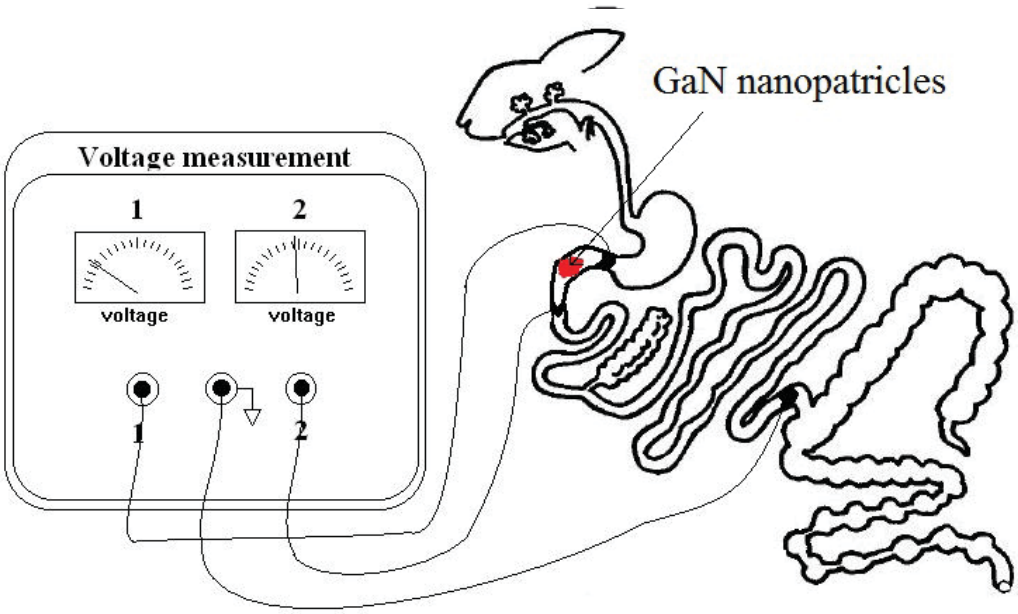
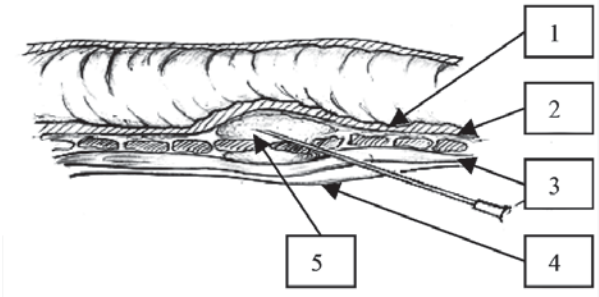


Fig. 4. *Reprezentarea grafică a experimentului*



Fig. 5. *Foto intraoperator. Inocularea nanoparticulelor semiconductoare în peretele duodenal*



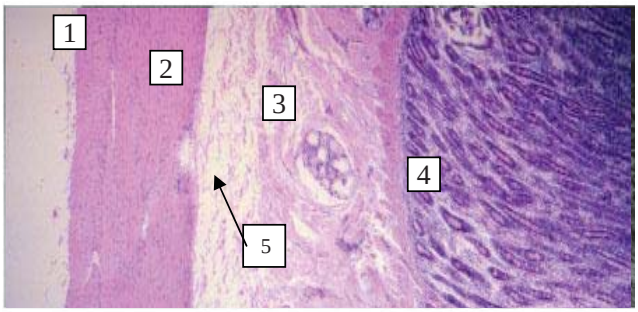


Fig. 6,7. *Schema inoculării nanoparticulelor în peretele duodenal; 1-tunica mucoasă; 2-tunica submucoasă; 3-tunica musculară; 4–tunica seroasă, 5-zona inoculării nanoparticulelor semiconductoare*

Stimularea motilităţii duodenului prin intermediul activării nanoparticulelor semiconductoare (Nitrură de Galiu) cu câmp ultrasonor transmis de la suprafaţa corpului, prin utilizarea unui transductor piezoelectric alimentat de la un generator de semnale electrice cu amplitudinea şi frecvenţa variabile (50 V – 200 V şi 20 kHz–2MHz).

Rezultate. Datorită proprietăţilor piezoelectrice pronunţate ale nitrurii de galiu, nanoparticulele se polarizează sub influenta câmpului ultrasonor, ceea ce conduce la stimularea electrică a regiunii musculare adiacente nanoparticulelor injectate. În rezultat, survine contracţia musculară care deplasează bolul alimentar pe traiectul tractului digestiv. Durata necesară de acţiune a ultrasunetului este mai mică de 1 s. Au fost înregistrate potenţialele electrice duodenale apărute în urma stimulării nanoparticulelor, unde s-a constatat creşterea frecvenţei potenţialelor electrice a duodenului *(Fig. 8)*.

Laparorafie. Aplicarea pansamentului aseptic. Farmacoterapia postoperatorie a inclus preparate opioide, antibiotice. Pansamente zilnice cu Betadin.

Avantajele metodei revendicate:

• Excluderea plasării electrozilor externi necesari stimulării electrice;

• localizarea mai eficientă a zonei supuse stimulării electrice având ca rezultat riscul minim de necrotizare a ţesuturilor;

• plasarea nanoparticulelor în peretele TGI miniinvaziv prin intermediul gastroscopului, dispozitivelor de imagistică medicală;

• metoda propusă nu necesită intervenţie chirurgicală şi este miniinvazivă pentru pacient;

• posibilitatea stimulării artificiale a motilităţii TGI la distanţă prin aplicarea unui câmp ultrasonor extern obţinut de la transductor piezoelectric.

• produsul dat este unic şi în premieră pentru RM.

Concluzii:

1. Nanoparticulele semiconductoare permit extinderea gamei de metode mini invazive destinate stimulării artificiale a motilităţii TGI şi nu provoacă necroză în locul de aplicare a stimulării motilităţii. Nanostructurile în baza GaN au un rol important în procesul de stimulare a motilităţii TGI acţionând în calitate de microbaterii ce adaugă potenţialul electric necesar pentru a genera contracţia tractului gastrointestinal.

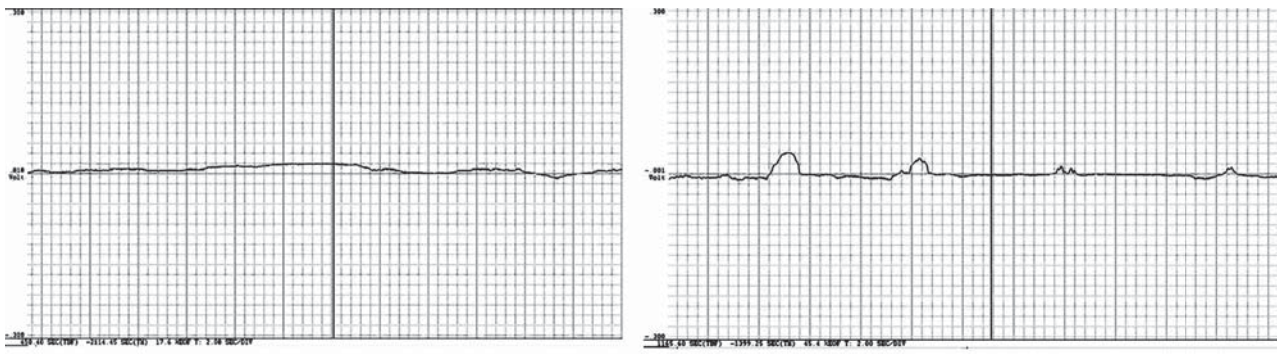


Figura 8. *Potenţialele electrice a duodenului până la inocularea nanoparticulelor semiconductoare*

2. Distanţa optimă între electrozii de înregistrare a potenţialelor electrice duodenale este de 5 cm.

3. Activarea nanoparticulelor semiconductoare (Nitrură de Galiu) cu câmp ultrasonor transmis de la suprafaţa corpului, prin utilizarea unui transductor piezoelectric alimentat de la un generator de semnale electrice cu amplitudinea şi frecvenţa variabile (în limitele 50 V – 200 V şi 20 kHz – 2 MHz duce la creşterea frecvenţei potențialelor electrice şi, respectiv, a motilităţii duodenului.

Bibliografie

1. Hanani M. *Introduction to interstitial cells of Cajal*. Microscopy Research and Technique**,** Volume 47, Issue 4, 15 November 1999, Pages: 221–222, Article first published online: 3 DEC. 1999, DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19991115)47:4<221::AID-JEMT1>3.0.CO; 2-H.

2. Hotineanu V., Bortă E., Hotineanu A., Cazac A., Ferdohleb A., Hurmuzache, A., Bujor S. *Modification of Gastric Ph in the malrotation of the duodenum with the duodenostazis.* revista „Chirurgia", număr special –rezumate, Editura CELSIUS, Sinaia, România, vol.108, supliment 1, 2013, p.S256. ISSN1221-9118, ISSN (online):1842-368x.

3. Hotineanu V., Bortă E., Hotineanu A., Cazac A.. *Starea morfofuncţională a duodenului şi impactul ei în patologia gastroduodenobiliopancreatică*. Arta Medica. Chisinau, 2010, nr.3 (42).

4. Jewett S.A., Makowski M.S., Andrews B., Manfra M.J., Ivanisevic A. *Gallium nitride is biocompatible and non-toxic before and after functionalization with peptides*. Acta Biomaterialia 2012;8(2):728–733.

5. Majid Minary-Jolandan, Rodrigo A. Bernal, Irma Kuljanishvili, Victor Parpoil, Horacio D. Espinosa. *Individual GaN Nanowires Exhibit Strong Piezoelectricity in 3D.* Nano Letters 2012 12 (2), 970-976.

6. Ördög T., Ward S.M., Sanders K.M. *Interstitial cells of Cajal generate electrical slow waves in the murine stomach.* The Journal of Physiology. 1999; 518 (Pt 1):257-269. doi:10.1111/j.1469-7793.1999.0257r.x.

7. Vannucchi Maria-Giuliana. *Receptors in interstitial cells of Cajal: Identification and possible physiological roles.* Microscopy Research and Technique**,** 1999, Volume 47, Issue 5, Pages: 325–335, Article first published online:3 DEC 1999, DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19991201)47:5<325:AID-JEMT4>3.0.CO; 2-C

8. Ward S. M., Ordog T., Koh S. D., Baker S. A., Jun J. Y., Amberg G., Monaghan K., Sanders K. M. (2000). *Pacemaking in interstitial cells of Cajal depends upon calcium handling by endoplasmic reticulum and mitochondria*. J Physiol 525 Pt 2, 355-361.

9. Youtsey, C. Romano, L. T. Adesida I.. *Gallium nitride whiskers formed by selective photoenhanced wet etching of dislocations*. Appl. Phys. Lett., Vol. 73, No. 6, 10 August 1998.

10. http://www.medicalstudent.ro/medicina-interna/celulele-interstitiale-cajal-qgeneratorul-electricq-al-tubului-digestiv.html 6.

REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL PACIENŢILOR CU PATOLOGIA CĂII BILIARE PRINCIPALE PE FUNDAL DE MALROTAŢIE DUODENALĂ ASOCIATĂ CU DUODENOSTAZĂ

Artur Hurmuzache[1] – dr. în şt. med., Vladimir Hotineanu[2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., m.c. AŞM, Adrian Hotineanu[2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Alexandru Ferdohleb[2] – dr. în şt. med., conf. univ., Eduard Bortă[1] – dr. în şt. med.,
[1]LCŞ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv",
[2] Catedra 2 Chirurgie, IP USMF „Nicolae Testemiţanu"
e-mail: artur2007-22@mail.md, tel. 079519750

Rezumat

Scopul acestui studiu a constat în optimizarea tratamentului chirurgical la pacienţii cu patologia benignă obstructivă a caii biliare principale (stenoza PDM, stricturi ale CBP, colangită, litiază canaliculară) pe fundalul malrotaţiei duodenale asociate cu duodenostază. Lotul de studiu a constituit 110 pacienţi cu patologia CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază, trataţi în perioada anilor 1998 – 2009 în Clinica 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemiţanu". În anamneză toţi pacienţii au suportat colecistectomie şi intervenţii pe CBP, precum CPRGE, PSTE cu sau fără litextracţie. Prezenţa refluxului duodeno-coledocian impune apariţia patologiilor sus-numite. Din anul 1998 este implimentată metoda chirurgicală ce contribuie la excluderea refluxului duodenocoledocian şi constă în transsecţia supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa „Y" a la Roux cu o lungime optimă a ei de 80 cm.

Cuvinte-cheie: duodenostază, colangită, icter mecanic, transsecţie supraduodenală de coledoc

Summary. Results of surgical treatment of the patients with pathology of the main biliary duct in duodenal malrotation associated with duodenostasis

The purpose of this study is to optimize the surgical treatment of patients with benign pathology of the main biliary tract (duodenal papillar stenosis, strictures, cholangitis, cannalicular lithiasis) in duodenal malrotation assotiated with duodenostasis. The study included 110 patients treated between 1998 and 2009 years in No. 2 Surgical Clinic of SMFU "Nicolae Testemitanu". All the patients presented a history of cholecystectomy and surgeries on MBT – ERCP (endoscopic retrograde cholecysto-pancreato-graphy) with or without lithextraction. Duodeno-biliary reflux was revealed to be the main cause of these disorders. Starting with 1998 a new surgical method of supraduodenal MBT transsection with the subsequent implantation into an 80 cm -long jejunum in "Y" a la Roux loop, this contribuiting to the prevention of the duodeno-biliary reflux.

Key words: duodenostasis, cholangitis, jaundice, supraduodenal MBT transsection

Резюме. Результаты хирургического лечения у пациентов с патологией общего желчного протока на фоне мальротации двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом

Цель этой работы является определение рациональности и эффективности хирургического лечения у пациентов с патологией общего желчного протока (стеноз большого дуоденального соска - БДС, стриктуры общего желчного протока - ОЖП, холангиты, холедохолитиаз) на фоне мальротации двенадцатиперстной кишки с дуоденостазом. В исследование были включены 110 пациентов проходившие лечение в периоде 1998 - 2009 в Клинике Хирургии №.2, ГУМФ «Николае Тестемицану». В анамнезе всем пациентам была произведена холецистэктомия и операции на ОЖП - ретроградная холангиопанкреатография, папиллосфинктеротомия с литэкстракцией или без нее. Дуодено-билиарный рефлюкс приводит к развитию выше указанных патологий. С 1998 года используется хирургический метод лечения который максимально снижает риск возобновления дуодено-билиарного рефлюкса который состоит в супрадуоденальной резекции ОЖП с имплантированием в петлю "Y a la Roux", с оптимальной длиной в 80 см.

Ключевые слова: дуоденостаз, холангит, желтуха, супрадуоденальная резекция ОЖП

Introducere. Până în anul 1998 tratamentul chirurgical efectuat în scopul restabilirii pasajului biliar în patologiile obstructive biliare consta în derivaţie bilio-digestivă prin tehnica coledocoduodenoanastomozei (CDA) sau coledocojejunoanastomozei (CJA) cu ansa în „Y" à la Roux. Aceste tehnici presupun direcţionarea fluxului biliar atât în ansa jejenuală à la Roux, cât şi în duoden prin calea biliară principală (CBP) patologic modificată şi papila duodenală mare (PDM) după papilosfincterotomia endoscopică (PSTE), fiind liber permiabilă. Această tehnică chirurgicală nu evită refluxul duodenocoledocian - moment etiologic fundamental al patologiei, fiind confirmat şi de rezultatele nesatisfăcătoare obţinute în perioada postoperatorie. Patologia biliara manifestată prin colică biliară, icter mecanic intermitent, hepatită colestatică, angiocolită, a persistat la 28(25,45%) bolnavi operaţi până în anul 1998, la care nu a fost aplicată exereza supraduodenală de CBP cu implantarea ei în ansa jejunală în „Y" à la Roux cu o lungime a ansei de 80 cm.

Rezultatele nesatisfăcătoare şi studiul minuţios al investigaţiilor clinico-paraclinice au generat pe prim plan rezolvarea refluxului duodenocoledocian prin ideea excluderii fluxului biliar în duoden, fapt marcat chiar în pofida postulatului indiscutabil anatomofiziologic: „direcţia fluxului biliar este unilaterală din coledoc în duoden". Astfel a fost concepută tehnica transsecţiei supraduodenale de coledoc cu suturarea segmentului distal în orb şi implantarea segmentului proximal în ansa în „Y" à la Roux, ultima având o lungime optimă de 80 cm. Evaluarea rezultatelor precoce şi tardive în urma aplicării tehnicii descrise mai sus confirmă, că această operaţie asigură excluderea oricărei verigi patologice ce ar menţine refluxul duodenocoledocian, colangita cronică şi icterul mecanic. Morbiditatea postoperatorie, ce constituie 2,72% (3 bolnavi), a fost facilitată de ansa în„Y" à la Roux, ultima având o lungime de până la 60 cm. În urma reconstrucţiei ansei jejunale în „Y", cu lungimea de 80 cm, a permis însănătoşirea acestor bolnavi, cu reintegrarea lor sociofamiliară şi profesională. Ţinem să notăm faptul, că pentru a preveni refluxul digestiv în căile biliare care duce la instalarea colangitei şi a complicaţiilor supurative prin generalizarea angiocolitei este absolut necesar de a prepara o ansă izolată în „Y" à la Roux, cu o lungime optimă de 80 cm. Criteriile date oferă o siguranţă anatomică şi fiziologică ce previne instalarea complicaţiilor survenite în rezultatul refluxului duodenocoledocian. Ignorarea condiţiilor tehnice expuse pot condiţiona complicaţii severe cât şi decesul pacientului operat prin transsecţia supraduodenală de coledoc cu o ansă jejunală în „Y" ce nu depăşeşte lungimea de 40 cm sau 60 cm.

În lotul nostru de studiu în perioada postoperatorie precoce nu au fost atestate complicaţii legate de actul operator aplicat pe CBP.

Material şi metode. În perioada anilor 1998-

2009 în clinică au fost spitalizaţi 15879 bolnavi cu patologii ale căilor biliare extrahepatice. Din numărul total de pacienţi 1826 (11,5%) au fost cu icter mecanic, dintre care, cu icter de geneză benignă au fost 1086 (59,47%). Icterul de geneză malignă - la 740 (40,53%) bolnavi. Lotul de cercetare a constituit 1086 de pacienţi cu icter mecanic de geneză benignă. Cauza principală a icterului mecanic a fost coledocolitiaza -78%, urmată de stenoza PDM -7,7%, stricturi cicatriceale a CBP -7,3%, iatrogenii - 6,0%, patologii congenitale -1%. Din ei au fost selectaţi 110 de pacienţi cu patologii ale CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază, care au suportat în anamneză colecistectomie. La toţi 110 (100%) de pacienţi au fost înregistrate semne clinice de colangită. Starea pacienţilor la internare a fost determinată ca fiind foarte gravă la 8 (7,27%) pacienţi, gravă - la 15 (13,63%) bolnavi, gravitate medie - la 47 (42,72%) pacienţi, la 41 (32,27%) bolnavi starea a fost relativ satisfăcătoare. În anamneză toţi pacienţii au suportat şi intervenţii la CBP cum ar fi: colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE), PSTE, CDA, CJA. Algoritmul diagnostic a inclus: datele clinice, testele de laborator, investigaţiile instrumentale: ultrasonografia (USG), duodenografia (cu sulfat de bariu), bilioscintigrafia, duodenomanometria, electrogastroenterografia (EGEG), RMN regim colangiographic, CPGRE. Investigaţiile paraclinice demonstrează prezenţa malrotaţiei duodenale (MRD) asociate cu duodenostază, refluxului duodenocoledocian, diametrului mărit a CBP peste 10 mm, cu prezenţa colangitei, coledocolitiazei (calculi autohtoni), prezenţa proceselor distrofice ireversibile în peretele CBP.

Bolnavii cu icter mecanic şi colangită au beneficiat de o pregătire farmacoterapeutică preoperatorie minuţioasă şi complexă, ce a constat în decompresia căilor biliare extrahepatice prin metode miniinvazive, de regulă realizată prin drenarea nazo-biliară pr. Baily. Terapia intensivă s-a rezumat la administrarea antibioticelor cu spectru larg de acţiune din grupa cefalosporinelor de generaţia III, macrolidelor, antifungice, glucocorticoizilor, procedeelor de detoxicare realizate prin diureză forţată, corecţia echilibrului hidro-salin şi acido-bazic, a metabolismului energetic, corecţia sistemului de coagulare a sângelui şi a funcţiei organelor vital importante, monitoring clinico-paraclinic permanent.

Metoda chirurgicală de tratament a fost selectată în funcţie de patologia prezentă, astfel în papilita stenozantă a fost practicată PSTE, în papilita stenozantă şi coledocolitiază – PSTE cu litextracţie endoscopică, în stricturile distale de CBP cu dilatare suprastenotică şi megalocoledoc secundar, coledocolitiază pe fondal de MRD asociată cu duodenostază – transsecţia supraduodenală de CBP, litextracţie cu CJA sau hepaticojejunoanastomoză (HJA) pe ansa în „Y" à la Roux, cu o lungime optimă a ansei - 80 cm.

În 5,45% (6 pacienţi) procedeul tehnic practicat a constat în excluderea fluxului biliar în duoden prin transsecţia supraduodenală de CBP cu CJA pe ansa în „Y" à la Roux, tehnică aplicată în clinică după anul 1998. În 4 (3,63%) cazuri s-a recurs la coledocolitotomie cu CDA, cauza fiind intervenţiile chirurgicale efectuate în antecedente (rezecţie gastrică pocedeul Bilroth II). CPGRE cu PSTE a fost aplicată la 100 (90,9%) pacienţi, dintre care au suportat litextracţii endoscopice - 78 (70,9%) pacienţi. Tehnica endoscopică miniinvazivă a fost realizată într-o şedinţă- 32 (41,02%) pacienţi şi în şedinţe repetate (2-5 şi mai mult) - la 46 (58,98%) pacienţi.

Rezultatele tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie precoce.

Evaluând rezultatele tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie precoce, la 110 pacienţi operaţi pentru patologia căii biliare principale pe fondal de MRD asociată cu duodenostază, am apreciat dezvoltarea în 18 (16,36%) cazuri a complicaţiilor postoperatorii (în Figura 1). Acest spectru al complicaţiilor

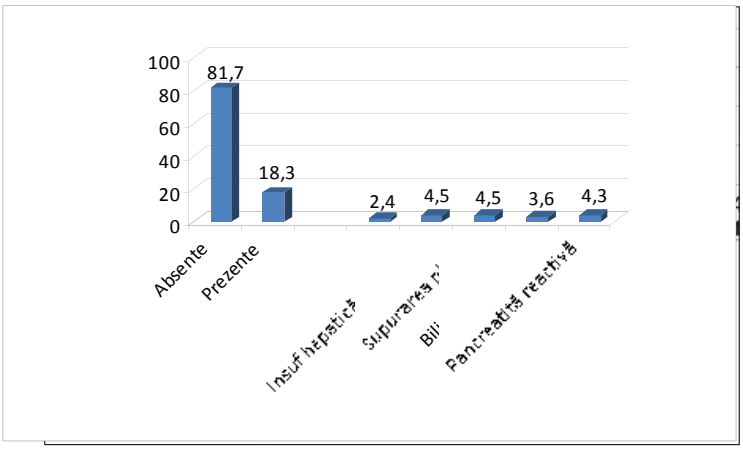


Fig. 1. *Frecvenţa complicaţiilor în perioada postoperatorie precoce la 18 (16,36%) din 110 pacienţi cu patologia CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază*

în perioada postoperatorie nu a fost legată de tactica chirurgicală aplicată la căile biliare extrahepatice, dar de starea generală tratată a bolnavului, cu dereglarea incipientă a statusului homeostatic. Aceste probleme au fost compensate pe parcursul aflării bolnavilor în staţionar. Notăm faptul, că nici un pacient în perioada postoperatorie precoce nu a necesitat reintervenţie chirurgicală repetată la căile biliare.

Obstrucţia biliară, colangita cronică în asociere cu hepatita colestatică au determinat scăderea capacităţii de apărare a organismului şi apariţia dificienţelor imunologice, care au căpătat expresie clinică prin dezvoltarea complicaţiilor septice în perioada postoperatorie precoce. La 8 (7,27%) pacienţi am înregistrat supurarea plăgii postoperatorii. Situaţia a fost soluţionată prin asanarea chirurgicală a plăgilor şi aplicarea pansamentelor zilnice cu remedii antiseptice (sol. Betadină 10%, sol. Iodonat 1%, sol sau pulbere Acid boric, sol. uleioasă de Clorfilipt, unguent Betadină, Levobor, Levomecoli ş.a.) cu prelevarea preventivă a materialului biologic pentru studiu microbiologic cu administrarea de antibiotice, imunomodulatoare, vitaminoterapie şi alte preparate farmacologice. A fost apreciată o evoluţie clinică favorabilă. În perioada postoperatorie tardivă nu s-a apreciat o acţiune nefastă a acestor complicaţii parvenite.

Imunitatea deprimată a organismului în urma patologiei suportate, traumatismul operator, durata intervenţiei chirurgicale, fondalul patologiilor pulmonare cronice (bronşita cronică) cât şi vârsta înaintată a bolnavilor, în ansamblu au contribuit la apariţia pneumoniei postoperatorii în 11 (10%) cazuri. S-a recurs la aplicarea măsurilor terapeutice complexe, cum ar fi: administrarea de antibiotice (terapie dublă sau triplă), remedii reologice, antiagregante, bronhodilatatoare şi efectuarea exerciţiilor respiratorii. La necesitate, cu scop diagnostico-curativ a fost efectuată fibrobronhoscopia. După aplicarea tratamentului conservativ a survenit însănătoşirea bolnavilor (fapt confirmat clinic şi paraclinic prin efectuarea repetată a radiografiei organelor cutiei toracice). Insuficienţa hepatică acută apărută în perioada postopertorie precoce la 5 (4,54%) bolnavi, a cauzat o situaţie clinică de risc vital important, fiind motivată de perioada îndelungată a evoluţiei colangitei cronice recidivante, cu implicarea în proces a ficatului, severitatea icterului, adresarea tardivă a bolnavilor la specialist. Au necesitat tratament în secţia Terapie intensivă, cu aplicarea remediilor reologice, hepatoprotectoare, măsurilor de detoxicare, corecţia echilibrului acido-bazic, hidrosalin, energetic. A fost necesară o perioadă de reconvalescenţă mai prelungită şi după externare, cu terapie de susţinere efectuată în condiţii de ambulator conform recomandărilor specialistului. Toate măsurile curative aplicate s-au încununat cu succes, fiind apreciată o evoluţie clinică pozitivă cu însănătoşirea ulterioară definitivă a acestor bolnavi. La bolnavii cu pareză intestinală postoperatorie tranzitorie - 10 (9,1%) cazuri aplicarea măsurilor terapeutice, îndreptate spre stimularea peristaltismului intestinal (sol. Prozerină 0,05%, sol. Metaclopramid, soluţie Laborey, lavaj gastric cu administrarea spasmoliticilor şi antiflatulente), s-au soldat cu o evoluţie pozitivă cu restabilirea tranzitului intestinal. Bilioragia tranzitorie apreciată la 4 (3,63%) bolnavi s-a stopat desinestătător, cu un debit maximal de 100 ml, fiind monitorizată cu ajutorul drenajului de siguranţă sub- şi supraanastomotic. Apariţia ulcerelor acute gastrice la 2 (1,82%) bolnavi, deasemenea este rezultatul fonului tarat de sănătate, patologiilor gastrointestinale cronice (gastrite cronice, reflux duodenogastral, malrotaţia duodenală, duodenostaza, prezente până la operaţie). Nu s-a atestat hemoragie semnificativă, situaţia fiind soluţionată prin aplicarea tratamentului cu remedii gastroprotectoare, antisecretoare, H2-blocatori, drenaj nazogastral cu lavaj gastric (cu sol acid aminocapronic, suspensie almagel, simalgel ş.a). Pancreatita reactivă postoperatorie a fost apreciată la 5 (4,54%) bolnavi, s-a manifestat prin elevarea amilazei serice cel mult de două ori de la normal, a avut un caracter tranzitoriu în urma tratamentului medicamentos complex aplicat şi în special - sol. Sandostatină 0,1 mg sau sol. Octreotid 0,1 mg (dosajul fiind apreciat în mod individual).

Soluţionarea icterului mecanic, normalizarea constantelor biochimice, în special, al bilirubunei, fosfatazei alcaline şi al fermenţilor citolitici hepatici, este rezultatul tratamentului chirurgical şi medicamentos corect aplicat.

În acest lot de studiu, letalitate spitalicească în perioada postoperatorie precoce nu am înregistrat. Toţi pacienţii operaţi au fost externaţi într-o stare generală satisfăcătoare, cu recomandările respective ale specialistului.

Rezultatele tratamentului chirurgical în perioada postoperatorie tardivă.

Evaluarea rezultatelor a fost efectuată în urma aprecierii stării pacienţilor în perioada postoperatorie, pe o durată de până la 10 ani, prin estimarea stării somatice, integrării sociofamiliale şi restabilirii capacităţii de muncă. Urmărirea rezultatelor la distanţă a fost realizată la toţi pacienţii ce au suportat tratament chirurgical pentru patologia CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază. Din anumite motive termenul observaţiilor la distanţă a variat, constituind un maxim de 10 ani. Evaluarea calităţii vieţii în perioada postoperatorie tardivă la aceşti bolnavi a fost posibilă prin elaborarea unui complex de probe anumite. Ele

Tabelul 1

Rezultatele postoperatorii la distanţă la pacienţii cu patologia CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază

Indicii strrii somatice	Subgrupul I (28 pacienţi)		Subgrupul II (82 pacienţi)		t	p
	Abs.	P±ES(%)	Abs.	P±ES(%)		
Colică biliară	22	20,0±3,81	9	8,2±2,62	2,5515	<0,05
Icter mecanic tranzitoriu	18	16,4±3,53	6	5,5±2,17	2,6291	<0,01
Prurit cutanat	18	16,4±3,53	5	4,5±1,98	2,9411	<0,01
Febră, subfebrilitate	22	20,0±3,81	4	3,6±1,78	3,8981	<0,001
Frison	22	20,0±3,81	4	3,6±1,78	3,8981	<0,001
Slăbiciune generală	26	23,6±4,05	9	8,2±2,62	3,1949	<0,01
Tulburări dispeptice	24	21,8±3,94	12	10,9±2,97	2,2099	<0,05
Greaţă, vomă	18	16,4±3,53	9	8,2±2,62	1,8662	>0,05
Scaun acolic	18	16,4±3,53	6	5,5±2,17	2,6291	<0,01
Colurie	18	16,4±3,53	6	5,5±2,17	2,6291	<0,01
Consum de medicamente	23	20,9±3,88	12	10,9±2,97	2,0473	<0,05

au inclus aspectul somatic, întru stabilirea modului de acomodare a organismului la efectele intervenţiei chirurgicale suportate. Acest fapt a fost posibil prin studiul evoluţiei clinice postoperatorii. Drept rezultat, în anamneza pacienţilor au fost identificate careva acuze restante sau apărute şi menţinute în perioada postoperatorie tardivă (Tabelul 1). Statusul somatic a fost apreciat în raport cu mai multe simptome:

- ✓ Icter mecanic tranzitoriu
- ✓ Colică biliară
- ✓ Febră sau subfebrilitate
- ✓ Frison
- ✓ Prurit cutanat
- ✓ Tulburări dispeptice
- ✓ Greaţă, vomă
- ✓ Slăbiciune generală, astenie
- ✓ Colurie
- ✓ Scaune acolice
- ✓ Administrare de medicamente

Rezultatele obţinute sunt direct proporţionale cu metoda chirurgicală aplicată, deaceea este argumentată divizarea lotului de cercetare în două subgrupe. Prima subgrupă - pacienţii care au fost operaţi până în anul 1998 (1990-1998) prin CPGRE, PSTE cu sau fără litextracţie, CJA pe ansa izolată a la Roux sau CDA, dar au fost internaţi repetat începând cu anul 1998. A doua subgrupă - pacienţii operaţi după anul 1998, fiind aplicată o metodă nouă de tratament chirurgical, ce a fost implementată în Clinica I Catedra 2 Chirurgie a IP USMF „Nicolae Testemiţanu”. Metoda are drept scop excluderea refluxului patologic enterocoledocian pe fundalul MRD asociată cu duodenostază şi constă în transsecţia supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa „Y” à la Roux, ultima având o lungime optimă de 80 cm.

Astfel, 28 (100%) pacienţi operaţi până în anul 1998 considerăm că au avut rezultate postoperatorii convenţional nesatisfăcătoare, deoarece la 22 (78,57%) dintre ei a reapărut colica biliara, febra, frisoanele, iar în 18 (64,28%) cazuri s-a atestat recidiva icterului mecanic acompaniat de prurit cutanat, urinări hipercrome, scaune acolice. La 24 (85,71%) pacienţi au fost prezente tulburările dispeptice manifestate prin greaţă, senzaţie de amărăciune în gură, pirozis. La 26 (92,85%) bolnavi a fost prezentă slăbiciunea generală şi astenia mai mult sau mai puţin pronunţate. Din aceste considerente 22 (78,57%) bolnavi au necesitat un consum de preparate farmacologice, precum spasmolitice (No-şpa, Baralgină, Papaverină), antibiotice (Ampicilină, Cefazolină, Metronidazol, macrolide), analgezice (Analgină, Diclofenac, Tramadol), antipiretice (Paracetamol, soluţii litice cu Analgină şi Dimedrol ş.a.), somnifere, enzime digestive, antacide, gastroprotectoare. Din această grupă au fost reoperaţi 10 (35,71%) bolnavi. Metodele intervenţiilor chirurgicale au constat în exereză supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa à la Roux. Perioada postoperatorie după efectuarea intervenţiei chirurgicale sus-menţionate s-a caracterizat printr-o dinamică pozitivă, cu dispariţia semnelor de colangită şi însănătoşirea bolnavilor.

În acest lot de bolnavi, rezultatele nesatesfăcătoare apreciate ne-au obligat să analizăm aprofundat situaţia clinică dată, pentru a înţelege care este cauza recidivelor suferinţei date şi care ar fi calea optimă de rezolvare a acestor situaţii. Menţionăm faptul, că începând cu anul 1998 în clinică în protocolul bolnavului cu sindrom postcolecistectomic (SPCE) la rând cu USG abdomenală este implementată şi realizată gastroduodenografia, drept metodă radiologică obligatorie de investigare a acestor bolnavi cu recidiva colicilor biliare. În condiţiile prezenţei MRD asoci-

ată cu duodenostază, CDA, cât şi CJA nu lichidează refluxul duodenocoledocian, deoarece duodenostaza este substratul morbid de apariţie şi menţinere al acestui reflux. Drept consecinţă are loc recidiva colangitei cu cronicizarea procesului şi cu apariţia schimbărilor ireversibile în peretele CBP. Aceste schimbări patologice servesc drept substrat în formarea stricturilor de CBP, dilatărilor atonice ireversibile de CBP, cu dereglarea evacuării bilei şi apariţia litiazei canaliculare „autohtone". Gravitatea acestor situaţii ne-au condus în anul 1998 să propunem şi să aplicăm în premieră următoarea metodă chirurgicală, ce constă în transsecţia supraduodenală de CBP cu implantarea lui în ansa „Y" à la Roux, ultima având o lungime optimă de 80 cm. Această metodă exclude refluxul himusului alimentar din duoden în CBP, deoarece are loc deconectarea duodenului din pasaj. Conform acestei tehnici, pe perioada anilor 1998-2009 au fost operaţi 110 (100%) pacienţi cu patologia CBP pe fondal de MRD asociată cu duodenostază. În urma aprecierii rezultatelor tratamentului efectuat cu studierea parametrilor selectaţi, am fixat că la majoritatea absolută a bolnavilor în perioada postoperatorie, timp de 24 luni, nu a fost apreciată colica biliară, a dispărut icterul mecanic intermitent, semnele colangitei cronice recidivante, fenomenele dispeptice, cu reabilitarea lor socioprofesională.

Notăm, că în 3 (2,72%) cazuri, după 6-8 luni de la intervenţia chirurgicală reconstructivă efectuată, a reapărut colica biliară şi angiocolita. În urma investigaţiilor clinico-paraclinice efctuate, s-a constat recidiva angiocolitei. Bolnavii au fost reoperaţi. Intraoperator s-a apreciat: stare după transsecţia supraduodenală de CBP cu CJA pe ansa „Y" à la Roux, ultima având o lungime de 40 cm în două cazuri şi, respectiv, 60 cm într-un caz. Acest moment tehnic important a fost apreciat de noi drept cauza reapariţiei în perioada postoperatorie a suferinţei biliare, cauza fiind reinstalarea refluxului enterocoledocian. Pentru înlăturarea acestei cauze, s-a recurs la intervenţie chirurgicală reconstructivă repetată, caracterizată prin reconstrucţia ansei în „Y" a la Roux, mărind lungimea ansei de până la 80 cm. În perioada postoperatorie au cedat colica biliară şi semnele angiocolitei. Pacienţii s-au aflat în vizorul nostru de la trei până la 15 ani. Pe parcurs, pacienţii s-au reabilitat psihosocial, reintegrat şi profesional. În altele două cazuri, peste 14 luni de la intervenţia chirurgicală s-a reinstalat icterul mecanic, coluria, pruritul cutanat, fenomenele dispeptice. În urma investigaţiilor efectuate şi anume a colangiografiei prin RMN, a fost atestată prezenţa litiazei la nivelul anastamozei biliodigestive, soluţionate prin reintervenţie chirurgicală cu enterotomie, plastia gurii de anastomoză enterobiliară şi litextracţie.

Concluzii:

1. Monitoringul postopeprator al pacienţilor are importanţă deosebită, deoarece ne-a permis să evaluăm rezultatele tratamentului aplicat şi să-l optimizăm, ceea ce a dus practic la lichidarea eficientă şi calitativă a complicaţiilor survenite la aceşti bolnavi.
2. Experienţa obţinută demonstrează corectitudinea programului propus de diagnostic şi de tratament chirurgical al bolnavului cu patologia CBP pe fundal de MRD asociată cu duodenostază, ceea ce permite reducerea considerabilă a ratei morbidităţii şi mortalităţii postoperatorii precoce şi tardive la acest grup de bolnavi.

Bibliografie

1. Hotineanu V., Hotineanu A., Pripa V., Hurmuzache A., Bortă E. *Aspecte de diagnostic radio-imagistic al ulcerelor simptomatice instalate pe fundalul malrotaţiei duodenale*. Arta medica. Chişinău, 2006, nr.3(18), p. 3-6.

2. Bortă E., Hurmuzache A., Deatişen A. *Modificările fiziopatologice în malrotaţia duodenală asociată cu duodenstază. Zilele Universităţii consacrate anului „Nicolae Testemiţanu"*. Anale ştiinţifice ale IP USMF „Nicolae Testemiţanu". Chişinău, 2007, vol. IV, ediţia a VIII-a., p. 153-156.

3. Hotineanu V., Hotineanu A., Pripa V., Gorea D., Hurmuzache A., Bortă E. *Semiologia radiologică a ulcerelor simptomatice duodenale instalate pe fundalul malrotaţiilor duodenale.* Zilele Universităţii consacrate anului „Nicolae Testemiţanu". Anale ştiinţifice ale IP USMF „Nicolae Testemiţanu". Chişinău, 2007, vol.IV, ediţia a VIII-a, p. 57-61.

4. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A., Pripa V., Gorea D., Hurmuzache A., Bortă E., Cucu I. *Algoritmul de diagnostic al litiazei biliare la bărbaţi*. Al IV-lea Congres Naţional ARCE. Iaşi, România, 2008. Revista medico-chirurgicală a Societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi. Caiet de rezumate, p. 52-53.

5. Hotineanu V., Hotineanu A., Hurmuzache A. *Megacoledocul secundar idiopatic*. Chirurgie. Curs selectiv. Chişinău, 2008, p. 459-475.

6. Hotineanu V., Hotineanu A., Pripa V., Gorea D., Hurmuzache A., Bortă E. *Malrotaţia duodenală – factor etiopatogenetic al ulcerelor simptomatice duodenale.* Congresul Naţional de Chirurgie. Eforie Nord, România, 2008. Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.103, p. 15.

7. Hurmuzache A., Hotineanu V., Hotineanu A., Bortă E., Deatişen A. *Algoritmul de diagnostic în patologia căilor biliare extrahepatice pe fundal de malrotaţie duodenală asociată cu duodenostază*. Congresul Naţional de Chirurgie. Eforie Nord, România, 2008. Supliment, Chirurgia (Bucur.). vol.103, p. 210.

8. Ferdohleb A., Hotineanu V., Hotineanu A., Cotoneţ A., Marga S., Hurmuzache A. *Oportunităţi de diagnostic şi tratament în stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice*. A XXXI-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeeu". Piatra Neamţ, România, 2009. Supliment, Chirurgia (Bucur.), p. 36.

9. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A., Pipa V., Hurmuzache A., Bortă E. *Devierile pH-ului gastric la pacienţii cu malrotaţie duodenală asociată cu duodenostază*. A XXXI-a Reuniune a chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeşu". Piatra Neamţ, România, 2009. Supliment, Chirurgia (Bucur.), p. 37.

10. Hotineanu V., Hotineanu A., Hurmuzache A., Bortă E. *Patologia căii biliare extrahepatice pe fundal de MRD asociată cu duodenostază*. Arta Medica. Chişinău, 2010, nr.3(42), p. 40-49.

11. Hotineanu V., Hotineanu A., Bortă E., Cazac A., Ferdohleb A., Pripa V., Hurmuzache A. *Starea morfofuncţională a duodenului şi impactul ei în patologia zonei gastroduodenobiliopancreatice*. Arta Medica. Chişinău, 2010, nr. 3(42), p. 69-77.

12. Hurmuzache A., Hotineanu V., Hotineanu A. Bortă E., Cazac A., Ferdohleb A., Bujor S., Pripa V., Balan Iu. *Aspecte de diagnostic al patologiei căii biliare principale pe fundal de malrotaţie duodenală asociată cu duodenostază*. Anale ştiinţifice ale IP USMF „Nicolae Testemiţanu". Chişinău, 2011, vol. IV, p. 32-42.

13. Hotineanu V., Bortă E., Hotineanu A., Cazac A., Ferdohleb A., Hurmuzache A., Bujor S. *Devierile pH-ului gastric la pacienţii cu malrotaţie duodenală asociată cu duodenostază*. Congresul Naţional de Chirurgie. Timişoara, România, 2012. Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.107, p. S 251.

14. Hotineanu V., Hurmuzache A., Hotineanu A., Ferdohleb A., Cazac A., Bortă E., Bujor S. *Tratamentul chirurgical reconstuctiv în refluxul duodenocoledocian la pacienţii cu malrotaţie duodenală asociată cu duodenostază*. Congresul Naţional de Chirurgie. Timişoara, România, 2012. Supliment, Chirurgia (Bucur.), vol.107, p. S 244.

15. Hurmuzache A. *Duodenostaza şi impactul ei asupra căilor biliare extrahepatice*. Revista bibliografică. Anale ştiinţifice ale IP USMF „Nicolae Testemiţanu". Chişinău, 2012, vol. IV, p. 80-89.

16. Hurmuzache A., Hotineanu V., Hotineanu A., Bortă E., Ştirbu V. *Duodenostază - Papilită stenozantă - Litiaza căii biliare principale*. Conferinţa Naţională de Chirurgie. Sinaia, România, 2013. Supliment, Chirurgia (Bucur.), p. S 119.

17. Hurmuzache A. *Asistenţa chirurgicală a pacienţilor cu patologia căii biliare principale pe fundalul malrotaţiei duodenale asociată cu duodenostază*. Curierul medical. Chişinău, 2014, nr. 4, Vol. 57, p. 40-44.

18. Горя Д., Хотиняну В., Припа В., Хотиняну А., Дятишен А., Хурмузаке А. *Патогенетическая роль мальротации двенадцатиперстной кишки в образовании ее симптоматических язв*. Клінічна Хирургия. Одесса, Украина, 2006, №9, (Додаток), с. 102-103.

19. Хурмузаке А. *Особенности диагностики и лечения патологии общего желчного протока на фоне мальротации двенадцатиперстной кишки ассоциирующей с дуоденостазом*. Актуальные вопросы современной хирургии. Сборник научно-практических работ, посвященный 65-летию почетного профессора КРАСГМУ Юрия Семеновича Винника. Красноярск, Россия, 2013, стр. 128-131.

ABORDAREA MULTIDISCIPLINARĂ CHIRURGICALĂ A LEZIUNILOR BILIARE POSTOPERATORII

Alexandru Ferdohleb – dr. în şt. med., conf. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Catedra 2 Chirurgie,
Chişinău, Republica Moldova
e-mail: alexandru.ferdohleb@gmail.com, tel. +37379401361

Rezumat

Managementul chirurgical multidisciplinar adresat pacienților cu leziuni biliare și stricturi biliare benigne este o problemă actuală de discuție și trezește actualmente multe direcții de cercetare științifică. Scopul studiului dat a fost de a sistematiza experiența noastră în tratamentul cu leziunilor biliare și a stricturilor biliare benigne, analizând în complex rezultatele atât imediate, cât și cel la distanță. **Metode**. În perioada 1989-2015, în Clinica1 Catedra 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemiţanu" au fost spitalizați 203 pacienți cu stricturi iatrogene a căilor biliare. Evaluarea clinică a bolnavilor a inclus câteva etape consecutive: 1) stabilirea diagnosticului etiopatogenetic; 2) decompresiunea preoperatorie a arborelui biliar; 3) actul chirurgical reconstructiv. În cazul stricturilor biliare, după cuparea icterului și a infecției biliare, am efectuat derivațiile bilio-digestive în dependență directă de nivelul obstacolului, preferând cele bilio-jejunale pe ansa izolată în "Y" à la Roux. **Concluzii**. Stricturile iatrogene a căii biliare principale au o evoluție complicată, cu multe intervenții chirurgicale, necesitând numeroase internări. Trebuie de depus eforturi pentru a fi depistate în timp oportun și a preveni complicațiile septice. În prima etapă se va recurge la decompresiune de arbore biliar, iar după cuparea procesului inflamator se va realiza reconstrucția bilio-digestivă. Acești pacienți necesită un program complex, multidisciplinar de monitorizare și analiză la distanță a stării de sănătate a pacienților ce au suportat intervenții reconstructive.

Cuvinte-cheie: leziune biliară iatrogenă, strictură biliară, colecistectomie laparoscopică

Summary. Multidisciplinary approach surgical lesions postoperative biliary

Surgical multidisciplinary management to patients with benign biliary strictures biliary lesions and is a current issue for discussion and awakens many directions scientific research now. The purpose of this study was to systematize our experience in the treatment of biliary lesions and benign biliary strictures, analyzing the complex results at both immediate and remote. **Methods**. Over the 1989-2015 years, were hospitalized 203 pacients and benign biliary strictures in the Clinic 1 2nd Department of Surgery of SMPU „Nicolae Testemiţanu". Clinical evaluation included several consecutive steps: 1) setting the ethiopatogenic diagnosis; 2) pre-operatory decompression of the biliary tree; 3) reconstructive surgical act. In case of biliary strictures, following the cut of jaundice and biliary infection, bilio-digestive derivations have been performed according to the level of the obstacle, preferring the bilio-jejunal on isolated loop in Y a la Roux. The post-operatory lethality was of 6 (2.63%) cases. **Conclusions**. The iatrogenic stricture of bile duct had a complicated evolution, with more surgeries, requiring many hospitalizations. It should be endeavored to be detected in a timely manner and prevent septic complications. The first phase will use tree biliary decompression, and after cropping inflammatory process will take biliary-digestive reconstruction. These patients require a complex, multidisciplinary remote monitoring and analysis of health status of patients who have undergone reconstructive interventions.

Key words: iatrogenic biliary injury, biliary stricture, laparoscopic cholecystectomy

Резюме. Интердисциплинарная хирургическая тактика лечения повреждений желчных протоков

Интердисциплинарная хирургическая тактика лечения пациентов с повреждениями желчных протоков и доброкачественными стриктурами, является актуальным вопросом для научных исследований. Целью данной работы было систематизация опыта лечения желчных повреждений и доброкачественных стриктур желчных протоков в призме анализа непосредственных результатов послеоперационного периода и в отдалённом этапе. **Методы**: за период 1989-2015 гг., в Клинике 1, кафедры хирургии №2, ГУМФ им. «Николае Тестемицану» было госпитализировано, 203 пациента с ятрогенными стриктурами желчных путей. Клиническое обследование пациентов включало несколько последовательных шагов: 1) установление этиологио-патогенетического диагноза; 2) предоперационная декомпрессия дерева желчных протоков; 3) восстановительные хирургические действия. В случае билиарнных стриктур, после купирования желтухи желчевыводящих инфекций, мы провели реконструктивные операции в прямой зависимости от уровня стриктуры, предпочитая билио-еюнальное соустье на изолированной петле по Ру. **Выводы**. Ятрогенные стриктуры желчных протоков имеют сложное развитие, с большим числом операций, требующих многочисленных ре-госпитализаций. Необходимо приложить усилия, чтобы обнаружить своевременно и предотвратить септические осложнений. На первом этапе будет использована декомпрессия желчевыводящих путей, и после того, как будет купирован воспалительный процесс, будет выполнена желчипищеварительная реконструкция. Эти пациенты требуют комплексного, многопрофильного мониторинга и дистанционно-временный анализ состояния здоровья пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства.

Ключевые слова: ятрогенная травма желчевыводящих путей, билиарная стриктура, лапароскопическая холецистэктомия

Introducere

leziunile biliare iatrogene rămân o complicaţie chirurgicală gravă, care poate avea consecinţe devastatoare atât imediat, cât şi la distanţă, inclusiv şi un risc semnificativ de deces precoci. Leziunile de duct biliar, care apar cel mai frecvent după o colecistectomie, prezintă o provocare extraordinară pentru serviciile chirurgicale, care necesită o abordare multidisciplinară la nivel de centre terţiare, pentru o gestionarea optimă. Dacă leziunea este nerecunoscută la timp sau a fost gestionată necorespunzător, atunci pot surveni complicaţii grave, cum ar fi colangita, ciroza biliară, şi hipertensiune portală. Aceste complicaţii presupun şi costuri considerabile la tratament, pierderea locului de muncă şiб un handicap de lungă durată [1,4].

Literatura de specialitate prezintă o abundenţă de date statistice şi de interpretări şi concluzii privitoare la incidenţa, factorii de risc şi mecanismele de producere a leziunilor iatrogene de cale biliară. Aşa incidenţa leziunilor biliare în timpul colecistectomiei deschise este raportat de a fi aproximativ 0.1-0.2% [1,3]. Incidenţa leziunilor biliare în urma colecistectomiei laparoscopice este cu siguranţă mai mare decât cea următoare colecistectomiei deschise şi conform datelor publicate variază între 0.4% şi 0.6% [2,3,4]. De asemenea, este de remarcat că leziunile biliare după colecistectomie laparoscopică sunt cu mult mai severe şi complexe decât cele întâlnite în timpul unei colecistectomii deschise.

În scopul de a defini tipurile de leziuni biliare (LB), au fost propuse mai multe clasificări ale LB, dar nici una nu este universal acceptată, deoarece fiecare dintre ele are propriile sale limite. Dintre acestea un rol fundamental îl au clasificarea lui Bismuth şi clasificarea Strasberg. Ele sunt cel mai frecvent utilizate de către medici practicieni. Clasificarea lui Bismuth [5] abordează grupul de pacienţi care prezintă cu strictură biliară stabilită şi repartizează pacienţii, pe baza nivelului de prejudiciu, care este un factor determinant al rezultatului evolutiv. Sikora şi colab. [6]

a modificat tipul 3 de stricturi în tip 3a / 3b, în funcție de etajul de nivel de confluență a canalelor hepatice, fiind intactă sau distrusă. Clasificarea lui Strasberg [7] se aplică pentru leziuni acute cu scurgeri bilă, leziuni laterale și, secționarea. Subgrupul transecțiuni (tip E) încorporează clasificarea Bismuth. Dezavantajul major al acestor clasificări este că unii factori importanți, care influențează rezultatul, nu sunt elucidate, cum ar fi spre exemplu leziunile vasculare; timpul decurs până la recunoașterea a prejudiciului; prezența fistulei biliare (externe / interne); hipertensiunea portală; funcția hepatică și prezența sau lipsa operațiilor reparatorii anterioare. Clasificarea Hannover [8] este cel mai rafinat din punct de vedere a combinării dintre clasificarea Bismuth și Strasberg și s-a adresat nemijlocit în evaluarea leziunilor biliovasculare. Să sperăm că, un sistem de clasificare cuprinzător, universal, acceptat la toate nivele serviciilor chirurgicale, va fi propus în viitorul apropiat și care să cuprindă obligatoriu toți parametrii relevanți, ce influențează rezultatul pe termen lung [9].

O evaluare clinică detaliată și o pregătire preoperatorie meticuloasă sunt determinanții importanți ai unui management de succes a unui pacient cu LB. Scopul major preoperatoriu este de a documenta gradul de disfuncție hepatică, să stabilească nivelul exact și de tipul de strictură, a prezenței sau lipsei infecției biliare și, a investiga posibilele complicații, cum ar fi ciroza biliară secundară și hipertensiune portală sau o eventuală fistulă biliară. De asemenea, este la fel de important de a diagnostica factori de risc medicali asociați în special, coexistentele maladii hepatice, de a detecta și corecta orice disfuncție hidroelectrolitică, dereglări de coagulare, sau metabolice, în asociere cu un control al infecției [10,11,13].

În mod tradițional, chirurgia este standardul de aur pentru gestionarea leziunilor biliare. Recent, diverse metode de intervenție endoscopică și radiologică au ocupat rolul lor important în gestionarea chirurgicală a acestor pacienți, astfel au permis o abordare mai puțin invazivă, cu rate mult mai reduse în morbiditatea tratamentului chirurgical. Rezultatele managementului multidisciplinar al leziunilor biliare iatrogene sau dovedit a fi mai bune, atunci când astfel de leziuni sunt gestionate în centrele specializate în chirurgia hepatobiliară [4,7,12,22].

La nivelul canalelor biliare magistrale, după leziune se constată o creștere a dimetrului de cale biliară supraobstacol, o îngroșare a peretelui canalicular, o creștere a numărului celulelor conjunctive proliferative și o creștere de fibre elastice. Unul din aspectele importante relevante la nivelul canalului biliar este prezența infiltratului inflamator din perete. Într-o situație electivă, o perioadă minimă de 3 luni între prejudiciu și reconstrucție, este optimal pentru rezoluția edemului și inflamarea țesutului din regiunea biliohepatică și pentru o dilatare a arborelui biliar proximal [4, 10]. La pacienții cu o fistulă biliară externă, totală, intervalul de la prejudiciu până la reconstrucție poate fi extinsă la 6 luni, cu condiția de management chirurgical adecvat, ce va asigura întoarcerea bilei exteriorizate în tractul digestiv, evitând tulburări hidroelectrolitice și dezvoltarea acoliei [11]. Grabă nejustificată în încercarea de a soluționa un prejudiciu la un stadiu incipient prin reconstrucție este asociată cu un risc ridicat de scurgere bilă postoperatoriu (30%), formarea strictură la distanță (25%), și o mortalitate înaltă (30%) [1,12].

Apogeul managementului unei stricturi biliare este restabilirea fluxului biliar în tractul gastrointestinal printr-o derivație biliodigestivă care previne colangita de reflux, nămolul biliar de stază și formare a calculilor biliari, re-strictură de cale biliară, sau leziuni hepatice cronice progresive. Reconstrucția chirurgicală are supremația față de care alte tehnici, cum ar fi percutanată sau endoscopice (dilatarea cu balon, sau stentarea). Hepaticojejunostomia (HJA) este standardul de aur în soluționarea reconstructivă a stricturilor biliare. Principiile chirurgicale cheie asociate cu o reconstrucție de succes a stricturii biliare sunt expunerii sănătoase, bine vascularizate a bontului biliar, care drenează întregul ficat și, pregătirea unui segment corespunzător de intestin (cel mai des un membrelor Roux-en-Y de jejun> 80 cm) pentru o afrontare fără tensiune la nivel de anastomoză mucoasă la mucoasă [13,14]. Tehnica Hepp-Couinaud de accesare a canalului hepatic stâng sub baza lobului pătrat permite o soluționare a leziunilor înalte, executând o derivație cu rezultate de încredere. Un HJA side-o side, făcut printr-o incizie longitudinală a canalului hepatic stâng produce o anastomoza largă, minimizează disecția din spatele căilor biliare și, scade riscul de devascularizare excesivă a canalelor hepatice [15,16].

Datele a mai multor centre terțiare ne prezintă mortalitatea postoperatorie variată de la 5% până la 8% [17]. În ultima decadă, odată cu perfectarea tehnicilor chirurgicale și managementului adresat stricturilor biliare, există o scădere considerabilă a mortalității operative cu multe serii mari de raportare la zero decese perioperator [18]. Factorii care afectează în mod negativ supraviețuirea sunt vârstă, operații reconstructive repetate, condiții medicale comorbide semnificative, sepsisul biliar și, ciroza biliară secundară.

Mai mulți factori trebuie luați în considerare atunci când se discută rezultatele pe termen lung în urma reconstrucțiilor adresate stricturilor biliare. Mai

multe centre de îngrijire terţiară raportă un rezultat satisfăcător în 80-90% dintre pacienţi. Factori importanţi, raportaţi în diferite prezentări la forumurile ştiinţifice, ne arată că predictorii de rezultate adverse includ, de regulă, stricturile proximale (Bismut tip 3 şi 4), multiple încercări anterioare de reconstrucţie, prezenţa unei boli hepatice parenchimatoase, hipertensiunea portală, anastomozele biliare dificile, sepsisul biliar, lipsa de experienţă a chirurgului [1,19].

În ciuda rezultatelor excelente din chirurgia reconstructivă pe termen lung, calitatea vieţii (CV) are rezultate modeste şi deseori nu sunt bine documentate. Studiile prezente deseori nu sunt complete şi nu permit stabilirea unor deziderate în această problemă dificilă.

Material şi metode

În acest studiu au fost urmăriţi 203 pacienţi cu leziuni biliare iatrogene, secundare a colecistectomiei laparoscopice sau tradiţionale, rezecţii gastrice, operaţi în Clinica de Chirurgie Nr.2 în perioada anilor 1989-2015 *(Fig. 1)*.

Pacienţii au provenit în cea mai mare parte din alte servicii chirurgicale, dar şi din Clinica Chirurgie Nr.2. Am sesizat etapa depistării nemijlocite a leziunii arborelui biliar, urmată de faza reparatorie, ce a avut drept scop restabilirea integrităţii arborelui biliar cu elemente de plastie de perete biliar şi drenare a căii biliare atât în exterior, cât şi interior. Etapa este urmată de perioada asanării complicaţiilor septice locale, a sepsisului biliar, a icterului şi, corecţia funcţiei hepatice. Această perioadă este urmată de un interval de timp de peste 3 luni, care în unele cazuri mai dificile au depăşit şi termenul de 6 luni chiar până la 12 luni, unde pacienţii primesc îngrijiri la locul de trai şi tratament pregătitor pentru etapa reconstructivă.

Sexul pacienţilor ne prezintă o preponderenţă a leziunilor biliare la femei cu un raport de F/B=4,49/1, ce corespunde proporţional cu numărul colecistectomiilor efectuate. În schimb, pacienţii de sex masculin prezintă mai frecvent colecistite cu grad de dificultate mai mare, colecistite gangrenoase, destructive cu abcese perivezicale, prezentând un raport de B/F=76%/40% din cazuri. În lotul de studiu 93(45,8%) de pacienţi cu leziuni biliare au suferit o intervenţie chirurgicală pentru o colecistită acută. Inflamaţia şi edemul au făcut ca ţesuturile să fie mult mai friabile, elementele vasculobiliare mult mai greu de identificat şi astfel întreaga zonă a triunghiului Calot mult mai vulnerabilă.

Vârsta pacienţilor prezenta o medie de 49,13±0,89 ani, prezentând cu prevalare populaţia aptă de muncă, ce evident a avut un impact social deosebit. Limita de vârstă a variat între limitele de 21-78 de ani şi, a inclus practic toate nivelurile de vârstă. Ponderea pacienţilor cu vârsta de până la 50 de ani a fost practic de 50% din cazurile prezentate 91(44,8%) din cazurile cu leziuni iatrogene au fost secundare unei colecistectomii tradiţionale. De regulă sunt cazuri de colecistită acută sau de situaţii de fibroză majoră cu deformarea raportului dintre colecist şi complexul vasculobiliar. Complexitatea majoră a cazurilor a impus să fie rezolvate din acces tradiţional, deseori în orele de noapte cu relaxare anestetică necorespunzătoare, cu acces dificil în spaţiul subhepatic, la care se şi mai adaugă o posibilă incizie inadecvată după dimensiuni. În 107(52,7%) cazuri leziunile au fost secundare la colecistectomiile laparoscopice. Situaţiile date mai des sunt motivate de colecistite scleroatrofice, anomalii anatomice, de hemoragii intraoperatorii. Rezecţia gastrică pentru ulcere caloase complicate cu penetraţie a cauzat leziune iatrogenă doar în 5(2,5%) cazuri. Cazurile luate în studiu au fost repartizate după cauza leziunii arborelui biliar. Evaluarea statistică a timpului când au avut loc leziunile ne-au permis să elucidăm prezenţa şi unui alt fenomen, ce posibil a facilitat apariţia leziunii. Am denumit acest fapt ca factor uman şi anume oboseala periodică. Aceasta este cumulativă şi prevalează de obicei înainte de conce-

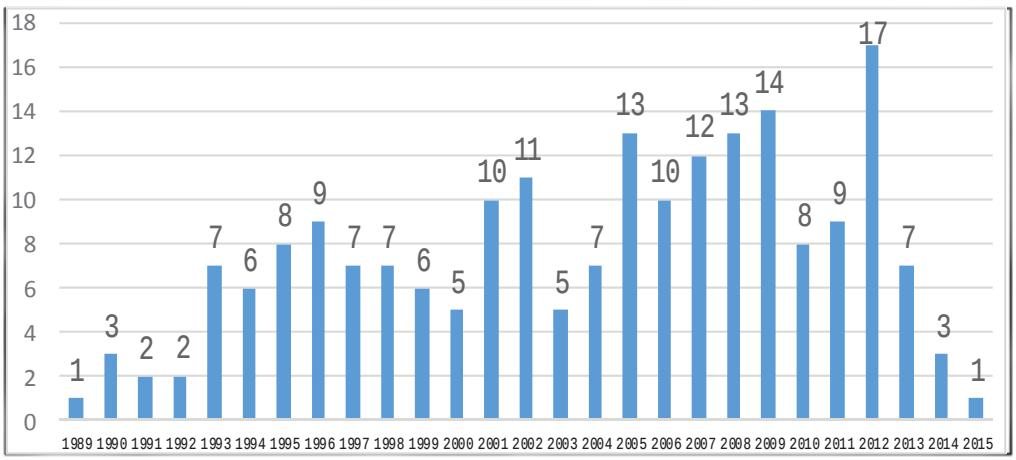


Fig. 1. *Distribuţia pe ani a cazurilor evaluate*

diu tradiţional, atingând maximumul, sau înainte de vacanţele de iarna sau primăvară. Desigur că fenomenul oboselii doar putea să faciliteze dar nu să fie un factor decisiv în producerea leziunii de cale biliară. Nu am observat vreo deosebire semnificativă între genul pacienţilor. La general este un fenomen unic.

Leziunile au inclus secţiuni complete sau parţiale ale canalului biliar principal şi leziuni ale canalelor hepatice drept şi stâng. După clasificarea lui Strasberg în 98% au fost leziuni majore ale claselor D-E. Leziunile au fost grupate în cele cu lezare integrală a canalului biliar principal fie prin clampare, suturare sau transecţiune de CBP. Un alt grup au fost cele unde lezarea era parţială a CBP, chiar păstrându-se posibilitatea de comunicare cu porţiunea distală de CBP. Acest fapt are o importanţă deosebită pentru o eventuală posibilitate de soluţionare a blocului prin metode miniinvazive.

Leziunile majore de clasele E s-au produs ca urmare a unei interpretări greşite a anatomiei locale având în vedere faptul că au fost apanajul fibrozei infundibulare şi a hemoragiilor motivate de variante diferite, non clasice a arterei cistice şi raportului ei cu ductul cistic. În leziunile de tip D a fost de regulă un colecist destructiv cu edem major în regiunea elementelor vasculo-biliare, cu o lipsă a unui raport anatomic normal, sau prezenţa unui colecist scleroatrofic cu amplasare intrahepatică cu schimbare severă a tabloului anatomic în regiunea triunghiului Calot. Deseori în aceste situaţii a fost necesitatea de utilizare cu zel de exces a electrocauterului, manipulând chiar pe peretele CBP, favorizând formarea unei escare pe viitor cu o eventuală bilioragie.

În tactica chirurgicală la ceastă etapă a importat foarte mult momentul când a fost constatată leziunea de cale biliară. Cel mai interesant este faptul că rezultatul la distanţă este direct proporţional cu timpul depistării leziunii şi tipului de lezare. Diagnosticarea în primele 24 de ore ne permite evitarea complicaţiilor septice locale, progresarea icterului mecanic şi a insuficienţei hepatice. Am primit o apreciere imediată a leziunilor în 16 cazuri (7,9%) şi un diagnostic întârziat în 187 (92,1%) de cazuri. Aprecierea imediată în cele 16 (7,9%) cazuri a permis evitarea complicaţiilor septice, a angiocolitei în perioada postoperatorie. Diagnosticele întârziate erau de regulă stabilite în secţiile chirurgicale din teritoriu, când era invitat specialistul consultat din clinicele universitare. Analizând datele, putem constata că depistarea imediată nu a făcut o corelaţie dintre leziunile totale sau parţiale. Observăm o prevalare a grupului cu depistare în intervalul de 4-7 zile. Este perioada când deja sunt complicaţii septice locale, peritonite biliare, icter mecanic eminent. Sunt pacienţi unde clinica de evoluţie imediată postoperatorie a fost vualizată, iar depistarea a fost deja la momentul instaurării unor complicaţii septice severe. Acest fapt este datorat specificului evolutiv al peritonitelor biliare, unde nu este caracteristică clinica hiperdinamică. Grupul unde leziunea a fost depistată la un termen de peste 8 zile sunt pacienţii la care s-au dezvoltat fistule biliare externe, motiv de transfer într-un centru terţiar pentru stabilirea diagnosticului. Evoluţia clinică la ei postoperator a fost satisfăcătoare, având doar eliminări bilioase pe drenul de siguranţă. E de menţionat, că la aceşti pacienţi nu au evaluat complicaţii septice postoperatoriu.

Implementarea chirurgiei laparoscopice a schimbat integral şi mecanismul de lezare. În materialul nostru am constatat aşa tip de lezări ca clipări totale, sau parţiale, transecţii totale de CBP, sau leziuni prin electrocauterizare excesivă. La sigur că aprecierea nemijlocită o face doar chirurgul care realizează operaţia corectoare. Deseori intervenţia este realizată în orele nocturne, în condiţii de spitale de circumscripţie. Detailarea mecanismului este vualizată din motive etice, sau procesului septic local, acest moment face dificilă o constatare statistică aprofundată. Am realizat o cercetare a tipului de leziune făcând o grupare în leziuni totale şi parţiale, fapt ce a putut fi realizat prin analiza amplă a fişelor de observaţie, a protocoalelor operatorii etc.

În lotul de studiu, 187 (92,12%) din cazuri au provenit din alte servicii chirurgicale, care au fost transferaţi în clinică. Experienţa clinicei a fost de 16 (7,88%) cazuri de leziune, ce au constituit 0,05% din toate cazurile de colecistectomii operate în clinică în această perioadă. Indicaţia pentru operaţia reparatorie a fost pusă imediat după ce s-a adeverit suspiciunea de leziune. Operaţiile au avut indicaţii de urgenţă chirurgicală, având drept scop restabilirea fluxului biliar, drenarea arborelui biliar şi prevenirea complicaţiilor septice majore. De obicei, în clinică este primit un termen de până la 24 ore de la momentul stabilirii leziunii. Arsenalul intervenţiilor reparatorii a inclus atât operaţii clasice precum plastii de CBP pe drenaj Kehr sau Robson, hepaticostomii externe cu microjejunostomii tip Delany, cât şi intervenţii miniinvazive endoscopice – dilatarea stricturii cu balonaşul, stentări endoscopice etapizate.

O evoluţie de tactică a survenit şi în tehnicile endoscopice aplicate. Dacă în anii ’90 se aplicau doar dilatările cu balonaş a sectoarelor compromise de CBP, uneori seriate, evitând progresia icterului şi angiocolitei, apoi după anul 2000 a început implementarea pe larg a stentărilor endoscopice. La început se făceau doar stentări unice care mai apoi după 2006 au evaluat spre stentare seriate cu dilatări progresive de sector îngustat trecând la dimensiuni mai mari de

stent, iar în perspectivă se recurge la stentare multiplă, ce permite o mai bună pregătire pentru intervenţia chirurgicală reconstructivă. Nivelul în lotul nostru pe parcursul ultimilor cinci ani a crescut până la 15 cazuri, rezolvate cu succes prin această tactică.

Pentru diagnosticarea leziunilor biliare şi evaluarea clinică s-a efectuat o serie de investigaţii: general de laborator, teste biochimice, instrumentale (sonografie, ERCP, CTC, RMN, relaparoscopia). În testele de laborator, indicatorii de colestază şi de funcţie hepatică, cum ar fi bilirubina, fosfataza alcalină (FA), gama-glutamil transpeptidaza-(GGTP), transaminaza alanină (ALT) şi aspartat transaminaza (AST), sunt cele mai utile. La pacienţii cu leziuni, stenoză biliară şi colestază sunt crescuţi parametrii: bilirubina serică, FA, GGT, indicii transaminazelor vor avea valori ca de obicei dacă nu este afectat ficatul şi nu avem citoliză. Niveluri ridicate ale transaminazelor indică deteriorarea parenchimul hepatic şi dezvoltarea secundară a hipoalbuminemiei, sau a cirozei biliare. Timpului de protrombină prelungit apărea ca urmare a funcţiei de sinteză hepatică deteriorată.

Orice reconstrucţie de cale biliară trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe: a) excizia ţesutului fibros din calea biliară proximală; b) realizarea unei anastomoze largi; c) prezenţa unei mucoase intacte, fără procese inflamatorii la toate 360^0 a liniei de anastomoză; d) o bună vascularizare pe linia de sutură; e) lipsa tensiunii la linia de anastomoză. Orice chirurg trebuie să tindă ca aceste principii să fie respectate integral. La sigur că sunt şi cazuri dificile, unde practic este imposibilă realizarea tuturor. Este cert că excizia ţesutului cicatricial şi excluderea tensiunii la nivel de anastomoză pot fi obţinute aproape întotdeauna.

În situaţiile când nu sunt respectate aceste principii, din motive de complexitate de caz, se recomandă de folosit tehnicile Hepp-Couinaud sau Smith Marlow. Aplicarea suturilor pe linia de anastomoză se va face de regulă termino-lateral faţă de ansă. Suturile atraumatice vor permite instalarea unei stomii într-un plan. După finisarea buzei posterioare, dacă calea biliară este mai mică de 15 mm e necesar de drenat obligatoriu gura de anastomoză. Experienţa ultimilor decenii a permis refuzul de drenările de carcasă în „U”, ca fiind foarte traumatice, iar păstrarea lor îndelungată în arborele biliar facilitează colangita cronică şi favorizează ciroza biliară. Folosirea acestora este foarte limitată şi vizează cazurile unde este imposibil de aplicat o anastomoză funcţională, având un risc mare de stenoză la distanţă. Actualmente sunt în vogă drenările de gură de anastomoză cu efecte bune hidrodinamice şi cu aplicare minim traumatizantă pentru arborele biliar. În experienţa noastră dăm prioritate procedeului Veolker. Folosim de regulă tuburi de silicon de dimensiuni 16 Fr. Durata aflării drenajului este individuală, de regulă, nu depăşeşte 6 săptămâni.

Pentru stricturile Bimuth tip I şi II recurgem la o coledocojejunostomie end-to-side, folosind coledocul şi ansa Roux, este deja o normă total recunoscută. În aceste situaţii de regulă, dispunem de un bont destul de ”lung”, care se ajustează bine la mucoasa intestinală. Chirurgul are o rezervă în manevrele de preparare a bontului biliar pentru a aplica suturile doar pe ţesut sănătos. În cazul a 82 (40,4%) din cazuri cu stricturi de tip I şi tip II am apelat la coledocojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată Roux cu o drenare a gurii de anastomoză după procedeul Veolker. La 16 (7,9%) din pacienţi am avut o dilatare a coledocului de peste 2 cm şi o situaţie favorabilă locală anatomică, ce ne-a permis de a ne abţine de la drenajul transanastomotic.

Pentru stricturile înalte Bismuth tip III şi IV realizarea hepticojejunostomiei se confruntă cu faptul că bontul biliar are dimensiuni mici, un proces de fibroză major. Pentru aşa situaţii a fost propusă tehnica Hepp-Couinaud. Intraoperator se prepară marginea segmentului III hepatic şi ligamentul hepatogastric. În locul trecerii ligamentului hepatogastric în fascia glisoniană se formează plăcuţa hilară. Se prepară plăcuţa hilară şi prin intersecţia ei se va ajunge la joncţiunea canalelor hepatice. Se va continua disecţia pe canalul stâng, ultimul fiind maximal dezgolit de ţesuturi. Metoda se bazează pe faptul că canalul stâng de regulă este în afara parenchimului hepatic. Se va diseca ţesutul fibros de la partea de jos a canalului hepatic comun. Bontul hepatic eliberat va permite realizarea metodei Petersen - introducerea în lumen a unei sonde metalice.

Ultima va uşura la maximum evidenţierea canalului stâng. După aceasta peretele anterior al ductului stâng se va inciza. Incizia se va începe de la joncţiunea canalelor în sus pe stângul. Manevra ne va permite să facem o gură de anastomoză adecvată după dimensiuni. Recurgem la o stomie latero-laterală cu suturi ordinare într-un singur plan. De regulă, aceste derivaţii înalte necesită obligatoriu o drenare a gurii de anastomoză. Drenarea se va face pe un termen de 6 luni. De obicei tehnica Hepp-Couinaud permite o afrontare ideală a mucoaselor şi evită stricturile de anastomoză la distanţă. În experienţa noastră această tehnică a fost folosită pe un lot 44,3% din cazuri.

Cele mai dificile cazuri din punct de vedere tehnic au fost stricturile de tip IV – 15 (7,4%) cazuri. Dificultăţile erau sporite de procesul cicatricial fibros prezent, de lipsa ductului hepatic comun şi implicarea joncţiunii ductului hepatic drept şi stâng în procesul cicatricial. Tehnica utilizată a permis individualizarea pediculului hepatic, apoi identificarea şi disecţia arterei hepatice până în hil şi, secţionarea plăcii hilare

pentru a putea individualiza hepaticul drept și stâng cu identificarea și explorarea CBP cu exploratorul metalic. S-a recurs la montarea bihepaticojejunostomiei pe ansa exclusă în Y a la Roux cu drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice după Voelker. Un principiu de bază pentru aceste anastomoze a fost aplicarea suturii atraumatice de tip PDS- 5/0 sau 6/0 într-un singur plan cu o afrontare minuțioasă a mucoaselor și excluderea totală a țesutului sclerotic inițial.

Rezultate

Stricturile iatrogene a căilor biliare sunt benigne doar histologic, altfel ele au un caracter clinic asemenea maladiilor maligne: tendință spre progresie, severe prin răsunetul lor general, dificil de corectat chirurgical și tendință de la recidivă, sunt prezente complicații severe postoperatoriu. De aceea, menționăm ca prima intervenție reconstructivă să fie radicală, rezolvând strictura.

Imediat postoperator am constat complicații la 13,3% din cazuri. La unii pacienți am avut de regulă o combinare de complicații și anume a pneumoniei postoperatorii cu cazuri de supurație de plagă, persistența bilioragiei după 72 de ore postoperator cu evoluția a unei dehiscențe parțiale de anastomoză, sau a dehiscenței parțiale cu supurația de plagă. Ele au fost motivate de prezența angiocolitei, a icterului mecanic tranzitor și a dificultăților tehnice la formarea anastomozei biliodigestive. Cel mai des am sesizat complicațiile pentru pacienții care au avut leziuni totale și au trecut prin peritonite biliare. Prezența țesutului fibros local în exces și a colangitei persistente au facilitat o evoluție clinică trenantă cu complicații imediate. Toate cazurile de complicații postoperatorii au fost soluționare conservativ și nu au necesitat intervenții chirurgicale repetate. Mortalitate postoperatorie la etapa operațiilor reconstructive nu a fost înregistrată, grație pregătirii preoperatorii, a decompresiunii adecvate a arborelui biliar și a terapiei intensive efectuate atât preoperator, cât și postoperator cu corecția antibacterială, hepatoprotectoare și volemică.

Urmărirea postoperatorie a constat în control clinic, biochimic și ecografic la o lună, apoi la 3 luni, la 6 luni și anual pentru o depistare eventuală a semnelor unei disfuncții anastomotice. Acolo unde erau aceste suspiciuni se apelau la investigații imagistice complexe precum CRMN sau CT. O parte din pacienți au fost urmăriți la spitalul raional sau orășenesc de circumscripție. Cel mai efectiv a fost legătura directă a fiecărui pacient cu Clinica de Chirurgie Nr. 2.

Complicații la distanță au fost marcate în 29 (14,3%) de cazuri. Timpul apariției complicațiilor a fost variat de la caz la caz și a constituit o medie de 29,32±3,28 luni de la operația reconstructivă cu DS de 17,37. În toate aceste cazuri episodic a fost tabloul clinic de angiocolită, asociată cu icter tranzitor, episoade de colică biliară, frisoane. Realizare unui program complex de evaluare a permis s-ă constatăm în timp oportun cauza nemijlocită a complicațiilor survenite și să demonstrăm efectiv legătura cu derivațiile biliodigestive aplicate și stricturile biliare soluționate antecedente.

Cel mai frecvent au fost cazurile de strictură a hepaticojejunoanastomozei, ce au fost remarcate în 24 (11,8%) cazuri. Situația clinică lămurită de un proces fibroplastic sever la nivel de gură anastomotică, ce a evaluat cu tabloul clinic de icter mecanic, episoade de angiocolită purulentă, insuficiență hepato-renală. Am avut 3 (1,5%) cazuri de formare de calcul de fir asociat cu strictură parțială de HJA. La acești pacienți la formarea anastomozelor s-a folosit mătasea 3/0 ca material de sutură, iar anastomoza a fost realizată în condiții tehnice dificile. La un pacient derivația bilio-digestivă s-a efectuat cu o ansă jejunală în Roux cu un braț mai mic de 50 cm. La distanță a evoluat un reflux major entero-biliar, ce a fost asociat cu o colangită de reflux cu episoade de icter tranzitor, frisoane, stări septice. Am avut un caz unde leziunea biliară a fost mixtă, vasculo-biliară, în etapa de corecție și drenare a arborelui biliar am constata o asigurare adecvată prin colaterale a lobului hepatic vizat. După reconstrucție la un termen de 1 an pacientul a făcut un episod de hemobilie cu icter mecanic. Internat de urgență în clinică, unde la examenele instrumentale (CRMN și angio- CT) s-a constata o strictură de anastomoză și o pseudoaneurizmă de ram drept artera hepatică cu erupere în arborele biliar. Toți acești pacienți au necesitat intervenții chirurgicale reconstructive repetate, cu rezultate postoperatorii bune, apreciate la distanță.

Discuții

Stricturile iatrogene a căilor biliare magistrale sunt caracterizate de un grad mare de severitate, cu tendință de localizare proximală în creștere pe parcursul ultimilor ani. Majoritatea intervenții reparatorii asupra căilor biliare și de drenaj temporara necesită o nouă intervenție de reconstrucție bilio-digestivă [1,3,4].

În chirurgia stricturilor biliare benigne, reconstrucția sistemului biliar prin HJA a devenit o procedură standard. Anastomoza este realizată cu sutură contemporană într-un singur plan, mucoasă-la-mucoasă, folosind un braț jejunal Roux în Y. Ea s-a adeverit de a fi de siguranță și fezabilă, chiar și în reconstrucțiile înalte cu aplicarea simultan cu mai multe conducte biliare [4,11,14].

La formarea HJA se aplică diferite tipuri de sutură a bontului biliar la intestin. O importanță deo-

sebită o are distanța de aplicare a suturii, adâncimea de suturare, tipul suturii aplicate. Evoluția tehnologiei aplicării acestor anastomoze a fost în directă legătură cu evoluția materialului de sutură. În practica curentă anastomozele se realizează cu suturi ordinare, ce sunt trecute prin toate straturile. Acceptăm ca material de sutură PDS, Vicril 4/0-5/0. Punem accentul pe un ermetism bun, aplicând suturile cu un pas 2-3 mm. Buza posterioară de regulă se aplică cu nodurile în lumen, iar ce anterioară cu cele în exterior. Linia de sutură este întărită cu suturi anterioare sero-seroase până la 5 la număr doar la necesitate [20,21].

Indiferent de nivelul bontului biliar, sutura de precizie mucoasă-la-mucoasă într-un singur plan de suturi întrerupte și plasarea de tuburi dren transanastomotic realizează o anastomoză suficientă cu scurgeri bilă rare sau stricturi la distanță. Este destul de important în timpul anastomozei înalte, hilare și fie drenat separat fiecare canal biliar. Rezultatul pe termen lung pentru aceste situații a fost raportat ca fiind comparabil cu hepaticojejunoanastomozele joase [1,15,21, 22].

Rezultatele la distanță a HJA pe ansa Roux este atestată în majoritatea publicațiilor tematice ca foarte bună, având un rezultat excelent în peste 85% din cazuri. Drept termen optimal de evaluare postoperatorie a rezultatelor este propus cel puțin 5 ani de la reconstrucție. Într-un șir de studii se prezintă că două treimi din complicații au loc în termen de 2 ani și 80% în termen de 5 ani, iar 20% din eșecuri pot să apară după 5 ani de la operație. Într-o serie de lucrări este prezentat că 40% din re-stricturi au fost identificate mai mult de 5 ani de la operația reconstructivă. Prin urmare, este necesar un minim de urmărire de 5 ani sau chiar mai mult pentru evaluarea rezultatelor. Astfel, durata de follow-up, este important atunci când se compară rezultatele serii de tratament diferit [17].

Concluzii:

1. Fiecare pacient cu leziune biliară necesită de a fi gestionat în conformitate cu tipul leziunii, apreciată de către echipa multidisciplinară, pornind de la instrumentele de miniinvazive (tratamentul endoscopic în monoterapie, sau în combinare cu manipulările radiologice intervenționale percutane în cazuri mai dificile) și ajungând la un tratament chirurgical reconstructiv.

2. Stricturile biliare benigne rămân o enigmă de diagnostic și mizele în realizarea unui diagnostic precoci și precis sunt ridicate, atât din cauza riscului de a constata la fața locului o complicație biliară septică (biliom, fistulă biliară neformată etc.), cât și din cauza costurilor și morbidității asociate înalte, cu intervenții chirurgicale repetate. Un istoric medical detaliat și o abordare multidisciplinară, pentru a ghida obiectivele de tratament, este important în asigurarea unui rezultat satisfăcător postoperator de durată.

3. Scopul definitiv al managementului multidisciplinar chirurgical este restabilirea fluxului biliar în tractul gastrointestinal proximal, printr-o tehnică chirurgicală, care previne colangita de reflux, restricturi de arbore biliar și o suferință hepatobiliară cronică.

Bibliografie

1. Sadiq S. Sikora., *Management of Post-Cholecystectomy Benign Bile Duct Strictures*. Indian Journal of Surgery, 2012; nr. 74(1), p. 22–28.

2. F.Turcu, C.Dragomirescu, S.Pletea, B. Bănescu., *Problematica leziunilor iatrogene de cale biliară principală, sau o imagine a unui vârf de aisberg*, Chirurgia 2011; nr. 2(106):187-194.

3. Laura J. Moore, Krista L. Turner, S. Rob Todd., *Common problems in acute care surgery*. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2013; p. 273-292.

4. E.De Santibanes, V. Ardiles & J. Pekolj., *Complex bile duct injures: management*. HPB (Oxford), 2008; nr. 10(1): 4–12.

5. Henri Bismuth, M.D., *Biliary stryctures: classification based on the principles of surgical treatment*. World J.Surg, 2001; Volume25, p. 1241-1244.

6. Sikora S.S., Srikanth G., Sarkari A., Kumar A., Saxena R., Kapoor V.K., *Hilar benign biliary strictures: need for subclassification*. ANZ J. Surg., 2003; Jul., nr. 73(7), p. 484-488.

7. Strasberg S.M., Hertl M., Soper N.J., *An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy*. J Am Coll Surg., 1995; nr. 180, p.101–125.

8. Bektas H., Schrem H., Winny M., Klempnauer J., *Surgical treatment and outcome of iatrogenic bile duct lesions after cholecystectomy and the impact of different clinical classification systems*. Br J Surg., 2007; nr. 94(9), p. 1119–1127.

9. Lau W.Y., Lai E.C., *Classification of iatrogenic bile duct injury*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int., 2007; nr. 6(5), p. 459–463.

10. Keith D. Lillemoe, Genevieve B. Melton, John L. Cameron,et al., *Postoperative Bile Duct Strictures: Management and Outcome in the 1990s*. Annals of Surgery, 2000; September, nr. 232(3), p. 430–441.

11. Hotineanu V., Ferdohleb A., Hotineanu A., *Strategia chirurgicală în rezolvarea icterului obstructiv benign*. Chirurgia, București, 2005; nr. 3, p. 241-250.

12. Jacques J. G. H. M. Bergman, Lotje Burgemeister, Marco J. Bruno, et all., *Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis*. Gastrointestinal Endoscopy, 2001; Volume 54, nr. 2, p.154-161.

13. Han Liu, Sheng Shen, Yueqi Wang, Houbao Liu, *Biliary reconstruction and Roux-en-Y hepaticojejunostomy for the management of complicated biliary strictures after bile duct injury*. International Surgery Journal, 2015; April-June, Vol 2, Issue 2, p.179-186.

14. Nagino M., Kamiya J., Kanai M., Uesaka K.,

Sano T., Arai T., Nimura Y, *Hepaticojejunostomy using a Roux-en-Y jejunal limb via the retrocolic-retrogastric route*. Langenbecks Archives of Surgery, 2002; Joule., nr. 387(3-4), p. 188-189.

15. Winslow E.R., Fialkowski E.A., Linehan D.C., Hawkins W.G., Picus D.D., Strasberg S.M., *"Sideways": results of repair of biliary injuries using a policy of side-to-side hepatico-jejunostomy*. Ann Surg., 2009; nr. 249(3), p. 426–434.

16. Bachellier P., Nakano H., Weber J., Lemarque P., Oussoultzoglou E., Candau C., Wolf P., Jaeck D., *Surgical repair after bile duct and vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy: when and how?* World J. Surg., 2001; nr. 25(10), p. 1335-1345.

17. Leslie H. Blumgart, *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. Philadelphia, 2012; 2322 p.

18. Mercado M.A., Domínguez I., *Classification and management of bile duct injuries*. World Journal of Gastrointest. Surg., 2011; nr. 3(4), p. 43–48.

19. Sikora S., Srikanth G., Agrawal V., Gupta R., şi alţii. *Liver histology in benign biliary stricture: fibrosis to cirrhosis... and reversal?* J.Gastroenterol Hepatol., 2008; nr. 23(12), p.1879–1884.

20. Pleass H.C., Garden O.J., *Bile duct injury: prevention and management, In Recent Advances in Surgery 21*, Johnson CD and Taylor I (Eds), Churchill Livingston, 1998; p. 1-16.

21. Satoshi Hirano, Eiichi Tanaka, Takahiro Tsuchikawa, şi alţii, *Techniques of biliary reconstruction following bile duct resection*. J. Hepatobiliary Pancreat Sci., 2012; May, nr. 19(3), p. 203–209.

22. José Artur Sampaio, Cristine Kist Kruse, Thiago Luciano Passarin, *Benign biliary strictures: repair and outcome with the use of silastic transhepatic transanastomotic stents*. ABCD Arq Bras Cir. Dig., 2010; nr. 23(4), p. 259-265.

CHIRURGIA HIPERTENSIUNII PORTALE ŞI IMPACTUL EI ASUPRA CALITĂŢII VIEŢII PACIENŢILOR CIROTICI OPERAŢI

Eugeniu Darii – doctorand,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Catedra 2 Chirurgie
e-mail: eugeniudarii@yahoo.com, tel. 069143363

Rezumat

Ciroza hepatică (CH) este o afecţiune cronică, frecvent întâlnită, invalidizantă, grevată de numeroase complicaţii cu impact negativ asupra calităţii vieţii (CV). Acest studiu clinic retrospectiv îşi propune să estimeze implicaţiile diferitor intervenţii chirurgicale asupra CV pacienţilor cirotici, asistaţi chirurgical. Impactul terapeutic asupra CV se măsoară cu ajutorul chestionarelor SF-36 şi LDQOL formă scurtă, calculând scorurile totale şi pe domenii, în funcţie de gestul chirurgical practicat, perioada de timp postoperator şi prezenţa complicaţiilor. Concluziile studiilor au fost grupate şi analizate în vederea obţinerii unor indici superiori a CV acestor pacienţi.

Cuvinte-cheie: ciroza hepatică, calitatea vieţii

Summary. Portal Hypertension's Surgery and its impact on the quality of life in operated cirrhotic patients

Liver cirrhosis is a frequent chronic disabling disease, associated with numerous complications which have a negative impact on the quality of life. This retrospective clinical study aims to asses the impact of different surgical intervences on the quality of life in patients with liver cirrhosis, who underwent surgery. Therapeutic impact on the quality of life was measured using questionnaires SF-36 and LDOOL short form, calculating total scores and in different areas: in dependence of performed surgical intervention, of the perriod of time and presence of complications. Conclusions of the study were grouped and analised to get higher levels of the quality of life in these patients.

Key words: liver cirrhosis, quality of life

Резюме. Хирургия портальной гипертензии и ее влияние на качество жизни оперированных пациентов с циррозом

Цирроз печени (ЦП) это часто встречающееся хроническое заболевание, приводящее к инвалидизации, сопровождающееся множеством осложнений с негативным воздействием на качество жизни. Данное клиническое ретроспективное исследование предлагает оценить последствия различных хирургических вмешательств на качество жизни пациентов с циррозом, которым была оказана хирургическая помощь. Терапевтическое влияние на качество жизни определяется при помощи анкет SF-36 и LDQOL укороченная форма, подсчитывается общее количество баллов и делится в зависимости от примененного хирургического вмешательства, периода времени и наличия осложнений. Заключения и выводы исследования были сгруппированы и проанализированы с целью достижения высших показателей качества жизни этих пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, качество жизни

Introducere. Tematica abordată este de mare actualitate în contextul actual în care, boala hepatică cronică (hepatitele cronice şi cirozele), alături de complicaţiile sale evolutive, este considerată a fi o problemă majoră de sănătate publică, cu potenţial evolutiv grav, care reduce semnificativ calitatea vieţii pacienţilor [1, 3, 4, 8, 9,10]. Conform statisticilor OMS [3], numărul deceselor cauzate de ciroză este estimat la circa 800.000/an. Managementul bolnavului cu boală hepatică cronică (BHC) reprezintă o preocupare de maxim interes şi un proces complex în strânsă dependenţă de rezervă funcţională a ficatului, prezenţa / lipsa complicaţiilor şi de starea generală a pacientului. Tratamentul multimodal abordat multidisciplinar a devenit o condiţie necesară în practica medicală, unde intervenţiile chirurgicale ocupă o pondere din ce în ce mai mare [2, 7, 9, 12, 15]. În ultimele decenii, datorită progreselor remarcabile în chirurgie şi ATI, gama gesturilor chirurgicale adresate hipertensiunii portale (HTP) prin ciroză hepatică a devenit mai largă, variind de la manipulaţii miniminvazive la intervenţii de complexitate majoră cu implicaţii importante asupra gradului de dizabilitate şi supravieţuirii. Riscurile intervenţiei chirurgicale împreună cu prezenţa complicaţiilor pe care le poate genera fac un capitol important. Tradiţional, rezultatele tratamentului general şi chirurgical în special sunt evaluate în principal pe baza semnelor fizice şi clinice, parametrilor de laborator şi imagistici, complicaţiilor şi letalităţii. Aceasta nu ia în considerare studiul calităţii vieţii (CV) legate de sănătate, recunoscut în medicină ca o componentă importantă a unei evaluări complexe a eficienţei tratamentului chirurgical selectiv practicat [1, 5, 6, 9, 11, 13, 16].

Obiectivul acestei cercetări a fost evaluarea pe domenii diferite a modului în care BHC şi tratamentul ei influenţează calitatea vieţii pacienţilor cirotici operaţi.

Material şi metode. În lucrarea de faţă am examinat un număr de 112 pacienţi diagnosticaţi şi selectiv operaţi pentru ciroză hepatică în cadrului departamentului de gastroenterologie şi chirurgie hepato-bilio-pancreatică al Spitalului Clinic Republican. Lotul a fost alcătuit din 58 bărbaţi şi 54 femei cu vârsta medie 43,7 +/- 4,5 ani. În scopuri comparative, în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale practicate, s-au format trei grupe de pacienţi *(Figura 1)*:

I. Pacienţii care au suferit devascularizarea azygo-portală asociată cu splenectomie tradiţională sau laparoscopică (n=94);

II. Pacienţii la care s-a practicat şuntul splenoportal (n= 8);

III. Pacienţii care au beneficiat de transplantul hepatic (n=10).

Cercetarea a inclus selecţia pacienţilor operaţi pentru ciroză hepatică, aplicarea chestionarelor/scalelor înainte şi după intervenţia chirurgicală practicată, întâi la interval de trei luni, apoi la interval de 6 şi 12 luni după intervenţia chirurgicală în cadrul unei consultaţii de control, prelucrarea datelor şi aprecierea rezultatelor. Evaluarea calităţii vieţii s-a efectuat cu ajutor chestionarului general SF36 şi LDQOL (Liver Disease Quality Of Life) forma scurtă, un chestionar specific bolnavilor cu afecţiuni hepatice cronice tradus/modificat şi adaptat de noi [9]. S-au calculat scorurile totale şi pe domenii folosind o batereie de teste, apreciind distribuşia scorurilor în funcţie de gestul chirurgical practicat. Punctele acumulate în fiecare scală au fost grupate, în următoarele trepte:

- CV bună: 70-100 puncte acumulate.
- CV medie: 35-70 puncte acumulate.
- CV grav deteriorată: 0-35 puncte acumulate.

Rezultate şi discuţii. Rezultatele obţinute la chestionarul SF-36 a arătat un nivel ridicat al calităţii vieţii la grupul de control (subiecţi sănătoşi): PF şi FF 80 şi 88, respectiv, un nivel ridicat de activitate socială – 78 puncte, suficientă capacitate emoţională şi fizică de a comunica cu alte persoane. Scorul de vitalitate şi sănătate mintală a înregistrat 60 şi, respectiv, 68 de puncte *(Figura 2)*. Prin prelucrarea datelor obţinute la chestionarul SF–36 s-a evidenţiat că preoperator, majoritatea pacienţilor din lotul studiat prezintă o scădere a calităţii vieţii, în diferite grade. Cele mai afectate aspecte au fost statusul psihologic şi cel fizic, viaţa socială şi de familie, precum şi activitatea profesională. În ceea ce priveşte indicii componentului fizic şi mintal sumar aceştea au cumulat răspunsurile de 52 şi 46 comparativ cu 38 şi 43, respectiv, la pacienţii cirotici. Cumulând răspunsurile pacienţilor intervievaţi reiese că în pro-

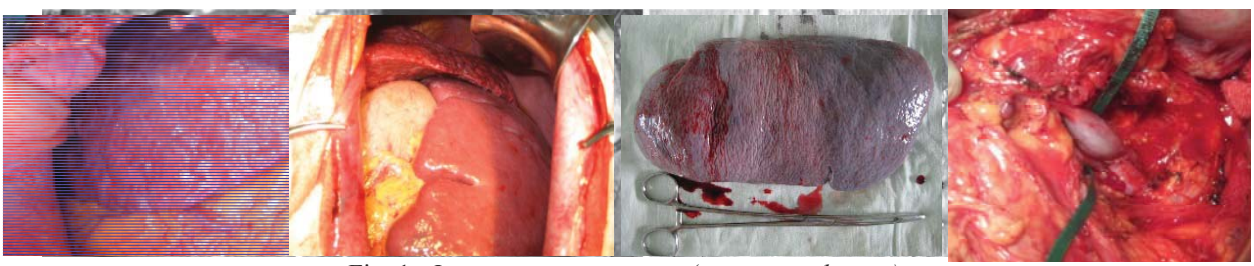


Fig. 1. *Imagini intraoperatorii (cazuistica cliinicii)*

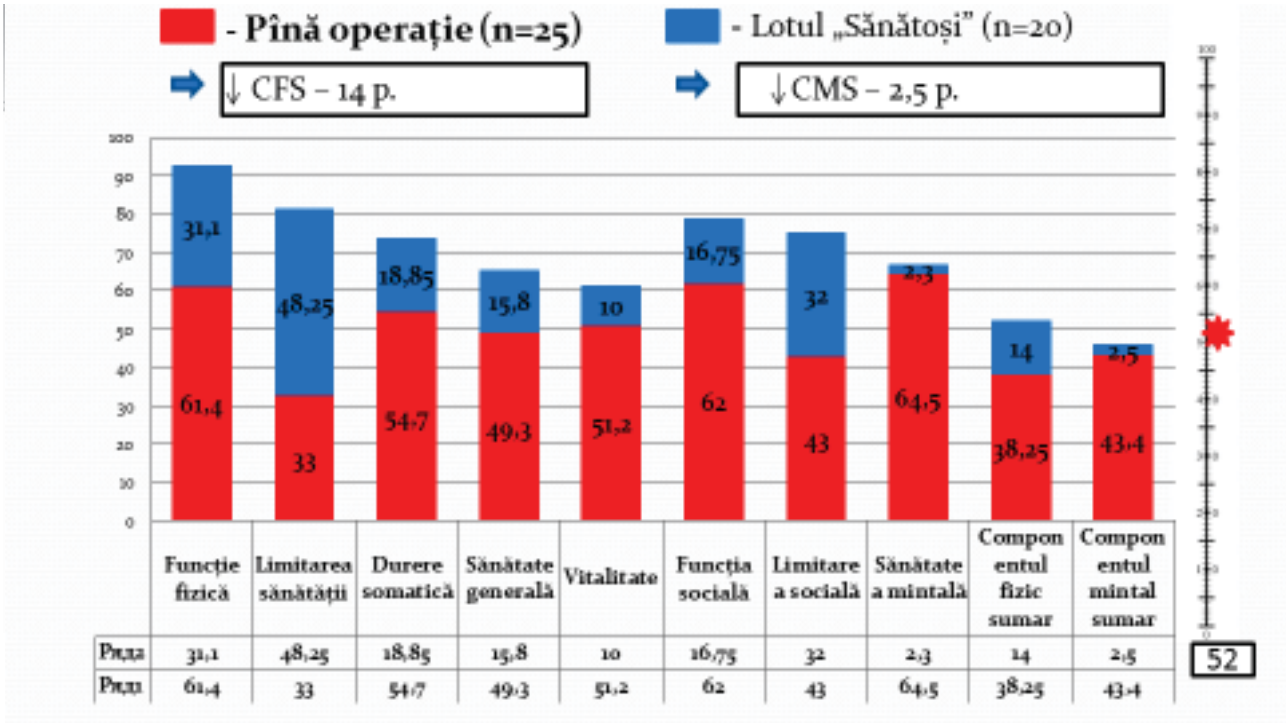


Fig. 2. *Compararea scorurilor calităţii vieţii pacienţilor cu ciroză hepatică versus lotul sănătoşi*

porție de 92,7% declară că nu sunt satisfăcuți cu starea calității vieții.

Pacienții intervievați în perioada precoce după intervenția chirurgicală (primele 30 zile) au descris o îmbunătățire a calităţii vieţii, comparativ cu nivelul preoperator al acesteia, înregistrând însă deprecieri importante *(Fig. 3)*.

În cazuistica noastră analiza cantitativă a rezultatelor întrebărilor relevă îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii postoperator, la distanţă (6 –12 luni), pentru scorul generic SF – 36 şi LDQOL 1,0 comparativ cu nivelul preoperator al acesteia *(Fig. 4)*.

În seria noastră, gradul de satisfacție postoperator a fost bun, de 85, 3%, scorul LDQOL 1.0 s-a ameliorat semnificativ *(Fig. 4)* versus pretratament evidențiind ponderea crescută a CV pacienților operați.

Efectul benefic al intervenţiei chirurgicale asupra calităţii vieţii este documentat prin creşterea semnificativă a nivelului statusului emoţional şi global, iar din scala funcţională doar statusul social nu s-a modificat. De asemenea, amplitudinea simptomelor a diminuat semnificativ. Urmărind evoluția severității bolii hepatice, măsurată la lotul de studiu cu scorul LDQOL, Karnovsky şi Child- Pugh, am observat că intervenția chirurgicală, după indicaţii bine definite,

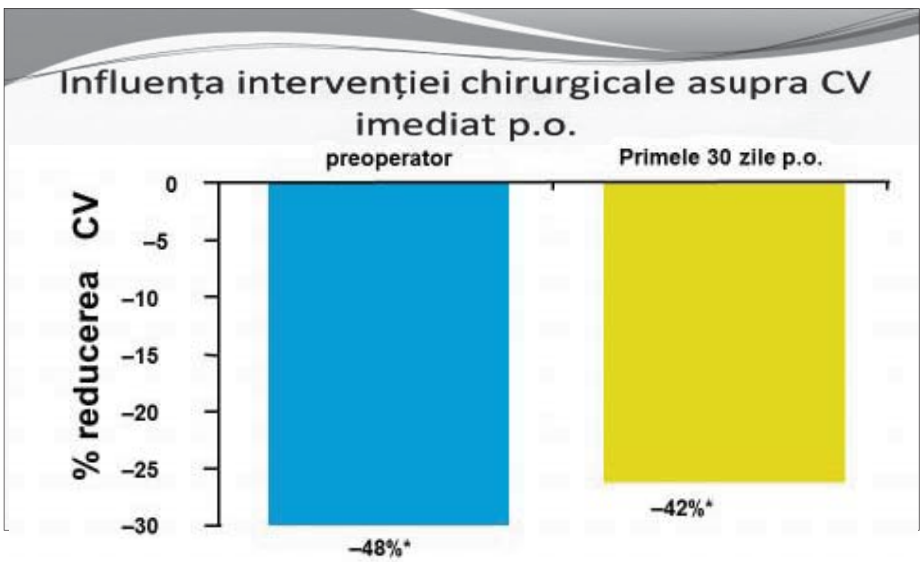


Fig. 3. *Nivelul calităţii vieţii pacienţilor cirotici operaţi: pre- şi perioada postoperatorie precoce*

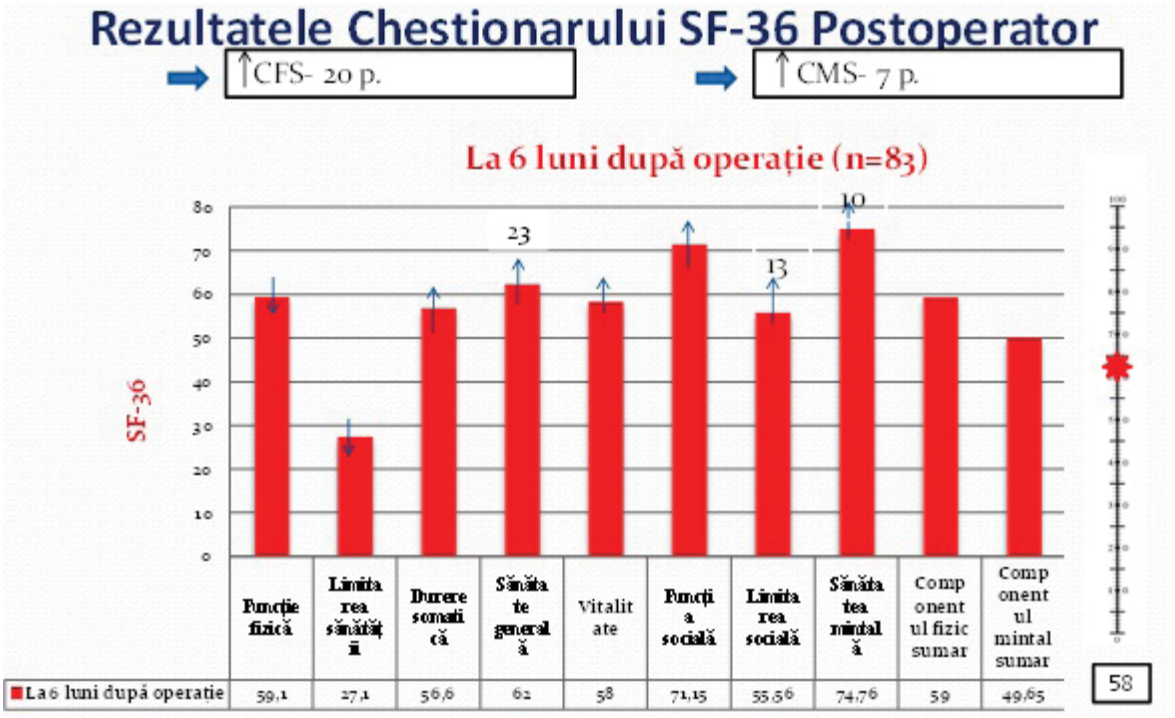
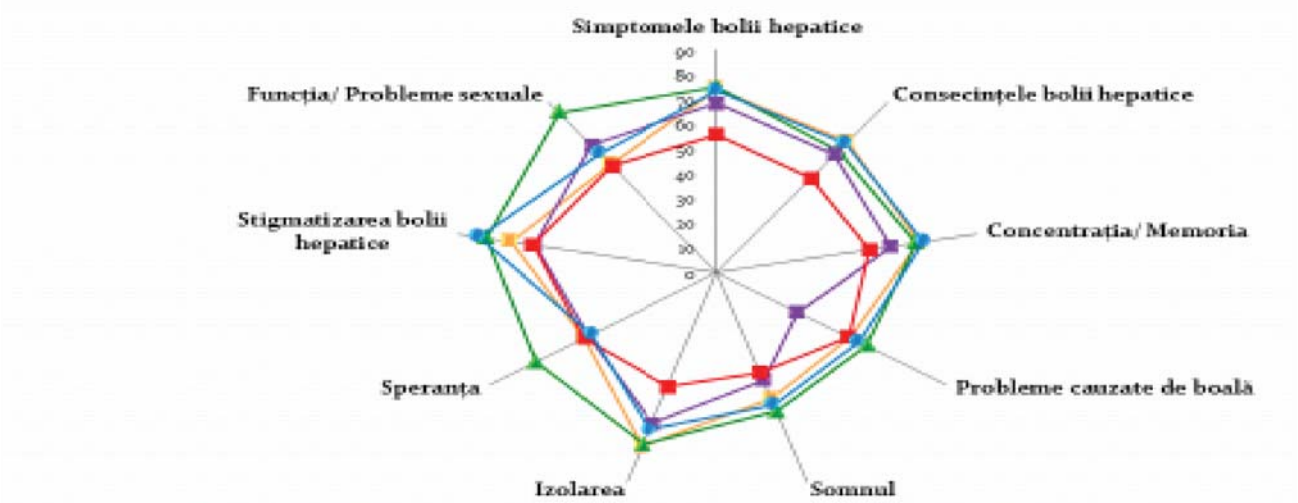


Fig. 4. *Nivelul calităţii vieţii pacienţilor cirotici la 6 luni postoperator*

reprezintă o modalitate de tratament eficientă a hipertensiunii portale cirogene *(Fig. 5)*.

Analiza calităţii vieţii pacienţilor operaţi estimată comparativ prin prisma eficacităţii metodei de corecţie chirugicală practicată, a arătat o ameliorare semnificativă a indicelui de calitate a vieţii.

După cum era previzibil calitatea vieţii pacienţilor în primele 12 luni după transplant hepatic a fost net superioară comparativ. Această creştere calitativă a condiţiilor de viaţă şi a vieţii de zi cu zi în sine, se datorează unor complexe de măsuri terapeutice, organizatorice, sociale, familiale şi comunitare, care permit ameliorarea postoperatorie substanţială a calităţii vieţii acestui contingent de pacienţi. Menţi-



	Simptomele bolii hepatice	Consecinţele bolii hepatice	Concentraţia/ Memoria	Probleme cauzate de boală	Somnul	Izolarea	Speranţa	Stigmatizarea bolii hepatice	Funcţia/ Probleme sexuale
La 6 luni	74,2	69	70	52,4	54,2	75,1	52,6	71,8	57
La 1 an	74,8	64,3	68,6	59	59,7	74	72	80,3	84,5
La 3 ani	68,5	62,2	60	31,7	46,25	63	51,2	63,7	67,1
La 5 ani	55,8	49,8	52,9	51,6	43	49	52,6	64,2	56
După 5 ani	73,5	68,1	71,4	55,7	56,8	67,5	49,7	83	62,8

Fig. 5. *Evaluarea calităţii vieţii postoperator, la distanţă, scor LDQOL*

onăm că, rezultatele operaţiilor efectuate pe cale laparoscopică şi beneficiile postoperatorii în materie de „calitate a vieţii" depăşesc în multe aspecte rezultatele operaţiilor clasice. Dacă facem referire la sublotul pacienţilor multimodal trataţi, cărora perioperator li s-a efectuat şi ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene cu risc înalt hemoragic, cu scop de profilaxie a hemoragiilor de geneză portală, datele care urmăresc corelarea dimensiunilor arată un nivel mai înalt al calităţii vieţii versus cei trataţi tradiţional. S-a constatat că la şase luni postoperator nivelul calităţii vieţii acestor pacienţi a remarcat tipul A (de la 71,7% la 80,3%), în lipsa epizoadelor de hemoragie variceală, ca mai apoi, la un an postoperator, nivelul vieţii să treacă la limita superioară a tipului B, majoritatea fiind compensaţi după toate criterile analizei calităţii vieţii. Dacă preoperator, 86% dintre pacienți operați resimțeau o afectare a calității vieții din cauza reducerii activităților casnice pe care le puteau face, la 12 luni postoperator doar 41% dintre pacienți mai prezentau această problemă. Studiul actual arată o relaţie de directă proporţionalitate între tipul tratamentului chirurgical, complicaţiile postoperatorii infecţioase şi trombotice, starea funcţional hepatică a pacientului şi prezenţa patologiei asociate. Prin prelucrarea datelor obținute s-a evidențiat că insatisfacția a fost consecința apariției unor complicații postoperatoirii: eventrații postoperatorii - la 7 pacienți, abces subdiafragmal - la 3 pacienți, tromboza axului venos splenoportal – la 5 pacienți, prezentând și trombocitoză marcată, supurația plăgii p.o. La majoritatea acestor cazuri (67% dintre pacienți) am remarcat că interferarea bolii hepatice în relație cu evoluția postoperatorie complicată a avut un impact negativ major asupra calităţii vieţii clinic tradusă prin decompensarea bolii hepatice (ascită, insuficiență hepatorenală tranzitorie sau progresivă), chiar și dacă tratamentul medico - chirurgical administrat a redus semnificativ simptomele și riscul vital imediat. Din aceste considerente este evident că indicatorii de apreciere a severității bolii hepatice cronice și de afectare a calității vieții sunt deosebiți de utili în practica clinică și permit alegerea unor scheme terapeutice adecvate și o monitorizare a impactului chirurgical asupra calității vieții pacienților chestionați.

Concluzii:

- Suferința hepatică cronică are un impact negativ asupra calității vieții bolnavilor**.** Abordarea indicelui calității vieții este un element indispensabil.
- Pentru a-și menține și îmbunătăți calitatea vieții pacientul cirotic trebuie să adere la un management care presupune o combinare între tratamentul hepatotrop sindromal, endoscopic și chirurgical electiv.
- Experiența clinică susținută de numeroase anchete arată că utilizarea chestionarului SF-LDQOL modificat de noi facilitează munca medicului în interesul unei corecte atitudini terapeutice, permite aprecierea dinamicii nivelului calității vieții în relație directă cu gestul chirurgical practicat și gradul de adaptare psihologică și socială a pacienților.
- Trebuie subliniat că sub raport numărul de pacienți cuprinși în acest studiu sunt necesare cercetări viitoare extinse pentru explorarea completă a calităţii vieţii pacientului cu ciroză şi impactului terapeutic asupra ei.

Bibliografie

1. Darii, E., Hotineanu, V., Cazacov, V., Bîțiu, P., Nacu, E., Casian, N. *Rezultatele chestionarului "SF. LDQOL" de evaluare a calității vieții pacientului cirotic chirurgical tratat.* Arta Medica. 2015, *N3 (56), 2015,* 145. ISSN 1810-1852.
2. Diaconu C. G. *Anchetă asupra autoevaluării calității vieții pacienților cu insuficiență renală cronică în stadiul de dializă.* AMT, vol II, nr. 4, 2010, p. 99.
3. O.M.S., - *Les buts de la Santé pour tous. La politique de santé de l'Europe. Version actualisée.* Copenhague, 1991.
4. Vulcu L., Precup I. *Introducere la necesitatea unei priviri economice asupra sănătății.* Acta Medica Transilvanica, Sibiu, nr. 1, 1998, p. 32-38.
5. Romanciuc I. *Calitatea vieți pacienților cu hepatită cronică virală B. Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013, vol. 5, p.156-160.
6. Cotârla L. *Posibilitățile de optimizare a calității vieții la bolnavii renali, dializați cronic.* Rezumat teză de doctorat. Sibiu, 2009, 22 p.
7. Hotineanu V., Cazacov V., Anghelici Gh., Dumbrava V.T. *Hipertensiunea portală la adulți.* Protocol clinic național. Chișinău, 2009, 36 p.
8. Hotineanu V., Cazacov V., Casnaș V. *Sindromul hipertensiunii portale.* Indicaţii metodice. 2002, p. 3-31.
9. Hotineanu, V., Cazacov, V., Darii, E. *Norme metodologice privind analiza și evaluarea calității vieții pacienților hepatici chirurgical asistați*. Îndrumări metodice. ISBN 978-9975-118-90-3, CP Medicină, Chișinău, 2015 p.1-41.
10. Hotineanu, V., Darii, E., Cazacov, V. *Contribuţii la evaluarea calităţii vieţii pacientului cirotic operat.* Mater. Congresul Naţional de Chirurgie. Sinaia, 21-24 mai 2014. *jur. Chirurgia*. Vol.109, 2014, S395-S396, ISSN:1221-9118.
11. Heidarzadeh A., Yousefi-Mashhour M., Mansour-Ghanaei F., et al. *Quality of life in chronic hepatitis B and C patients.* Journal of hepatitis. 2007, V.7, p. 67.
12. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C., et al. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life.* Hepatology 1999; 30: 1299 – 1301.

13. Seeff L.B. *The history of "the natural history" of hepatitis C (1968 – 2009).* Liver Int. 2009; 29 (1): 89 – 99.

14. Soblonslidsuk A., Silkapit C., Konqsakon R., et al. *Factors influencing health related quality of life in chronic liver disease.* World J Gastroenterol. 2006; 12 (48): 7786 – 7791.

15. Younossi Z. *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life.* Hepatology. – 2007. Vol. 45 (3). – P.806–816.

16. Foster G. R. *Chronic hepatitis C virus infection-causes a significant reduction in quality life in absence of cirrhosis*. Hepatology. 1998, Vol. 27. P. 209–212.

PARTICULARITĂŢILE CLINICO-DIAGNOSTICE ALE OBEZITĂŢII LA COPII

Ninel Revenco[1,2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Elena Dolapciu[1] – doctorand,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Departament Pediatrie,
[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului

Rezumat

Obezitatea la copii şi adolescenţi este o problemă globală în creştere. Întrebările actuale ale diagnosticului obezităţii la copil sunt legate de lipsa unei metode simple, ieftine şi exacte de estimarea cantităţii ţesutului adipos la diferite vârste pentru determinarea riscului patologiilor asociate excesului masei corporale (dislipidemiile, DZ tip II, HTA, sindrom metabolic etc). În articol sunt prezentate unele metode, folosite pentru depistarea şi evaluarea obezităţii primare la copii, precum şi manifestările clinice caracteristice acestei patologii.

Cuvinte-cheie: obezitatea, copii, diagnosticul, indicile masei corporale

Summary. Obesity in children: clinical manifestation and diagnostic evaluation

Children's obesity is a growing global problem. Current questions in diagnosis of children's obesity are related to the lack of a simple method, cheap and accurate estimation of the amount of body fat at various ages, to determine the risk associated with excess body mass pathologies (dyslipidemia, diabetes, hypertension, metabolic syndrome). This article discusses some methods used to detect and assess primary children's obesity and clinical manifestations of this pathology.

Key words: obesity, children, diagnosis, body mass index

Резюме. Клинико-диагностические особенности ожирения у детей

Ожирение у детей и подростков является одной из актуальных международных проблем. Современные вопросы диагностики ожирения у детей связаны с отсутствием простого, надежного, дешевого и общедоступного метода определения количества жировой ткани у детей различного возраста для выявления риска заболеваний, ассоциированных с избыточным весом (дислипидемии, сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия и т.д.). В статье приведены возможные методы, используемые для выявления и оценки ожирения, а также особенности клинических проявлений избыточного веса у детей.

Ключевые слова: ожирение, дети, диагноз, индекс массы тела

Actualitatea temei

Obezitatea este o boală cronică metabolică, care se caracterizează prin acumulare excesivă a ţesutului adipos ca rezultat al balanţei energetice pozitive, fie prin aport caloric crescut sau prin consumul redus. În pofida faptului, că obezitatea este o problemă globală actuală, populaţia nu este familializată şi informată despre consecinţele ei. Excesul masei corporale la copil nu se consideră o stare patologică, de aceea părinţii se adresează la medic peste mult timp de la debutul bolii şi deseori nu din cauza obezităţii propriu-zise, dar din cauza acuzelor, care denotă apariţia complicaţiilor acesteia [12]. Luând în consideraţie faptul, că majorarea masei ţesutului adipos la adulţii este strâns legată de creşterea morbidităţii, diagnosticului exact al excesului masei corporale şi obezităţii în copilărie este necesar pentru determinarea riscului patologiilor asociate acesteia [10].

Perioadele critice pentru debutul apariţiei excesului masei corporale la copii sunt: primul an de viaţă, vârsta de 5-6 ani şi perioada de pubertate. 30-50% de copii cu obezitate rămân cu excesul masei corporale şi în vârstă adultă [4, 6].

Diagnosticul obezităţii la copii prezintă unele particularităţi. La fel, ca şi la maturi, standardul de aur este IMC, care reprezintă raportul dintre masa corporală (kg) şi talia^2 (cm), dar la copii el se calculează conform sexului şi vârstei, începând de la doi ani. La

copiii până la doi ani diagnosticul de obezitate nu se stabileşte, dar excesul masei corporale se apreciază ca dereglare de nutriţie (paratrofia) [9].

Pentru stabilirea diagnosticului se folosesc tabele cu percentile: valorile masei corporale între percentilele 85-95 considerăm ca supraponderalitate, în cazul valorilor masei corporale ce depăşesc percentila 95 se stabileşte obezitatea [3, 6].

Pentru diagnostic putem folosi tabele cu IMC la copii şi adolescenţi, care corespund valorilor supraponderii (25 kg/m^2) şi obezităţii (30 kg/m^2) la adulţi (Tabelul 1).

Tabelul 1

Valorile prag pentru a defini obezitatea la copii şi adolescenţi, conform International Obesity Task Force (IOTF)

Vârstă, ani	**IMC 25 kg/m^2**		**IMC 30 kg/m^2**	
	Băieţi	Fete	Băieţi	Fete
2	18.41	18.02	20.09	19.81
3	17.89	17.56	19.57	19.36
4	17.55	17.28	19.29	19.15
5	17.42	17.15	19.30	19.17
6	17.55	17.34	19.78	19.65
7	17.92	17.75	20.63	20.51
8	18.44	18.35	21.60	21.57
9	19.10	19.07	22.77	22.81
10	19.84	19.86	24.00	24.11
11	20.55	20.74	25.10	25.42
12	21.22	21.68	26.02	26.67
13	21.91	22.58	26.84	27.76
14	22.62	23.34	27.63	28.57
15	23.29	23.94	28.30	29.11
16	23.90	24.37	28.88	29.43
17	24.46	24.70	29.41	29.69
18	25	25	30	30

Pentru aprecierea statutului alimentar sunt folosite şi tabelele cu IMC-z score, ce reprezintă valoarea deviaţiei standard de la valorile medii ale populaţiei de referinţă: valorile z-score IMT +1 - +2 corespund excesului ponderal, valorile z-score de la +2 corespund obezităţii [3,16].

Unii autori consideră, că obezitatea poate fi stabilită deja la valorile z-score mai mari de 1,8. În activitatea practică criteriul prezentat este indicele pentru supravegherea copiilor cu IMC mai mare de percentila 99.

Din datele antropometrice este foarte importantă determinarea circumferinţei taliei. Valorile CT reflectă ţesutul adipos visceral, care secretă un număr mare de hormoni şi substanţe biologic active cu rolul important în patogenia complicaţiilor obezităţii la copii şi adulţi (Tabelul 2). Valorile mari ale CT denotă prezenţa obezităţii abdominale şi servesc drept markerii suplimentari ai insulinorezistenţei şi afecţiunilor CV [10].

Alţi indici antropometrici, precum circumferinţa coapselor, grosimea piurilor cutanate (abdominal, subscapular, tricipital) sunt utilizate pentru aprecierea statutului ponderal în dinamică. O metodă simplă şi accesibilă este caliperometria prin determinarea grosimii plicii cutanate. Un neajuns important al acestei metode este faptul, că nu se ia în consideraţie talia copilului [3].

Tabelul 2

Circumferinţa taliei la copiii de 2-18 ani conform vârsta şi sexul

Vârstă, ani	**Băieţi**					**Fetele**				
	10-й	**25-й**	**50-й**	**75-й**	**90-й**	**10-й**	**25-й**	**50-й**	**75-й**	**90-й**
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72	77,7	86,4	98,4

Metodele antropometrice, inclusiv şi IMC, nu reflectă în toate cazurile conţinutul real al ţesutului adipos în organism. Pentru determinarea obiectivă a statutului alimentar este nevoie de aprecierea conţinutului corporal. Metoda cea mai informativă şi accesibilă pentru aprecierea conţinutului corporal este metoda impedanţei bioelectrice [13].

Analiza prin impedanţa bioelectrică se bazează pe aprecierea rezistenţei electrice, pe care o opun ţesuturile atunci când sunt străbătute de un curent electric slab.

Aparatul transmite impuls electric imperceptibil prin corpul, între cei doi poli pe care pacientul îi atinge. Unul dintre aceşti electrozi generează un voltaj foarte scăzut, iar celălat măsoară voltajul rezidual rămas după trecerea curentului prin corp. Metoda se bazează pe faptul că anumite ţesuturi conţin un volum mai mare de apă şi sunt mai conductivi. Astfel, impulsul electric trece mai rapid prin ei, fără a fi degradat. Ţesutul gras are o conductivitate mică în comparaţie cu alte ţesuturi şi „reduce" impuls electric, astfel cu cât cantitatea de grăsime a unei persoane este mai mare cu, atât mai mare este rezistenţa la impulsurile electrice [5, 14].

Până la vârsta de 16 ani, copilul este considerat obez, dacă masa grasă depăşeşte cu mai mult de 20% valoarea de referinţă pentru vârstă şi sex, iar după vârsta de 16 ani diagnosticul de obezitate presupune o masă grasă mai mare de 25% din greutatea corporală la băieţi şi peste 32% la fete [12]. Valorile obţinute prin această metodă se modifică în dependenţă de condiţiile efectuării probei. Pentru a obţine rezultate cât mai veridice este necesar de efectuat măsurarea prin impedanţa bioelectrică pe nemâncate, peste o oră după consumul de lichide, în stare de repaos.

O metodă accesibilă pentru aprecierea ţesutului adipos visceral este metoda ultrasonografică. Această metodă este şi foarte sensibilă pentru evaluarea predictivă a rezistenţei la insulina. Ţesutul adipos subcutanat se apreciază între tegument şi muşchiul rect abdominal, dar ţesutul adipos visceral poate fi apreciat între muşchii abdominali anteriori şi aortă [11].

Alte metode pentru aprecierea conţinutului corpului (TC, RMN, absorbţiometria cu energie dublă a razelor X (DEXA), hidrodensitometria) sunt mai puţin accesibile din cauza costului înalt şi tehnologiei complicate şi mai rar se utilizează la copii [3,14].

Evaluarea gradului şi caracterului obezităţii la copii obez, la fel este foarte importantă. Repartiţia ţesutului adipos variază în funcţie de vârstă şi sex. La sugari şi copii mici ţesutul adipos este repartizat simetric, uniform. La copiii mai mari predomină distribuţia grăsimii pe umeri, sâni, peretele abdominal, fese şi şolduri. La adolescenţi predomină repartiţia ţesutului adipos în regiunea pectorală, pe abdomenul inferior şi în jurul centurii pelviene, pe coapse [12]. În dependenţă de caracterul repartiţiei ţesutului adipos se deosebesc două tipuri de obezitate: de tip ginoid (în formă de „pară", tipul feminin) şi de tip android (în formă de „măr", tipul masculin). Pentru tipul ginoid este caracteristică repartiţia ţesutului adipos subcutanat la nivelul centurii pelvine, şoldurilor şi feselor. Tipul android se caracterizează prin repartiţia ţesutului adipos în regiunea abdominală, anume acest tip de obezitate se întâlneşte la copii mai frecvent şi se asociază cu bolile cardiovasculare şi DZ tip II [5,8,11].

Pentru aprecierea tipului obezităţii sunt folosite circumferinţa taliei (CT) şi indicele CT/CC (CC- circumferinţa coapselor). Circumferinţa taliei se măsoară la mijloc între hipocondrii şi osul pelvin pe linia claviculară medie. La copii şi adolescenţi obezitatea se stabileşte la nivel CT >percentilă 90 pentru vârstă şi sex. La adolescenţii de la 16 ani sunt utilizate criterii pentru adulţii: la fetele CT > 80 cm, la băieţi CT > 94 cm denotă prezenţa obezităţii viscerale. Valorile mari ale CT denotă prezenţa obezităţii abdominale şi servesc drept markeri suplimentari ai insulinorezistenţei şi afecţiunilor cardiovasculare. Cicrcumferinţa coapselor se măsoară mai jos de trohanterul mare al femurului. Valorile Indicelui CT/CC mai mare de 0,9 denotă prezenţa obezităţii viscerale [8,10].

Examenul clinic este efectuat minuţios pentru a exclude prezenţa obezităţii secundare în cadrul sindromului genetic, endocrinopatiilor, afectării SNC [15]. În planul diagnosticului diferenţial menţionăm, că din datele diferitor autori cauzele organice se întâlnesc la 1% din copiii obezi şi probabilitatea apăriţiei obezităţii avansate la aceşti copii (cu IMC mai mare de 40) a cauzelor endocrine este foarte joasă [9].

În dependenţă de gradul, tipul obezităţii pacientul va prezenta acuze şi semne clinice polimorfe: de la probleme estetice şi psihologice (respect de sine scăzut, depresii, izolare, sentimente de inferioritate etc.) până la manifestările patologiilor concomitente (DZ tip II, HTA, insuficienţa circulaţiei) şi acuzele nespecifice ca cefalee, somnolenţă, apatie, oboseală cronică, tendinţa spre constipaţii, dureri în articulaţii etc. [7,8,15].

La examenul obiectiv starea generală se apreciază ca satisfăcătoare în majoritatea cazurilor. Predomină tipul hiperstenic, deseori obezitatea este asociată cu talia mai mare a copiilor şi accelerarea vârstei osoase. Uneori se determină limitarea motricităţii. Pielea acestor copii este umedă, grasă, frecvent cu acnee, piodermie, furunculoza ca consecinţă a majorării funcţiei glandelor sudoripare şi sebacee. La fel, sunt

caracteristice stării abdominale, pigmentaţie în locuri de fricţiune, apariţia acantozei. Hipertricoza este o manifestare frecventă, legată de anovulaţie cronică şi sindromul ovarelor polichistice secundare. Hipertricoza în cazul obezităţii primare este moderată (11-20 puncte, scară Feriman-Halvei) în comparaţie cu hirsutism pronunţat în cazul obezităţii secundare [8,16].

La unii copii obezi se atestă deformări osoase, care pot duce la patologii ortopedice importante. Copii şi adolescenţii obezi la fel pot avea densitatea osoasă redusă. Obezitatea în perioada de creştere poate provoca afectarea zonelor de creştere, ce duce la deplasarea capului femural, formarea genu valga, tibia vara (boala Blant), piciorului plat, apariţia durerilor în regiunea lombară a coloanei vertebrale, scolioza şi osteoartrită.

La fel, la copiii cu obezitate primară se evidenţiază dereglări importante funcţionale ale diferitor organe şi sisteme. Dereglările sistemului respirator: majorarea presiunii în cavitatea pleurală, micşorarea mobilităţii şi ventilaţiei pulmonare. Dereglările sistemului cardiovascular sunt consecinţele suprasolicitării şi se manifestă prin dispnee, dureri precordiale. Examenul sistemului digestiv evidenţiază majorarea presiunii intraabdominale, majorarea sau micşorarea cantităţii de producere a acidului clorhidric, accelerarea sau întârzierea evacuării conţinutului din stomac, gastrita superficială, relaxarea sfincterului piloric şi refluxul duodenogastric, micşorarea secreţiei exocrine a pancreasului [11, 14,16].

Organele genitale la băieţii obezi par să fie mici neproporţional vârstei, maturaţie sexuală apare mai devreme. La fete organele genitale externe sunt fără particularităţi, menstruaţiile apar la termen sau puţin mai devreme comparativ cu fetele normoponderale.

În cazuri mai avansate se întâlnesc semnele patologiilor concomitente ale obezităţii: HTA, ateroscleroza, DZ tip II, insuficienţa circulatorie, litiază biliară, dereglările metabolismului purinic etc. Din datele unor autori, 80% din copii şi adolescenţi cu excesul masei corporale sunt diagnosticaţi cu majorarea valorilor ale TA, 25% din aceşti copii sunt cu dereglarea toleranţei la glucoză, 35% – cu steatoza hepatică non-alcoolică [1, 2, 6].

Scopul medicului de prim-plan este prevenţia acestor complicaţii prin diagnosticul precoce şi corect al dereglărilor masei corporale la copii.

Bibliografie

1. Benson L., Heather J.B., David C. K. *Trends in the Diagnosis of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: 1999–2007*. Pediatrics. January 2009, 123: e153-e158.
2. Davis K., Christoffel K.K., Neef M., Weise S., Adler M., et al. *Health impact in children and adolescents.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27(2):229-238.
3. Inge T.H., King W.C., Jenkins T.M., et al. *The effect of obesity in adolescence on adult health status.* Pediatrics. 2013 Dec. 132(6):1098-104.
4. Juonala M., Magnussen C.G., Berenson G.S., et al. *Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors.* N Engl J Med. 2011 Nov 17. 365(20):1876-85.
5. Mc Kinney L., et al. *Diagnosis and Management of Obesity. Topline information for today's family physician.*
6. Nidhi G., et al. *Childhood Obesity in Developing Countries: Epidemiology, Determinants, and Prevention*. Endocrine Reviews, February 2012, 33(1):48–70.
7. *Obesity and overweight.* WHO Media centre, Fact sheet № 311, May 2012.
8. Popa I., Brega D. *Obezitatea la copil şi adolescent.* Revista medicală romana 2009, 16(3): 129-135.
9. Sesselberg T.S., Klein J.D., O'Connor K.G., et al. *Screening and counseling for childhood obesity: Results from a national survey*. J Am Board Fam Med. 2010; 23(3):334-342
10. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. *Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение.* – М.: ООО. Издательство Бином, 2006: 240-243.
11. Павловская Е.В, Каганов Б.С, Строкова Т.В. *Ожирение у детей и подростков – патогенетические механизмы, клинические проявления, принципы лечения*. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии Март/Апрель 2013; 3(2): 67-79.
12. Павловская Е.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., Строкова Т.В., Каганов Б.С. *Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления.* Вопросы детской диетологии, 2012; 10(3): 18-22.
13. Петеркова В.А., Ремизов О.В.. *Ожирение в детском возрасте.* В кн. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006: 312-329.
14. Порядина Г. *Проблема ожирения в детском возрасте. Обзор литературы.* Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; (7):74-84.
15. *Скрининг для выявления детей и подростков с избыточной массой тела и медицинские вмешательства*: рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям. Международный журнал медицинской практики, 2006; 4.
16. Сундукова Е. *Физиологические и эндокринологические аспекты жировой ткани, количественные и топографичесские методы ее диагностики в клинической практике.* Мать и Дитя в Кузбассе. 2009; (3): 3-8.

UNELE CARACTERISTICI ALE FAMILIILOR PACIENŢILOR CU ALCOOLDEPENDENŢĂ

Maria Rotaru[1, 3] – doctorandă,
Larisa Spinei[2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
Ghenadie Cărăuşu[1] – dr. în şt. med., conf. univ.,
[1] Catedra de psihiatrie, narcologie şi psihologie medicală,
[2] Şcoala de Management în Sănătate Publică, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[3]IMSP Dispensarul Republican de Narcologie
e-mail: r.marcela82@yahoo.com, tel. 068680980

Rezumat

Scopul lucrării a constat în studierea particularităţilor persoanelor alcooldependente, estimarea gradului de codependenţă şi formelor de comportament codependent a aparţinătorilor. Studiul actual a demonstrat că persoanele alcooldependente manifestă preponderent sentimente de singurătate şi de ratare a vieţii personale. Factorii individuali, care provoacă atracţia faţă de alcool, în răstimpul dintre excese, sunt stările mixte de nelinişte, anxietate, irascibilitate şi insomnie. Cercetarea denotă că gradul de codependenţă al membrilor familiei este puternic manifest. Majoritatea persoanelor codependente au fost expuse unor factori nefavorabili în familie. Atitudinea rudelor faţă de consumul de alcool a fost dezaprobatoare în peste 50 la sută din cazuri. Aparţinătorii se deosebeau prin responsabilitate excesivă pentru ceilalţi, griji pentru lucrurile pe care nu le pot influenţa, siguranţa că fericirea lor depinde de ceilalţi, lipsă de echilibru între dependenţă şi independenţă. Cele mai frecvente forme de comportament codependent în familie au fost: controlarea comportamentului şi vieţii alcoolicului prin evitarea participării la diferite evenimente şi situaţii în care se ştie că se consumă băuturi, preluarea responsabilităţilor în locul persoanei dependente, scuzarea comportamentului persoanei dependente în faţa celor apropiaţi.

Cuvinte-cheie: alcooldependenţă, comportament codependent, microclimat familial, anxietate

Summary. Some features of families patients with alcohol dependence

The purpose of this paper is to study the peculiarities of alcohol-dependent individuals, estimating the degree of codependency and codependent behavior forms of cares. The current study has shown that alcohol-dependent people mainly manifested feelings of loneliness and failure of personal life. Individual factors that cause attraction to alcohol, in the period between excesses are mixed states of restlessness, anxiety, irritability and insomnia. Research shows that the degree of codependency family members is strongly manifest. Most people codependent were exposed to unfavorable factors in the family. Relatives attitude towards alcohol consumption was disapproving in more than 50 percent of cases. Cares differed by excessive responsibility for others, worry about things they can not influence the assurance that their happiness depends on others, lack of balance between dependence and independence. The most common forms of codependent behavior in the family were: controlling behavior and the life of the alcoholic by avoiding various events and situations that are known to consume drinks, taking over responsibilities instead dependent person, condoning the behavior of the dependent person in front of relatives.

Key words: codependent behavior, alcohol addiction, family microclimate, anxiety

Резюме. Некоторые особенности семей больных с алкогольной зависимостью

Целью данной работы явилось изучение особенностей лиц с алкогольной зависимостью, степень созависимости, а также формы поведения созависимых. Индивидуальные факторы, которые вызывают влечение к алкоголю, являются смешанные состояния беспокойства, тревоги, раздражительности и бессонницы. Исследование показывает, что степень созависимости у членов семьи сильно выражено. Большинство созависимых лиц подвергались воздействию неблагоприятных факторов в собственной семье. Отношение родственников к употреблению алкоголя более чем в 50 процентов случаев было неодобрительным. Созависимые отличались чрезмерной ответственностью за других, беспокойством, неуверенностью, отсутствием равновесия между зависимостью и независимостью. Наиболее распространенными формами поведения созависимых - это контроль за поведением и жизнью пациента с хроническим алкоголизмом, избегание различных событий и ситуаций, при которых могут употребляться спиртные напитки, оправдывающие поведение зависимого человека перед близкими.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, созависимое поведение, семейный микроклимат, тревога

Introducere. Interesul pentru studiul alcooldependenţei este justificat de frecvenţa constant crescută a acesteia şi ponderea tot mai mare în patologia psihiatrică [9]. Această afecţiune reprezintă o povară majoră şi de sănătate publică, cu o extindere în toate păturile sociale. O altă problemă actuală este afec-

tarea preferenţial a persoanelor active şi apte pentru muncă, cu un impact economico-financiar semnificativ [13]. În concepţia ştiinţifică despre alcooldependenţă persistă încă numeroase aspecte insolvabile, inclusiv descifrarea mecanismelor prin care să se poată acţiona efectiv în recuperarea pacienţilor [10, 11, 14]. Conform ultimelor date, alcooldependenţa este rezultatul unui complex întreg de factori, un loc important fiind atribuit microclimatului familial [1, 3, 5]. Familiile de alcoolici prezinta deseori disfuncţionalitate, niveluri mici de coeziune, conflictualitate sporită, separări frecvente, niveluri ridicate de anxietate şi depresie [2, 4, 6]. Persoanele codependente, prin comportamentul lor obsedat fată de cealaltă persoană, pot produce recidivarea maladiei, astfel că asistenţa pacienţilor trebuie să fie una complexă [7, 8].

Material şi metode

Cercetarea a fost realizată în cadrul Catedrei de psihiatrie, narcologie şi psihologie medicală a IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu", cu colectarea materialului în IMSP Dispensarul Republican de Narcologie pe parcursul lunilor ianuarie - aprilie 2015. În studiu au fost incluşi 50 pacienţi (bărbaţi), cu alcooldependenţă, cu vârsta medie de 45,36±1,47 ani şi o durată medie de spitalizare de 26,04±0,54 zile. Conform gradului de instruire marea majoritate a persoanelor au prezentat studii superioare - 18 (36%) bolnavi şi medii speciale - 16 (32%) pacienţi. În studiu au fost incluşi şi 50 de aparţinători, care locuiau în familia pacienţilor alcooldependenţi. Femeile au constituit 35 de persoane – 70,0%; bărbaţii – 15 (30,0%). Persoanele codependente s-au divizat în felul următor: partenera de viaţă - 17 (34,0%); copilul (>18ani) - 6 (12,0%); părintele - 13 (26,0%); fratele - 4 (8,0%); sora - 3 (6,0%); prietenul - 2 (4,%); colegul de serviciu - 5 (10,0%). Vârsta medie a subiecţilor intervievaţi - 46,24±2,13 ani.

Rezultatele cercetărilor au fost incluse în fişe speciale ce conţin criterii de apreciere ale fenomenului analizat. Analiza datelor a fost realizată utilizând programele Epi Info 2007 şi EXCEL cu ajutorul funcţiilor şi modulelor acestor programe.

Rezultate şi discuţii. Observaţiile noastre au demonstrat că 88 la sută din bolnavi au fost trimişi pentru internare de medicii specialişti psihiatri-narcologi, 8% - de medicii de la urgenţă, iar 4 la sută din subiecţi s-au adresat de sinestătător. De tratament precedent în condiţii de staţionar au beneficiat marea majoritate a pacienţilor - 34 (68%). Cei care s-au tratat în condiţii de ambulator au fost 4 (8%) bolnavi, iar cei care nu au luat tratament - 12 (24%) subiecţi. Durata medie a remisiunii până la internarea prezentă a fost de 17,2±5,86 luni. Distribuţia totală a subiecţilor conform calităţii şi duratei remisiunii se prezintă în felul următor: lipsa remisiunii – 4 (8%) bolnavi; remisiune precoce (până la 6 luni) - 27 (54%); remisiune de la 6 luni la un an - 5 (10%); remisiune mai mult de un an - 14 (28%).

Este de menţionat faptul că cauzele recidivei alcoolismului cronic au fost de cele mai multe ori provocate de apariţia spontană sau psihogenă a tulburărilor de dispoziţie - 18 (36.0±6.79) cazuri.

Microclimatul familial a exercitat o influenţă semnificativă asupra evoluţiei alcooldependenţei. Datele noastre au demonstrat că în aceste familii s-au observat preponderent situaţii, în care bolnavii prezentau sentimente de singurătate, ratare a vieţii personale – 27 (54.0±7.05), suport emoţional redus – 22 (44.0±7.02) şi câte 20 (40.0±6.93) cazuri - lipsa relaţiei de încredere şi de neîmpărţăşire a emoţiilor.

Observaţia asupra bolnavilor demonstrează că durata stării de abstinenţă în cazul întreruperii consumului de alcool a fost de 4,22±0,18 zile. Rezultatele noastre denotă că stările de nelinişte, anxietate, întâlnite la 11 (22,0%) bolnavi au fost cele mai frecvente condiţii, care suscitau atracţia faţă de alcool.

Caracterul preponderent al atracţiei patologice faţă de alcool la bolnavii studiaţi se prezintă în felul următor: situaţional - 21 (42%), cu posibilitate de a evita - 12 (24%), obsesiv - 3 (6%), permanent - 8 (16%), situaţional şi obsesiv - 2 (4%), obsesiv şi permanent - 4 (8%). Este de remarcat faptul că atitudinea rudelor faţă de consumul de alcool al pacienţilor a fost diferită, dar de cele mai multe ori - dezaprobatoare - 26 (52%) cazuri. Cazurile de dezaprobare şi compătimire s-au notat la 10 (20%) bolnavi, de compătimire la 8 (16%) subiecţi, de dezaprobare şi indiferenţă la 4 (8%) persoane, şi, în final, atitudini de acceptare - în 2 (4%) cazuri.

Codependent este termenul folosit pentru a desemna membrii familiei unui dependent de alcool [1, 12]. Codependenţa se manifestă faţă de o persoană dependentă, dar şi faţă de un anumit tip de relaţie [6, 11]. Datele studiului atestă că în circa 2/3 din cazuri gradul de codependenţă al membrilor familiei a fost puternic manifest - 38 (76,0%); grad de codependenţă moderată s-a notat în 9 (18,0%) cazuri, iar lipsa codependenţei - numai la 3 (6,0%) persoane.

Observaţiile noastre au demonstrat că la subiecţii codependenţi s-au notat antecedente eredo – familiale semnificative prin utilizarea substanţelor psihoactive - 14 (28%). Atitudinea părinţilor faţă de copii a fost predominant stimulativă - 36 (72,0%), tolerantă - 30 (60,0%) şi supraprotectoare - 8 (16,0%). Pot fi menţionate episoade nevrotice în copilărie la aceşti subiecţi, prin diferite frici - 9 (18,0%), somn neliniştit - 3 (6,0%); nocivităţi prin afecţiuni somatice - 2 (4,0%), traumatisme cerebrale – 9 (18,0%); dar şi

Tabelul 1

Trăsăturile specifice ale persoanelor codependente

Nr.	Caracteristici	Abs	P±ES(%)
1.	Dominată de una sau mai multe obsesii	5	10,0±4,24
2.	Marcată din cauza situaţiei problematice din familia în care a crescut	13	26,0±6,20
3.	Respect foarte scăzut de sine	3	6,0±3,35
4.	Siguranţa că fericirea lui depinde de ceilalţi	11	22,0±5,85
5.	Excesiv de responsabilă pentru ceilalţi	31	62,0±6,86
6.	Relaţia dintre ea şi partenerul de viaţă tulburată de o lipsă de echilibru între dependenţă şi independenţă	10	20,0±5,65
7.	Un adevărat maestru al negării şi reprimării	4	8,0±3,83
8.	Grijă pentru lucrurile pe care nu le poate influenţa şi încearcă adesea să le schimbe	15	30,0±6,48
9.	Viaţa sa se desfăşoară între extreme	1	2,0±1,97
10.	Caută în permanenţă acel ceva despre care crede că îi trebuie sau îi lipseşte în viaţa personală	1	2,0±1,97

situaţii psihotraumatizante în copilărie: consum de băuturi alcoolice la tatăl – 15 (30,0%), pierderea unuia din părinţi -1 (2,0%), decădere economică, morală a familiei - 2 (4,0%), abandon, separare -1 (2,0%), decepţii, suport emoţional redus - 1 (2,0%), agresiune fizică - 2 (4,0%). Astfel, că sub influenţa acestor factori la subiecţii studiaţi s-au dezvoltat anumite trăsături, marea majoritate din ele incluzând responsabilitate excesivă pentru ceilalţi, griji pentru lucrurile pe care nu le pot influenţa, siguranţa că fericirea lor depinde de ceilalţi, lipsă de echilibru între dependenţă şi independenţă. Tabloul complet al distribuţiei numărului de pacienţi conform trăsăturilor specifice ale persoanelor codependente este expus în Tabelul 1.

Microclimatul familial exercită o influenţă semnificativă asupra stării psihice a aparţinătorilor. Este de remarcat faptul că la momentul examinării 43 (86,0%) de persoane codependente erau expuse unor situaţii psihotraumatizante (proces de divorţ, suport emoţional redus, lipsa relaţiilor intime, agresiune fizică), factori ce produceau o instabilitate a vieţii personale. Astfel că aceste condiţii nefavorabile provocau diferite tulburări emoţionale sau de comportament atât la subiecţii cercetaţi, cât şi la copii. Putem menţiona că în propriile familii aparţinătorii de cele mai multe ori au adoptat un comportament de control faţă de bolnavii alcooldependenţi - 56,0% cazuri, dar şi de conformitate sau indiferentist - câte 20,0%.

Este de remarcat faptul că formele de comportament codependent în familie şi care pot cauza recidiva alcoolismului cronic la membrul familiei, pot fi multiple [3]. În cazurile noastre cele mai frecvente forme au fost: controlarea comportamentului şi vieţii alcoolicului prin evitarea participării la diferite evenimente şi situaţii în care ştie că se consumă băuturi alcoolice - 18 (64,0±6,78) cazuri, preluarea responsabilităţilor în locul persoanei dependente - 26 (52,0±7,06), scuzarea comportamentului persoanei dependente în faţă persoanelor apropiate, rudelor, prietenilor, colegilor de munca sau superiorilor - 23 (46,0±7,04), ajutarea pacientului cu alcoolism prin scutirea de diferite activităţi dificile – 16 (32,0±6,59), tendinţa de a fi perfect în tot ceea ce face, crede, gândeşte din dorinţa de a fi admirat şi apreciat de cei din jur – 10 (20,0±5,43) şi nesinceritatea faţă de persoana dependenta, faţă de alte persoane şi faţă de sine însăşi în ceea ce priveşte realitatea şi sentimentele produse de dependenţă – 5 (10,0±4,24).

Concluzii:

1. Cauzele cele mai frecvente ale recidivelor maladiei sunt apariţia spontană sau psihogenă a tulburărilor de dispoziţie.
2. Microclimatul familiar este caracterizat printr-un sentiment de singurătate, ratare a vieţii bolnavilor.
3. Factorii individuali, care suscită atracţia faţă de alcool, în răstimpul dintre excese, au fost preponderent stările mixte de nelinişte, anxietate, irascibilitate şi insomnie.
4. Atitudinea rudelor fata de consumul de alcool a fost dezaprobatoare în peste 50 la sută din cazuri.
5. Gradul de codependenţă al membrilor familiei este puternic manifest.
6. Aparţinătorii demonstrau anumite trăsături, marea majoritate din ele incluzând responsabilitate excesivă pentru ceilalţi, griji pentru lucrurile pe care nu le pot influenţa, siguranţa că fericirea lor depinde de ceilalţi, lipsă de echilibru între dependenţă şi independenţă.
7. Cele mai frecvente forme de comportament codependent în familie au fost: controlarea comportamentului şi vieţii alcoolicului prin evitarea participării la diferite evenimente şi situaţii în care ştie că se consumă băuturi alcoolice - 18 (64,0±6,78) cazuri,

preluarea responsabilităților în locul persoanei dependente – 26 (52,0±7,06), scuzarea comportamentului persoanei dependente în față persoanelor apropiate, rudelor, prietenilor, colegilor de munca sau superiorilor – 23 (46,0±7,04).

8. La momentul examinării 43 (86,0%) de persoane codependente erau expuse unor condiții nefavorabile în familie, factori ce provocau diferite tulburări psihice atât la subiecții cercetați, cât și la copiii lor prin stări de anxietate, deprimare și comportamentale.

Bibliografie

1. *„Codependence”*, in: Benjamin J. Sadock & Virginia A. Sadock (eds), Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry on CD, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 7th ed. 2000, 39(6), 677-685.
2. Anderson, S.C. (1994). *A critical analysis of the concept of codependency*. Social Work 39 (6): 677–685.
3. Fischer, J. L., Spann, L., & Crawford, D. (1991). *Measuring Codependency*. Alcoholism Treatment Quarterly, 8 (1), 87-99.
4. Fischer, J. L., Wampler, R., Lyness, K., & Thomas, E. M. (1992). *Offspring codependency: Blocking the impact of family of origin*. Family Dynamics of Addiction Quarterly, 2, 20–32.
5. Harkness, D. (2003). *To have and to hold: Codependency as a mediator or moderator of the relationship between substance abuse in the family of origin and adult-offspring medical problems*. Journal of Psychoactive Drugs, 35, 261-270.
6. Hughes-Hammer, C., Martsolf, D. S., & Zeller, R. A. (1998). *Depression and codependency in women*. Archives of Psychiatric Nursing, 12, 326-334.
7. Lancer, Darlene (2014). *Conquering Shame and Codependency: 8 Steps to Freeing the True You*. Minnesota: Hazelden. pp. 63–65.
8. Loughead, T. A., Kelly, K., & Voigt, S. B. (1995). *Group counseling for codependence*. Alcoholism Treatment Quarterly, 13, 51-61.
9. Loughead, T. Spurlock, V. L., & Ting, Y. (1998). *Diagnostic indicators of codependence: An investigation using the MCMI-II*. Journal of Mental Health Counseling, 20, 64–76.
10. Morgan, J. P., Jr. (1991). *What is codependency?* Journal of Clinical Psychology, 47, 720-729.
11. Snow, D. M. (1993). *Codependency: Application of the nursing process to addictions*. In B. Schoen Johnson (Ed.), Psychiatric-mental health nursing: Adaptation and growth (3rd ed.) Chapter 32, 573-585. Philadelphia: Lippincott.
12. Spann, L., & Fischer, J. L. (1990). *Identifying codependency*. The Counselor, 8, 27.
13. Springer, C. A., Britt, T. W., & Schlenker, B. R. (1998). *Codependency: Clarifying the construct*. Journal of Mental Health Counseling, 2, 141–158.
14. Wright, P. H., & Wright, K. D. (1991). *Codependency: Addictive love, adjustive relating or both?* Contemporary Family Therapy, 13, 435.

ALODINIA CEFALICĂ LA PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ ȘI ASIMETRIE VENTRICULARĂ

Ion Moldovanu[1], – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Lilia Rotaru[1] – dr. în șt. med., conf. cercet., Stela Odobescu[1] – dr. hab. în șt. med., conf. univ., Oxana Grosu[1] – dr. în șt. med., cercet. șt., Victor Rotaru[2] – dr. în șt. med., conf. univ.,
[1]IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,
[2]IP USMF „Nicolae Testemițanu”
e-mail: liliarotaru@yahoo.com, tel. 069229543

Rezumat

Alodinia cutanată este considerată o manifestare clinică a progresiei migrenei ce indică sensibilizarea centrală [28]. Este un simptom frecvent înregistrat în timpul acceselor migrenoase de intensitate moderată și severă. Acest studiu și-a propus să studieze frecvența alodiniei cutanate cefalice ictale și interictale la pacienții cu migrenă cronică care au și asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali; și a constatat că gradul sever al asimetriei ventriculare la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat mai frecvent cu alodinie cutanată (90%), ceea ce indică o sensibilizare centrală mai exprimată la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: migrena cronică, asimetriea ventriculilor cerebrali laterali, alodinia cefalică

Summary. Cephalic allodynia in chronic migraine patients with cerebral ventricles asymmetry

Cutaneous allodynia is considered a clinical manifestation of migraine progression indicating central sensitization [28]. It is a common symptom recorded during moderate and severe migraine attacks. This study aimed to study the frequency of cutaneous cephalic allodynia during and between migraine attacks in patients with chronic migraine who displayed different degrees of cerebral lateral ventricles asymmetry; and found that the severe degree of ventricular

asymmetry in patients with chronic migraine was associated more frequently with cutaneous allodynia (90%), which may indicate a more present central sensitization in such patients.

Key words: chronic migraine, asymmetry of lateral cerebral ventricles, cephalic allodynia

Резюме. Кожная аллодиния у пациентов с хронической мигренью и асимметрей желудочков мозга

Кожная аллодиния считается клиническим проявлением прогрессирования мигрени, указывающей на центральную сенсибилизацию [28]. Это частый симптом умеренных и тяжелых приступов мигрени. Целью данного исследования являлось изучение частоты кожной цефалической аллодинии во время и между приступами мигрени у пациентов с хронической мигрени, проявивших различной степени асимметрию церебральных боковых желудочков; и обнаружил, что тяжелая степень асимметрии желудочков у больных с хронической мигренью чаще ассоциируется с кожной аллодинией (90%), что может свидетельствовать о более выраженной центральной сенсибилизации у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая мигрень, асимметрия боковых желудочков мозга, кожная аллодиния

Introducere

Sensibilizarea centrală şi alodinia cutanată. Alodinia cutanată este considerată o manifestare clinică a progresiei migrenei ce indică sensibilizarea centrală [28]. Este un simptom frecvent înregistrat în timpul accesului migrenos şi se defineşte ca o senzaţie anormală, neplăcută sau dureroasă, apărută în rezultatul unei stimulări inofensive (pieptănatul părului, spălatul feţei etc.). Este, mai frecvent, percepută de către pacient în timpul acceselor moderate şi severe. Evidenţele din studiile pe animalele de laborator sugerează că alodinia implică o creştere tranzitorie a sensibilităţii neuronilor nociceptivi de gradul II din nucleul trigeminal spinal care procesează informaţia senzitivă de la structurile intracraniene şi piele [32]. Deşi, s-ar putea că alodinia *per se* nu contribuie la dizabilitatea percepută de pacient în timpul accesului migrenos, o serie de studii au sugerat că prezenţa ei se asociază cu reducerea eficienţei tratamentelor acute antimigrenoase. Apariţia concomitentă a alodiniei cefalice şi extracefalice corelează cu intensitatea cefaleei [1, 25]. Severitatea alodiniei mecanice (modalitatea tipică a alodiniei cefalice) corelează cu intensitatea fundalului dureros, ceea ce sugerează că modificările consecutive durerii care survin în căile nociceptive sunt proporţionale intensităţii durerii suportate [20].

Scopul studiului este de a studia frecvenţa alodiniei cutanate cefalice ictale şi interictale la pacienţii cu migrenă cronică şi asimetria ventriculilor cerebrali laterali.

Material şi metode

În cercetare au fost incluşi 124 pacienţi cu migrenă cronică: 106 femei (85.5%) şi 18 bărbaţi (14.5%), raportul femei: bărbaţi constituind 6:1. Vârsta medie a subiecţilor cercetaţi a constituit 36.56±1.09 ani, cu limitele de 16 şi 60 de ani. Lotul experimental a fost alcătuit din 62 de pacienţi cu *migrenă cronică cu asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali*, divizaţi în trei grupuri, conform gradului asimetriei ventriculare: **MC+*AVL uşoară*** (n=22, D/d=1.25 – 1.99), **MC+*AVL moderată*** (n=20, D/d=2.0 – 2.99), **MC+*AVL severă*** (n=20, D/d ≥ 3.0). Lotul control l-au constituit 62 de pacienţi cu *migrenă cronică fără asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali (**MC - AVL**)*.

Prezenţa alodiniei cefalice ictale şi interictale a fost determinată prin evaluarea clinică prin intermediul *Chestionarul structurat de evaluare a migrenei cronice a pacienţilor cu asimetrie ventriculară* elaborat în conformitate cu criteriile CITC-IIR (2006).

Rezultate şi discuţii

La pacienţii studiului curent a fost evaluată prezenţa alodiniei cutanate cefalice şi extracefalice atât în timpul accesului migrenos (exacerbarea cefaleei), cât şi în perioada interictală (perioada fundalului dureros) (tabelul 1).

Tabelul 1

Frecvenţa alodiniei cutanate cefalice şi extracefalice ictale şi interictale la pacienţii cu migrenă cronică şi asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali

Perioada	MC - AVL n=62	MC+AVL uşoară n=22	MC+AVL moderată n=20	MC+AVL severă n=20
Alodinia cefalică				
Ictală	31 (50%) ••	13 (59.1%)	17 (85.0%) ** ••	18 (90.0%) **•
Interictală	14 (22.6%)	7 (31.8%)	8 (40.0)%	11 (55.0%) **
Alodinia extracefalică				
Ictală	14 (22.6%)	6 (27.3%)	6 (30.0%)	7 (35.0%)
Interictală	6 (9.7%)	2 (9.1%)	2 (10.0%)	6 (30.0%) *

Notă: ** - p<0.01 în comparaţie cu lotul MC - AVL, • - p<0.05, •• - p<0.01 veridicitatea diferenţei statistice a valorii „ictale” vs. „interictale”.

Alodinia cefalică ictală s-a întâlnit de la 50 la 90% din pacienţii studiaţi, prevalenţa ei fiind în creştere odată cu gradul asimetriei ventriculare şi semnificativ mai frecventă la pacienţii cu MC+AVL moderată (17 (85.0%) vs. 31 (50.0%), p<0.01) şi MC+AVL severă (18 (90.0%) vs. 31 (50.0%), p<0.01). Prevalenţa alodiniei cefalice ictale la pacienţii cu migrenă cronică şi AVL a fost, chiar mai înaltă decât cea raportată de Burstein et al. (34.4%) [4]. În studiul nostru a fost utilizat chestionarul şi interviul semistructurat (gradul de siguranţă al chestionării în identificarea alodiniei cutanate a fost validat prin compararea rezultatelor chestionării cu rezultatele testării senzitive cantitative [1, 16]). Dar, prin oricare modalitate de testare prevalenţa alodiniei în studiile clinice a fost mai mare decât în studiile populaţionale [1], probabil din cauza că în clinicile de cefalee se adresează pacienţi cu migrene mai severe. Aceasta ar putea fi şi explicaţia pentru cazul nostru, de vreme ce rezultatele proprii prezentate mai sus, au demonstat o severitate mai mare a cefaleei migrenoase la pacienţii cu AVL, în special cu MC+AVL moderată şi severă.

Alodinia cefalică interictală a fost statistic semnificativ mai frecventă la pacienţii cu MC+AVL severă (11 (55.0%) vs. 14 (22.6%) în grupul MC - AVL, p<0.01). Deşi, alodinia cefalică interictală a înregistrat cifre procentuale înalte, ea a fost semnificativ mai rară decât cea ictală (14 (22.6%) vs. 31 (50%), p<0.01 pentru grupul MC - AVL, 7 (31.8%) vs. 13 (59.1%), p=0.069 pentru MC+AVL uşoară, 8 (40.0%) vs. 17 (85.0%), p<0.01 pentru MC+AVL moderată şi 11 (55.0%) vs. 18 (90.0%), p<0.05 pentru MC+AVL severă). Aceste date contravin celor relatate de alţi cercetători. Astfel, Ashkenazi et al., studiind alodinia cutanată la pacienţii cu migrenă cronică, au stabilit că prevalenţa alodiniei nu a fost semnificativ afectată de debutul unei exacerbări a cefaleei: în timpul exacerbării cefaleei (în perioada ictală), alodinia a fost prezentă la 45.7% din pacienţii evaluaţi, pe când în timpul durerii de fond (interictal) - la 40.7% din cei testaţi (p>0.05), ceea ce a sugerat o sensibilizare cronică a neuronilor trigeminovasculari centrali la pacienţii care suferă de cefalee >15 zile/lună [2], presupunându-se că neuronii trigeminali sensibilizaţi în mod cronic nu sunt la fel de sensibili faţă de evenimentele chimice din cadrul accesului migrenos, precum neuronii nesensibilizaţi cronic. Senzaţia neplăcută apărută în urma unei stimulări inofensive (evaluată prin chestionarea pacienţilor cu asimetrie ventriculară) nu se include perfect în definiţia strictă a alodiniei. Totuşi, în experienţa clinică, mulţi pacienţi menţionează senzaţie neplăcută la o simplă atingere sau pieptănat [23]. Această percepţie anormală s-ar putea să fie un stadiu iniţial al sensibilizării centrale, care se presupune că stă la baza alodiniei şi, e posibil să corespundă celor mai mici scoruri alodinice pe scala de 100 puncte a lui Ashkenazi et al. Modalitatea de chestionare/interogare ar putea fi motivul frecvenţei net superioare a alodiniei cefalice determinată în studiul actual. Pe de altă parte, datele obţinute utilizând o definiţie strictă a alodiniei, s-a dovedit că au o relevanţă clinică mică [22].

De menţionat, că studiile anterioare ale alodinei pacienţilor cu migrenă cronică relatează că la pacienţii ce utilizează tratament de prevenţie alodinia este mai rară (39%) decât la cei care nu administrează remedii de prevenţie (55%) [1]. În studiul curent, deşi, pacienţii cu MC+AVL severă au administrat tratament de prevenţie mai frecvent (65% vs. 37.1% din grupul MC - AVL, p<0.05 - vezi în continuare), au manifestat semnificativ mai frecvent nu doar alodinie cefalică ictală (90% vs. 50% din grupul MC - AVL, p<0.01), ci şi interictală (55% vs. 22.6% din grupul MC - AVL, p<0.01), sugerând o potenţială implicare a gradului AVL în sensibilizarea centrală. În studiile anterioare nu au fost stabilite, însă, relaţii între prezenţa alodiniei şi numărul remediilor preventive, precum nici cu tipul lor [2]. Alodinia nu a fost asociată cu frecvenţa acceselor, cu durata bolii sau cu vârsta, ci cu severitatea cefaleei [23]. În studiul curent (din datele descrise anterior) reiese că la pacienţii cu MC+AVL severă intensitatea cefaleelor a fost semnificativ mai mare ceea ce ar putea explica, în parte, frecvenţa semnificativ mai mare a alodiniei la pacienţii grupului respectiv.

Alodinia cutanată sau este restricţionată în aria cefalică dureroasă (hemicraniul ipsilateral), sau se extinde în afara craniului, prevalenţa suprapunerii alodiniei cefalice cu cea extracefalică fiind proporţională severităţii durerii migrenoase [1]. Astfel, în studiul actual a fost evaluată şi prezenţa *alodiniei extracefalice*. Alodinia extracefalică ictală s-a întâlnit similar de frecvent la pacienţii cu migrenă cronică, indiferent de gradul asimetriei ventriculare (grupul MC - AVL – 14 (22.6%), MC+AVL uşoară – 6 (27.3%), MC+AVL moderată – 6 (30.0%) şi MC+AVL severă – 7 (35.0%), p>0.05). În acelaşi timp, alodinia extracefalică interictală a fost semnificativ mai frecventă la pacienţii cu MC+AVL severă (6 (30.0%) vs. 6 (9.7%), p<0.05).

În timpul dezvoltării unui acces migrenos, când fibrele periferice ale nervului trigemen sunt sensibiltizate, pacientul începe să simtă durerea pulsatilă. Odată cu progresarea accesului, are loc sensibilizarea neuronilor trigeminali de gradul doi, pacientul simţind senzaţii neplăcute în timpul pieptănatului, în timp ce poartă ochelari sau se spală pe faţă [4]. Mai târziu în acces, când are loc sensibilizarea neuronilor talamusului, pacientul poate simţi alodinia extracefalică [4]. În descrierea iniţială a alodiniei de către Burstein et al., 73% din pacienţii alodinici au relatat anume alo-

dinie extracefalică [4]. De atunci alodinia extracefalică a fost raportată la 26-49% din pacienţii cu migrenă episodică şi 66% din pacienţii cu migrenă cronică [2]. În studiul curent, frecvenţa alodiniei extracefalice a fost mai mică, variind între 25-35% în perioada ictală şi 5.8-30% în perioada interictală. Corespunzător altor studii, care stipulează despre corelaţia alodiniei cu severitatea cefaleei, alodinia extracefalică interictală a fost mai frecventă la pacienţii cu MC+AVL severă, care au înregistrat scoruri semnificativ mai mari ale intensităţii cefaleei. Alodinia extracefalică, care este preponderent termică (în 75% cazuri), implică activarea medulei rostrale ventro-mediale (MRVM), ce primeşte aferenţe de la SCP [89]. Guy et al. au propus că rolul circuitelor modulatorii descendente este critic pentru dezvoltarea alodiniei extracefalice [108]. Alodinia termică este mediată prin fibrele nociceptive C şi A, iar controlul descendent cu originea în SCP este înalt selectiv pentru aferenţele nociceptive C şi A [14]. În plus, natura alodiniei extracefalice este reminiscentă fibromialgiei, caracterizată prin durere difuză (observată la 22-36% din pacienţii cu migrenă) [8, 15]. Disfuncţia serotoninergică este elemental patofiziologic comun al migrenei [27] şi fibromialgiei [3]. Luate la un loc, toate aceste evidenţe conduc la ipoteza că alterarea nivelului de serotonină este unul din factorii ce determină dezvoltarea hipersensibilităţii termice (alodiniei extracefalice) la pacienţii cu migrenă cronică [13]. Cunoscând despre rolul disfuncţiei serotoninergice şi în apariţia asimetriei ventriculare, sunt fireşti rezultatele obţinute de prevalare a alodiniei cefalice şi extracefalice la pacienţii cu AVL.

Alodinia cutanată este considerată o manifestare clinică a progresiei migrenei ce indică sensibilizarea centrală [28]. Este un simptom frecvent înregistrat în timpul accesului migrenos şi se defineşte ca o senzaţie anormală, neplăcută sau dureroasă, apărută în rezultatul unei stimulări inofensive (pieptănatul părului, spălatul feţei etc.). Este, mai frecvent, percepută de către pacient în timpul acceselor moderate şi severe. Poate fi indentificată printr-o testare senzitivă (prin stimuli mecanici statici/dinamici sau stimuli termici) la circa 80% din pacienţi [12]. Cel mai frecvent alodinia a fost localizată în teritoriul ramurii oftalmice, iar în durerile unilaterale – ipsilateral cefaleei [26]. Alodinia este mai frecventă în cadrul migrenei cu aură (57.1%), decât în cadrul migrenei fără aură (17.6%) [22]. Evidenţele din studiile pe animale de laborator sugerează că alodinia implică o creştere tranzitorie a sensibilităţii neuronilor nociceptivi de gradul II din nucleul trigeminal spinal care procesează informaţia senzitivă de la structurile intracraniene şi piele [32]. În timpul accesului migrenos, aferenţele nociceptive de la vasele durei mater pot activa secreţia substanţelor proinflamatorii şi a neuromediatorilor care susţin hiperexcitabilitatea neuronală. Sensibilizarea centrală este asociată cu activarea receptorilor glutamatului şi substanţei P [18, 19]. Astfel, se pot activa mesageri secundari, precum proteinkinaza C şi proteinkinaza A [18]. Deşi s-ar putea că alodinia *per se* nu contribuie la dizabilitatea percepută de pacient în timpul accesului migrenos, o serie de studii au sugerat că persistenţa ei reduce eficienţa tratamentelor acute antimigrenoase. Spre exemplu, în studiul de pionerat al lui Burstein et al. [5] ratele de jugulare a durerii cefalice în urma admnistrării subcutane a sumatriptanului au fost reduse cu mai mult de 80%, dacă la momentul administrării medicamentului alodinia era prezentă. S-a convenit că alodinia/sensibilizarea centrală poate fi responsabilă pentru reducerea indicilor de eficienţă a tratamentului abortiv [10]. S-a cercetat întrebarea: care este, totuşi, factorul ce influenţează efectul terapeutic: intensitatea cefaleei, alodinia sau ambele? Studiul lui Schoenen et al. [26], prin analiza multivariată a confirmat că intensitatea cefaleei la momentul administrării remediului abortiv a influenţat într-o măsură mai mare indicii eficienţei tratamentului, decât însăşi alodinia. Astfel, cefaleea severă (vs. cea moderată) a redus indicii eficienţei tratamentului abortiv cu 65-82%. În acelaşi timp, reducerea indicilor eficienţei tratamentului abortiv de către alodinia ictală la momentul administrării medicamentului, a variat între 4 şi 24%. Studiul lui Schoenen et al. nu este prima evidenţă care sugerează că alodinia *per se* nu este factorul major şi suficient responsabil pentru farmacorezistenţa abortivă [26]. Astfel, alte câteva studii au stipulat, că indiferent de prezenţa/absenţa alodiniei, indicii eficienţei tratamentului au depins doar de momentul administrării sumatriptanului, aceştia fiind mai mari în cazul administrării precoce a triptanului [21].

Alodinia cefalică şi extracefalică etalează diferite trăsături, cea dintâi fiind preponderent mecanică (92%), iar cea din urmă – preponderant termică (75%) [1, 13,16], iar apariţia lor concomitentă a fost corelată cu intensitatea cefaleei [1, 25].

În studiile din domeniu, a fost cercetată întrebarea, dacă alodinia cefalică şi extracefalică împărtăşesc aceleaşi proprietăţi şi mecansme. Faptul că modalităţile (tipurile) alodiniei cefalice şi extracefalice sunt diferite, sugerează că sunt implicate diferite mecanisme recrutate din diferite nivele ale experienţei dureroase. Studierea pacienţilor cu neuropatii dureroase şi a subiecţilor sănătoşi cu durere experimentală acută (chimică), a demonstrat că severitatea alodiniei mecanice (modalitatea tipică a alodiniei cefalice) corelează cu intensitatea fundalului dureros, ceea ce sugerează că modificările consecutive durerii care survin în căile

nociceptive sunt proporţionale intensităţii durerii suportate [20]. O barare scurtă a aferenţei nociceptive, similară celei ce are loc în migrenă, este cunoscută a fi implicată în inducerea sensibilizării centrale, o formă a plasticităţii sinaptice dependentă de utilizare care durează mai mult decât activarea aferentă [31]. O manifestare a unei astfel de sensibilizări centrale este alodinia mecanică [4]. Deci, sensibilizarea centrală dependentă de utilizare care, probabil, urmează după excitaţia persistentă a aferenţelor primare nemielinizate din timpul acceselor de migrenă, ar putea fi responsabilă de alodinia mecanică [13].

Pe de altă parte, mecanismele ce stau la baza alodiniei extracefalice sunt mai puţin înţelese. S-a sugerat că alodinia extracefalică rezultă dintr-o hiperexcitabilitate a unor regiuni corticale şi subcorticale [4]. Un studiu recent pe animale de laborator a determinat că inflamaţia chimică a durei mater provoacă alodinie cutanată cefalică ce se extinde dincolo de dermatomul trigeminal [9]. O astfel de hipersensibilitate extracefalică solicită medula rostrală ventro-medială (MRVM), inflamaţia chimică a durei mater activând celulele "on" facilitatoare ale durerii din MRVM. În concordanţă cu aceste rezultate, studiile prin imagerie funcţională [24, 30], efectuate pacienţilor cu migrenă, indică disfuncţia structurilor trunculare (SCP şi nucleul cuneiform (NCF)), care sunt componente proeminente ale căilor modulatoare ale durerii [20]. MRVM primeşte aferenţe de la SCP şi NCF şi exercită un control bidirecţional asupra nocicepţiei în diferite condiţii fiziologice şi patofiziologice [11]. Guy et al. au propus că rolul circuitelor modulatorii descendente este critic pentru dezvoltarea alodiniei extracefalice [13]. Această idee este concordantă cu evidenţele despre faptul că alodinia termică este mediată prin fibrele nociceptive C şi A şi controlul descendent cu originea în SCP este înalt selectiv pentru aferenţele nococeptive C şi A [14]. Printre multitudinea de neurotransmiţători din creier, sistemul serotoninergic din MRVM a fost implicat în patofiziologia migrenei şi fibromialgiei – stare asociată cu perceperea unei dureri difuze [3, 27]. Un fapt interesant a fost că unul din studiile pe şoareci de laborator a determinat că la şoarecii cu deficit de serotonină, după lezarea nervului se dezvoltă alodinia mecanică, şi nu hiperalgezia termică [29]. Luate la un loc, aceste evidenţe conduc la ipoteza că alterarea nivelului de serotonină este unul din factorii ce determină dezvoltarea hipersensibilităţii termice (cea mai frecventă modalitate a alodiniei extracefalice) la pacienţii cu sindroame algice cronice, inclusiv migrena cronică [13].

În prezent există multe studii ale alodiniei: unele au utilizat testarea senzitivă cantitativă în evaluarea ei, altele – chestionarele semistructurate [22, 32]. În studiile disponibile au fost determinate prevalenţe variate ale alodiniei cefalice ictale: 79% - în studiul pivotal al lui Burstein et al. [7] care a utilizat testarea senzitivă cantitativă, şi - 54, 75 şi 42% în studiile lui Mathew et al. [23], Jakubowski et al. [16] şi Landy et al. [21] respectiv, care au utilizat chestionare structurate pentru evaluarea ei. În studiul lui Schoenen, care a testat prezenţa alodiniei prin agende completate de către pacienţi la domiciliu, prevalenţa alodiniei a fost de 34.4%. Variabilitatea datelor este atribuită atât metodologiei de studiu, cât şi numărului şi particularităţilor subiecţilor din lotul de studiu [6]. Testarea senzitivă cantitativă este cea mai sensibilă metodă pentru detectarea alodiniei. Atât testarea senzitivă cantitativă, cât şi chestionarele structurate evaluează mai multe tipuri de sensibilitate.

Concluzie

În studiul curent gradul sever al asimetriei ventriculare la pacienţii cu migrenă cronică s-a asociat mai frecvent cu alodinia cutanată (90%), ceea ce indică o sensibilizare centrală mai exprimată la aceşti pacienţi.

Bibliografie

1. Ashkenazi A. et al. *Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method*. Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 111–117.
2. Ashkenazi A. et al. *Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire*. Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 325–329.
3. Bazzichi L. et al. *Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia*. Arthritis Res Ther, 2006, vol. 8, p. 99.
4. Burstein R. et al. *An association between migraine and cutaneous allodynia*. Ann Neurol, 2000, vol. 47, p. 614–624.
5. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. *Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia*. Ann Neurol, 2004, vol. 55, p. 19–26.
6. Burstein R., Jakubowski M. *Almotriptan efficacy in migraine with allodynia: a critique of Schoenen et a*l. Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 1019–1020.
7. Burstein R., Jakubowski M. *Implications of multimechanism therapy: when to treat?* Neurology, 2005, vol. 64(10 suppl 2), S16 –S20.
8. De Tommaso M. et al. *Fibromyalgia comorbidity in primary headaches*. Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 453–464.
9. Edelmayer R.M. et al. *Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain*. Ann Neurol, 2009, vol. 65, p. 184–193.
10. Ferrari A. et al. *Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmacoepidemiology study*. Cephalalgia, 2004, vol. 24, p. 356–362.
11. Fields H.L., Basbaum A.I. *Central nervous sys-*

tem mechanisms of pain modulation. Wall and Melzack's textbook of pain. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2006, p.125–158.

12. Goadsby P.J. *Recent advances in the diagnosis and management of migraine*. BMJ, 2006, vol. 332, p. 25–29.

13. Guy N. et al. *Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients?* Cephalalgia, 2010, vol. 30, p. 881-888.

14. Heinricher M.M. et al. *Descending MC - AVL of nociception: specificity, recruitment and plasticity*. Brain Res Rev, 2009, vol. 60, p. 214–225.

15. Ifergane G. et al. *Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients*. Cephalalgia, 2006, vol. 26, p. 451–456.

16. Jakubowski M. et al. *Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire?* Neurology, 2005, vol. 65, p. 1419–1422.

17. Jeong Y. et al. *Correlation of ventricular asymmetry with metabolic asymmetry in frontotemporal dementia*. J. Neuroradiol, 2005, vol. 32, p. 247-254.

18. Kawasaki Y. et al. *Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization*. J Neurosci, 2004, vol. 24, p. 8310–8321.

19. Khasabov S.G. et al. *Spinal neurons that possess the substance P receptor are required for the development of central sensitization*. J Neurosci, 2002, vol. 22, p. 9086–9098.

20. Koltzenburg M., Torebjork H.E., Wahren L.K. *Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain*. Brain, 1994, vol. 117, p. 579–591.

21. Landy S., McGinnis J.E., McDonald S.A. *Clarification of developing and established clinical allodynia and pain-free outcomes*. Headache, 2007, vol. 47, p. 247–252.

22. LoPinto C., Young W.B., Ashkenazi A. *Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine*. Cephalalgia, 2006, vol. 26, p. 852–856.

23. Mathew N.T., Kailasam J., Seifert T. *Clinical recognition of allodynia in migraine*. Neurology, 2004, vol. 63, p. 848–852.

24. Moulton E.A. et al. *Interictal dysfunction of a brainstem des- cending modulatory center in migraine patients*. PLoS ONE, 2008, vol. 3:e3799.

25. Sand T. et al. *Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase*. Eur J Neurol, 2008, vol. 15, p. 1199–1205.

26. Schoenen J. et al. *Almotriptan and Its Combination with Aceclofenac For Migraine Attacks: A Study of Efficacy and The Influence of Auto.Evaluation of Brush Allodynia*. Cephalalgia, 2008, vol. 28, p. 1098-1200.

27. Schuh-Hofer S. et al. *Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs.* J Neurol, 2007, vol. 254, p. 789–796.

28. Schurks M., Buring J.E., Kurth T. *Migraine features, associated symptoms and triggers: A principal component analysis in the Women's Health Study*. Cephalalgia, 2010, vol. 31(7), p. 861-870.

29. Vogel C. et al. *Absence of thermal hyperalgesia in serotonin transporter-deficient mice*. J Neurosci, 2003, vol. 23, p. 708–715.

30. Weiller C. et al. *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks*. Nat Med, 1995, vol. 1, p. 658–660.

31. Woolf C.J., Salter M.W. *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain*. Science, 2000, vol. 288, p. 1765–1769.

32. Yamamura H. et al. *Cardiovascular and neuronal responses to head stimula- tion reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine*. J Neurophysiol, 1999, vol. 81, p. 479– 493.

FACTORII CE DETERMINĂ RĂSPUNSUL LA STRESUL ORTOSTATIC LA PACIENŢII CU MIGRENĂ SINCOPALĂ

Galina Corcea – dr. în şt. med.,
Stela Odobescu – dr. hab. în şt. med., conf.,
Ion Moldovanu – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie

Rezumat

Migrena sincopală pare a fi o nosologie separată cu particularităţi clinice şi neurofiziologice specifice, criteriile diagnostice ale căreia sunt în curs de elaborare şi care necesită a fi studiată mai profund. La un pacient cu migrenă, combinarea unui şir de factori aşa ca: frecvenţa mai mare a acceselor de cefalee, intensitatea mai severă, caracterul constrictiv al acceselor migrenoase, frecvenţa majorată a crizelor sincopale, o durată mai scurtă a simptomelor premonitorii, un grad mai profund al pierderii de conştiinţă, un scor majorat al anxietăţii reactive şi celei de personalitate cât şi disfuncţia respiratorie, sporeşte considerabil riscul declanşării sincopei în condiţii de stres ortostatic.

Cuvinte-cheie: migrenă sincopală, tilt- test, disfuncţie respiratorie

Summary. Factors that determine the response to the orthostatic stress in patients with syncopal migraine

Syncopal migraine appears to be a separate nosology with specific clinical and neurophysiologic features, which needs to be studied more detailed. The diagnostic criteria of syncopal migraine are still under development. In a migraine patients such factors as: increased frequency and severe intensity of migraine accesses, increased frequency of syncope, short duration of premonitory symptoms, deeper loss of consciousness, increased anxiety scores and the presence of respiratory dysfunction in patients with syncopal migraine determine the increasing risk of triggering a syncope by the orthostatic stress.

Key words: syncopal migraine, respiratory dysfunction, tilt-test

Резюме. Факторы определяющие ответ на ортостатический стресс у пациентов с синкопальной мигренью

Синкопальная мигрень может представлять собой самостоятельную нозологию со специфическими клиническими и нейрофизиологическими особенностями, диагностические критерии которой находятся в стадии разработки и которые нуждаются в более глубоком изучение. У пациентов с мигренью, такие факторы как: повышенная частота мигренозных приступов, более выраженная интенсивность, сжимающий характер головных болей, повышенная частота синкопальных приступов, более короткая продолжительность пресинкопальных симптомов, более глубокий уровень потери сознания, повышенная шкала реактивной и личностной тревожности, а также дыхательная дисфункция значительно повышают риск развития синкопы в условиях ортостатического стресса.

Ключевые слова: синкопальная мигрень, тилт-тест, респираторная дисфункция

Introducere. Migrena, sincopală, recent prezentată de D. Curfmann (2012), reprezintă un subgrup de pacienţi la care accesele de migrenă şi episoadele sincopale se produc concomitent, iar după caracteristicile clinice, vârstă, sex şi comorbidităţi se aseamănă mai mult cu grupul pacienţilor cu migrenă fără sincope decăt cu grupul sincope fără migrenă [1]. Astfel, migrena sincopală pare a fi o nosologie separată cu particularităţi clinice şi neurofiziologice specifice, criteriile diagnostice ale căreia sunt în curs de elaborare şi care necesită a fi studiată mai detaliat [2].

Este cunoscut faptul că testul cu înclinare ortostatică (tilt-test, TT) este o metodă de evaluare a reactivităţii hemodinamice şi cardiovasculare la stresul ortostatic [3]. În timpul TT este aplicată ortostaţiunea pasivă şi poate fi reprodusă sincopa pentru a fi evaluată. Conform unor date până la 13% din populaţia generală răspunde pozitiv la TT, alte studii specifică 24-75% de răspuns pozitiv în dependenţă de protocolul aplicat, durata testului, utilizarea inducţiei medicamentoase [1, 4].

Scopul studiului. Analiza factorilor ce ar putea influenţa răspunsul la tilt-test la subiecţii cu migrenă sincopală prin compararea cu subiecţii cu migrenă fără sincope şi cei cu sincope fără migrenă.

Material şi metodă. Au fost incluşi în cercetare 155 persoane, distribuiţi în loturile de studiu: lotul I – 65 pacienţi cu migrenă sincopală (MgS), lotul II – 38 pacienţi cu migrenă fără sincope (Mg), lotul III – 32 pacienţi cu sincope fără migrenă (S) şi lotul IV – 20 subiecţi sănătoşi (Săn).

În cadrul studiului clinic au fost evaluate: particularităţile clinice ale acceselor de migrenă şi ale celor sincopale cu ajutorul chestionarului clinic structurat; simptomele disfuncţiei respiratorii utilizând scala Nijmegen; gradul de anxietate reactivă şi de personalitate prin aplicarea testului Spilberger, gradul de depresie prin intermediul chestionarului depresiei Beck.

Toţi subiecţii au efectuat TT în varianta statică. Criteriile de apreciere a răspunsului pozitiv la TT s-au considerat: reproducerea simptomaticii tipice sincopale sau presincopale a pacientului, însoţite de hipotensiune arterială (scăderea TA mai jos de 60 mmHg) sau bradicardie (scăderea FCC ≥ 20% de la valoarea iniţială). Conform răspunsului la tilt test subiecţii au fost stratificaţi în grupe cu răspuns pozitiv (TT+) si răspuns negativ (TT-) şi analizaţi statistic cu ajutorul programului SPSS versiunea 17.

Rezultatele obţinute au arătat că un răspuns pozitiv la TT au prezentat 51% pacienţi din lotul I (MgS), 24% pacienţi din lotul II (Mg) şi 75% pacienţi din lotul III (S). Vârsta medie a pacienţilor a constituit în lotul I - 36.15±2.0 ani, lotul II – 31.56±4.3 ani, lotul III- 34.67±2.2 ani, grupele fiind omogene după criteriul dat. Astfel, prioritatea răspunsului pozitiv la TT îl deţin pacienţii cu sincope (75%) dar şi în grupul subiecţilor cu migrenă fără sincope au răspuns la stresul ortostatic în 23,7% cazuri.

În rezultatul divizării lotului de cercetare şi a celor de referinţă după răspunsul la TT în subgrupe cu TT + şi TT-, am evaluat particularităţile clinice ale fenomenului cefalalgic şi sincopal, precum şi aspectele psihovegetative ale pacienţilor cercetaţi.

Analiza lotului I (MgS) după răspunsul la tilt-test

Durata maladiei migrenoase la pacienţii cu MgS TT+ a fost 16.26 ±1.9 ani comparativ cu 14.90 ±1.6 ani la pacienţii cu MgS TT-. Frecvenţa acceselor de

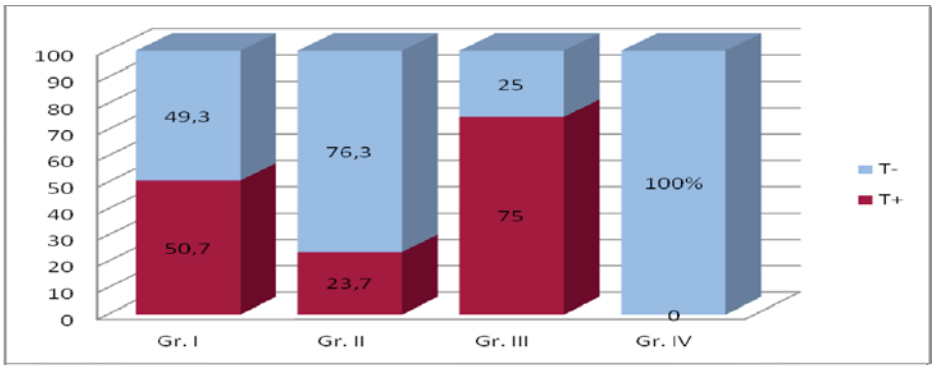


Fig. 1. *Repartizarea subiecţilor din loturile cercetate în funcţie de răspunsul la testul cu înclinare ortostatică (TT+ sau TT-)*

migrenă la cei cu TT+ a fost 9.0±1.1 zile/lună în raport cu 3.2±0.6 zile/lună la pacienţii TT- (p <0,001). Localizarea cefaleei în ambele subgrupe a fost regiunea fronto-orbito-temporală: 50% TT+ şi 71% cazuri cu TT-. Astfel, pacienţii MgS TT+ comparativ cu MgS TT- au prezentat o frecvenţă mai mare a acceselor migrenoase (9.18 vs. 3.13 zile/lună, p<0.001) şi o intensitate a acceselor mai severă (73.5% vs. 63.5%).

Durata istoricului sincopal a constituit 19.12 ani la cei cu TT+ şi 20.52 ani la cei TT- (p >0,05). Pacienţii cu TT+ au dezvoltat 16 accese de sincopă pe an în comparaţie cu 9 accese/an la cei cu TT- (p <0,001). Majoritatea pacienţilor (97%) cu TT+ au prezentat simptomatică premonitorie scurtă (30-60 secunde) faţă de cei cu răspuns negativ (74%) (p <0,05). Aşadar, pacienţii lotului I (MgS) cu TT+ au prezentat o frecvenţă mai mare a acceselor de sincopă în ultimul an (16.97/an vs. 9.16/an, p<0.001), iar manifestările vegetative perisincopale erau determinate de fenomenul de disfuncţie respiratorie.

Valori patologice pentru anxietatea reactivă (AR) au prezentat 76.5% pacienţi cu TT+ în raport cu 35.5% pacienţi cu TT- (p<0,01). Anxietate de personalitate (AP) exagerată au prezentat 91.2% pacienţi cu TT+ în raport cu 54.8% pacienţi cu TT- (p<0,01). Valorile medii ale AR pentru cei cu TT+ au fost de 36.35±1.7 vs. 29.26±1.7 puncte pentru cei cu TT- (p<0,01). Valorile medii ale AP pentru cei cu TT+ au fost de 46.94 ±1.8 vs. 36.84±2.8 puncte la pacienţii cu TT- (p<0,01). Evaluarea gradului de depresie în subgrupa cu TT+ a constatat valori patologice în 76.5% vs. 67.7% cazuri din subgrupa cu TT-. Punctajul mediu acumulat pentru cei cu TT+ a fost 8.03±0.9 vs. 5.1±0.6 puncte pentru cei cu TT- (p <0,01). Aşadar, pacienţii lotului I (MgS) cu TT+ au prezentat valori majorate pentru anxietatea reactivă, cea de personalitate şi pentru depresie.

Analiza lotului II (Mg) după răspunsul la tilt-test

Durata maladiei migrenoase la pacienţii lotului II a fost 12.22±3.2 ani în cazul TT+ vs.15.24±1.8 ani – la cei cu TT- (p <0,05). Numărul acceselor de migrenă la pacienţii cu TT+ a constituit 7.9±2.2 în raport cu 2.1±0.6 zile /lună cu cefalee la cei cu TT- (p <0,01). Analiza duratei accesului de migrenă a constatat, că 77% pacienţi cu TT+ şi 55% pacienţi cu TT- au prezentat o durată de 4-24 ore (p <0,05). Un număr de 66% pacienţi cu TT+ şi 41% pacienţi cu TT-, au remarcat o intensitate severă a accesului de migrenă (p <0,05). Astfel, pacienţii lotului II ce au răspuns pozitiv la tilt-test au prezentat o frecvenţă şi o intensitate crescută ale acceselor de cefalee pe lună, în raport cu pacienţii cu TT-. Pacienţii cu MgTT+ au prezentat tendinţă pentru grad major al anxietăţii reactive şi celei de personalitate, dar fără diferenţe statistic semnificative. Evaluarea gradului de depresie în subgrupa cu TT+ a constatat valori patologice la 100% pacienţi vs. 75% din subgrupa cu TT-, punctajul acumulat fiind 11.78±1.7 la TT+ vs. 5.45±0.5 puncte pentru cei cu TT- (p <0,01). Conform datelor obţinute, răspunsul pozitiv la TT la pacienţii cu migrenă fără sincope a fost influenţat de sindromul de disfuncţie respiratorie asociat cu depresie şi mai puţin - de anxietate.

Analiza lotului III (S) după răspunsul la tilt-test

Durata anamnesticului sincopal la pacienţii din lotul III cu TT+ a fost de 18.87±2.1 ani faţă de 15.75±4.6 ani la cei cu TT-, frecvenţa acceselor de sincopă în ultimul an la cei cu TT+ a fost 3.71±0.5 vs. 2.38±0.5 la cei cu TT-. Analiza factorilor declanşatori ai episodului sincopal a evidenţiat prezenţă primordială a stresului ortostatic (41.7%) la pacienţii cu TT+, iar la cei cu TT- a stresului psihoemoţional (50%). Testarea psihometrică a pacienţilor gr III stratificaţi conform parametrului TT+ vs. TT- a evidenţiat valori patologice pentru ambele tipuri de anxietate: AR (62% vs. 75%) şi AP (91% vs. 87%).

Evaluarea depresiei în subgrupele TT+ şi TT- nu a constatat diferenţe statistice (83% pacienţi vs. 50% pts, respectiv).

Sindromul disfuncţional respirator în funcţie de răspunsul la tilt-test

Sindromul disfuncţional respirator (SDR) este

bine elucidat cu ajutorul scalei Nijmegen. Pentru a evalua rolul disfuncţiei respiratorii în menţinerea ortostaţiunii şi ponderea răspunsului pozitiv la TT, valorile acumulate pe scala Nijmegen de către subiecţii cercetaţi au fost stratificate conform răspunsului pozitiv sau negativ la tilt-test. Datele obţinute au fost comparate între loturile de pacienţi.

Conform rezultatelor obţinute în lotul I (MgS) ponderea valorilor patologice pe scala Nijmegen la pacienţii cu TT+ a constituit 85.3% în raport cu 9.7% pacienţii cu TT - ($p < 0,001$). Deci, pacienţii din lotul I care au manifestat sincopă indusă de TT au prezentat în 85.3% cazuri simptome ale SDR, spre deosebire de pacienţii fără sincopă indusă de TT. Valorile medii ale scorului Nijmegen în subgrupa cu TT+ au constituit 31.56±1.4 puncte vs. 15.29±1.0 puncte în subgrupa cu TT- ($p < 0,001$).

Cercetarea psihometrică a pacienţilor cu MgS în urma divizării acestora în subgrupe cu TT+ şi TT-, a scos în evidenţă faptul că în cazul raspunsului pozitiv la TT este mai manifest un sindrom psihorespirator decât unul psihovegetativ.

Utilizarea scalei Nijmegen la pacienţii din lotul II a scos în evidenţă prezenţa valorilor patologice la pacienţii cu TT+ în 77% cazuri vs. 3.4% la cei cu TT- ($p<0,001$). Valorile scorului Nijmegen în subgrupa cu TT+ au constituit 30.56±3.2 vs. 14.76±0.8 puncte în subgrupa cu TT- ($p < 0,01$).

Analiza scorului scalei Nijmegen la pacienţii din lotul III a scos în evidenţă prezenţa valorilor patologice la pacienţii cu TT+ în 95% cazuri vs. 5% cazuri cu TT- ($p < 0,001$). Valorile medii ale scorului Nijmegen în subgrupa cu TT+ au constituit 36.38±2.2 vs. 13.88±1.3 puncte în subgrupa cu TT- ($p<0,01$).

Prezenţa SDR la pacienţii din grupele cu răspuns pozitiv la TT este confirmată prin rata înaltă a valorilor patologice obţinute în rezultatul aplicării Scalei Nijmegen, ele constatându-se la 85% pacienţi cu MgS TT+, la 77% pacienţi cu Mg TT+ şi la 95% pacienţi cu S TT+. Punctajul acumulat la scorul Nijmegen pentru pacienţii cu MgS TT+ a fost 31.56±1.4 puncte, Mg TT+ 30.56±3.2 şi S TT+ 36.38±2.2 puncte. După cum se vede, cel mai înalt punctaj a fost obţinut de pacienţii cu S TT+, dar care nu s-a deosebit statistic semnificativ de celelalte grupe.

Scorul Nijmegen la pacienţii cercetaţi a fost următorul: 15.29±1.0 puncte la pacienţii cu Mg TT-, 13.88±1.3 puncte la cei cu S TT- şi 7.9±0.5 puncte la subiecţii sănătoşi cu TT-, valorile prezentând diferenţe statistic concludente ($p_{1-4} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$, $p_{3-4} < 0,05$).

A fost efectuată analiza statistică corelaţională dintre prevalenţa răspunsului la tilt-test şi valorile medii ale scalei Nijmegen acumulate de pacienţii din studiul dat. S-a observat că pacienţii din lotul I (MgS) au prezentat un indice de corelaţie foarte bun între probabilitatea de a răspunde pozitiv la TT şi valorile patologice pe scala Nijmegen ($r= 0.73$). La fel şi pacienţii din lotul III (S) au prezentat corelaţie pozitivă bună dintre răspunsul pozitiv la tilt-test şi valorile patologice pe scala Nijmegen ($r=0.72$). În lotul II (Mg) corelaţia este mai puţin exprimată dar destul de bună ($r=0.66$).

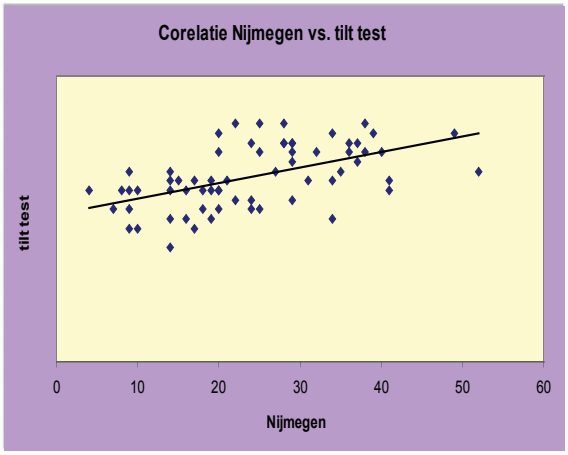


Fig. 2. *Corelaţia dintre scala Nijmegen şi răspunsul la tilt-test*

Discuţii: Testul cu înclinare ortostatică este considerat o metodă utilă de evaluare a mecanismelor de acomodare la stresul ortostatic [5]. În timpul răspunsului la stresul ortostatic are loc scăderea tensiunii arteriale şi frecvenţei contracţiilor cardiace ca rezultat al inhibiţiei sistemului nervos vegetativ (SNV) simpatic şi activării funcţiei SNV parasimpatic [6]. Astfel, în cadrul unei sincope vasovagale, fie spontane, fie indusă de stres ortostatic pasiv (tilt- test), SNV are 2 direcţii de acţiune: diminuarea tonusului simpatic şi creşterea celui parasimpatic ce se direcţionează către inimă şi vasele periferice - ceea ce produce bradicardie şi hipotensiune (component periferic) şi creşterea tonusului simpatic îndreptat către vasele cerebrale ce provoacă vasoconstricţia paradoxală şi în consecinţă hipoperfuzia cerebrală (componentul central). Studiile anterioare efectuate la migrenoşi cu utilizarea tilt-testului au sugerat hiperactivitate vagală şi hipoactivitate simpatică [7].

Rezultatele studiului nostru coroborează cu datele de literatură, astfel, că procentual pacienţii cu sincope au răspuns mai frecvent la TT. Este explicabil faptul de ce pacienţii din grupul II (migrenă) fără antecedente de sincopă au răspuns pozitiv la TT. Sincopa indusă de TT este slab reproductibilă, deci, la repetarea testului pacientul poate să nu manifeste sincopă. Procentul de răspuns pozitiv la TT variază cu vârsta: cei mai tineri sunt mai predispuşi să răspundă pozitiv

şi mai des femeile. Unele studii efectuate au demonstrat că până la vârsta de 65 de ani răspund pozitiv 58% pacienţi, după 65 ani – 37%, iar după 80 de ani doar 20% [8]. În studiul nostru au predominat tineri, vârsta medie fiind 35.40±2.3 ani, preponderent femei, de aceea procentul de TT pozitiv este corespunzător. Datele studiului nostru demonstrează că pacienţii din lotul I (migrenă sincopală) ce au răspuns pozitiv la TT au prezentat frecvenţă crescută a acceselor de migrenă şi sincopă în ultimul an, mai frecvent cefalee ca factor trigger, cefalee ca semn premonitoriu, cefalee postaccesuală (durerea activează stucturile centrale ce induc sincopa), durata simptomelor premonitorii mai scurtă (mai rapid se decompensează mecanismele de adaptare), gradul pierderii de conştiinţă este mai profund (implicare cerebrală), mai crescute valori pe scalele anxietăţii spre deosebire de pacienţii care nu au răspuns la stres ortostatic şi celelalte grupe.

Spre deosebire de gr. I (MgS) cei din grupul cu sincope au prezentat frecvenţă crescută a acceselor de sincopă în ultimul an (recurenţă rară), durata simptomaticii premonitorii mai lungă (tolerează mai îndelungat stresul ortostatic), gradul pierderii de conştiinţă mai superficial (afectarea cerebrală mai uşoară), trigerat de stresul ortostatic (mecanism periferic) dar totuşi au procentul cel mai mare de răspuns pozitiv la TT. Posibil este important rolul disfuncţiei respiratorii la aceşti pacienţi care au acumulat cel mai mare punctaj pe scala Nijmegen dintre toate grupele.

Rezultatele similare studiului nostru se raportează şi în literatura de specialitate. Recent, au fost studiaţi 248 subiecţi cu sincopă, stratificaţi conform prezenţei sau absenţei acceselor migrenoase concomitent cu sincopa, ce confirmă aceste rezultate [1]. Pacienţii care prezentau accese migrenoase şi sincopale concomitente au fost denumiţi migrenă sincopală (n=127) şi au fost comparaţi cu 199 pacienţi cu migrenă fără sincope. Se menţionează prezenţa sincopei induse de tilt-test mai frecventă la pacienţii cu migrenă sincopală -70% spre deosebire de 21% la pacienţii cu sincopă şi 9% la pacienţii cu migrenă. De asemenea, perioada de inconştiinţă mai îndelungată cu recuperare mai dificilă, cefalee înainte de episodul sincopal mai frecvent decât la pacienţii cu migrenă (57% vs. 26%) localizare occipitală, cefalee postsincopală mai frecvent decât la pacienţii migrenoşi (59% vs. 40%). Au fost prezente semnele asociate, aşa ca: greaţă la 74% pacienţi în grupul migrenă sincopală vs. 15% din grupul sincopă, fotofobie (74% vs. 9%), fonofobie (63% vs. 5%). Factorii declanşatori ai sincopei în grupul migrenă sincopală au fost: poziţia verticală prelungită, exerciţii, stres.

Relaţia dintre sistemul respirator şi modificările de ortostaţiune sunt bine cunoscute şi relatate în literatura de specialitate [9]. A fost descrisă modificarea respiraţiei la schimbarea poziţiei corpului cu accelerarea şi aprofundarea ei, în special, înainte de sincopă şi după iniţierea tilt-testului [10]. Testul de toleranţă la ortostaţiune (tilt-test) ca factor de provocare a hiperventilaţiei a fost descris pentru prima dată de Sovijorvi în 1981, în care a demonstrat că schimbarea ortostaţiunii provoacă la pacienţii cu sindrom de hiperventilaţie răspunsuri ventilatorii patologice. Tulburările de respiraţie exprimate prin sindromul de hiperventilaţie sunt asociate cu sincopa. Studii efectuate la pacienţi în timpul TT au demonstrat prezenţa hipocapniei şi hiperpneei imediat înainte de apariţia simptomelor sincopei [9]. Cercetările de ultimă oră demonstrează influenţa SDR, care înglobează în sine hipocapnia, hiperventilaţia, modificările paternului respirator şi simptomele respiratorii, asupra sistemului cardiovascular şi circulator responsabil de menţinerea perfuziei cerebrale adecvate la modificarea poziţiei corpului [11].

În studiul nostru pacienţii care au răspuns pozitiv la TT au prezentat valori înalte pe scala Nijmegen, sugestive pentru prezenţa sindromului disfuncţional respirator [12]. Prezenţa SDR la pacienţii din studiul nostru ar putea cauza răspunsul pozitiv la TT, deoarece determină susceptibilitatea pentru sincope vasovagale. Analiza de corelaţie a demonstrat o legătură directă strânsă între probabilitatea de a răspunde pozitiv la TT şi valorile patologice pe scala Nijmegen, mai pronunţat la pacienţii cu migrenă sincopală şi sincopă. Acest fapt poate fi atribuit interferenţei centrale a sistemului nociceptiv şi cardiovascular, în special, cu implicarea insulei, hipotalamusului, dar şi baroreceptorilor [13].

Concluzii:

1. Pacienţii cu migrenă sincopală au răspuns pozitiv la tilt-test în 51% cazuri comparativ cu 24% din grupul cu migrenă şi 75% din grupul cu sincope. Cei care au răspuns pozitiv la tilt-test au prezentat: frecvenţa crescută, intensitatea mai severă, caracter constrictiv al acceselor migrenoase, frecvenţa majorată a crizelor sincopale, o durată mai scurtă a simptomelor premonitorii, un grad mai profund al pierderii conştiinţei, un scor majorat al anxietăţii reactive şi celei de personalitate.

2. Disfuncţia respiratorie la pacienţii cu migrenă sincopală, care au răspuns pozitiv la tilt-test, este asociată cu o frecvenţă mai mare a acceselor migrenoase şi sincopale, perioada presincopală mai scurtă, iar cea postsincopală - mai prelungită în raport cu pacienţii cu migrenă sincopală care au răspuns negativ la tilt-test. Astfel, prezenţa disfuncţiei respiratorii sporeşte considerabil riscul declanşării sincopei în condiţii de stres ortostatic.

Bibliografie

1. Curfman D., Chilungu M., Daroff RB. *Syncopal migraine*. Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society. 2012;22:17-23.

2. Corcea G. *Stările sincopale la pacienţii cu migrenă* (studiu clinic şi neurofiziologic). Teza de doctor în ştiinţe medicale, Chişinău, Republica Moldova, 2013.

3. Low P.A., Benarroch E.E. *Clinical autonomic disorders.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. xii, 780 p., 16 p. of plates p.

4. Fitzpatrick A.P., Theodorakis G., Vardas P., et al. *Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope.* Journal of the American College of Cardiology. 1991;17(1):125-30.

5. Fouad F.M., Sitthisook S., Vanerio G., et al. *Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope.* Pacing and clinical electrophysiology: PACE. 1993;16(3 Pt 1):394-400. Epub 1993/03/01.

6. Ulas U.H., McNeeley K., Zhang D., et al. *Implications of tilt-table induced faint time in patients with reflex syncope.* Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2011;11(8):674-7. Epub 2011/11/01.

7. Schroeder C., Tank J., Heusser K., et al. *Physiological phenomenology of neurally-mediated syncope with management implications*. PloS one. 2011;6(10):e26489. Epub 2011/11/03.

8. Giese A.E., Li V., McKnite S., et al. *Impact of age and blood pressure on the lower arterial pressure limit for maintenance of consciousness during passive upright posture in healthy vasovagal fainters: preliminary observations*. Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2004;6(5):457-62; discussion 63. Epub 2004/08/06.

9. Taneja I., Medow M.S., Glover J.L. *Increased vasoconstriction predisposes to hyperpnea and postural faint.* American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2008; 295:372-81.

10. Porta C., Casucci G., Castoldi S., et al. *Influence of respiratory instability during neurocardiogenic presyncope on cerebrovascular and cardiovascular dynamics*. Heart. 2008;94(11):1433-9. Epub 2007/10/20.

11. Odobescu S. *Migrena cronică şi sistemul nervos vegetativ*. Chisinău: Bibliograf, 2012. 264 p.

12. Moldovanu I., Vovc V. *Sindromul de hiperventilaţie cronică din perspectiva neurologiei funcţionale: cine controlează hiperventilaţia „necontrolată”?* Buletinul Academiei de Stiinte, 2010;12:54-9.

13. İLgin N., Olgunturk† R., Kula† S., et al. *Brain Perfusion Assessed by 99mTc-ECD SPECT Imaging in Pediatric Patients with Neurally Mediated Reflex Syncope*. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2005;28(6):534-9.

ROLUL FACTORILOR PSIHOSOCIALI ÎN DUREREA CRONICĂ LOMBARĂ, IMPACTUL LOR ASUPRA CALITĂŢII VIEŢII

Oxana Jugurt[1] – cercet. şt. stagiar, Svetlana Pleşca[1] – dr. în şt. med., conf. cercet.,
Marina Sangheli[2] – dr. în şt. med., conf. univ.,
[1]IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie,
[2] IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Neurologie
e-mail: oxy.manea@yahoo.com, tel. (+373 22) 73-72-03

Rezumat

Acest articol vizează rolul factorilor psihosociali în geneza şi cronicizarea durerii lombare, impactul lor asupra calităţii vieţii, cu îmbunătăţirea ulterioară a metodelor de screening pentru pacienţii cu risc de instalare a dizabilităţii. Studiul a cuprins 62 de persoane evaluate cu chestionar sociodemografic, Visual Analog Scale, Beck Depression Inventory, Spielberger's State Anxiety Inventory, SPF-36 Health Survey, Back Performance Scale, Rolland-Morris Disability Questionnaire.

Cuvinte-cheie: factorii psihosociali, durerea cronică lombară, dizabilitate

Summary. The role of psychosocial factors in chronic low back pain, their impact on quality of life

This article concerns the role of psychosocial factors in the genesis of chronic low back pain and their impact on quality of life, with further improvement of methods of screening for patients at risk for onset of disability. The study comprised 62 individuals assessed by socio-demographic questionnaire, Visual Analog Scale, Beck Depression Inventory, Spielberger's State Anxiety Inventory, SPF-36 Health Survey, Back Performance Scale, Rolland-Morris Disability Questionnaire.

Key words: psychosocial factors, chronic low back pain, disability

Резюме. Роль психосоциальных факторов при хронической боли в пояснице, их влияние на качество жизни

Данная статья посвящена роли психосоциальных факторов в генезе хронической боли в пояснице и их влияние на качество жизни, с дальнейшим совершенствованием методов скрининга для пациентов с риском возникновения инвалидности. В исследование были включены 62 человека, которым провели социально-демографический опросник, Visual Analog Scale, Beck Depression Inventory, Spielberger's State Anxiety Inventory, SPF-36 Health Survey, Back Performance Scale, Rolland-Morris Disability Questionnaire.

Ключевые слова: психосоциальные факторы, хроническая боль в пояснице, инвалидность

Introducere

Durerea lombară reprezintă cea mai frecventă suferinţă musculoscheletală care afectează toate vârstele şi toate categoriile de populaţie. Este o problemă importantă de sănătate publică datorită implicaţiilor sociale determinate de morbiditate şi absenţă de la locul de muncă [5, 9]. Se consideră că 60-70% dintre persoane vor prezenta cel puţin un episod de durere lombară în cursul vieţii, la 25% din aceştia se înregistrează recurenţe, iar 10% vor prezenta durere cronică, ce duce la pierderea capacităţii de muncă prin invaliditate, afectarea resurselor de sănătate şi afectarea calităţii vieţii [1, 7, 8, 12].

Durerea cronică este un sindrom complex ce durează mai mult de trei luni de zile şi influenţează toate sistemele funcţionale ale organismului. Deşi, de multe ori fiind absente schimbările organice în durerea cronică, cele ale sferei afective sunt întotdeuna amplu manifeste la majoritatea pacienţilor prin anxietate, depresie, somatizare, stres, metodele incorecte de confruntare a durerii [1, 2, 3, 6, 10].

Vulnerabilitatea biologică sau genetică în combinaţie cu factorii psihologici sau de mediu creează condiţiile necesare pentru ca o boală să apară, fac persoana să devină susceptibilă de a dezvolta o problemă particulară. Durerea este rezultatul interacţiunii dintre factorii biologici şi psihosociali, fiind imposibili de a fi separaţi. Factorii psihosociali provoacă exacerbarea componentelor biologice ale durerii, în parte influenţând percepţia durerii, ducând la creşterea în intensitate a sindromului algic, cronicizare şi instalarea dizabilităţii.

Astfel, sistemul nervos central are abilitatea de a-şi„aminti", reproduce şi elabora durerea, chiar şi în absenţa unei iritaţii continue a ţesuturilor periferice, în contextul unor stimuli sosiţi din altă parte a organismului la nivelul sistemului nervos central, aşa cum se întâmplă în depresii sau în cazuri de anxietate, furie [1, 2, 3, 6, 11].

Studierea impactului factorilor psihosociali în durerea cronică ne va oferi o înţelegere mai amplă a gradului de afectare a pacienţilor şi ne va permite o abordare multidisciplinară şi multilaterală a problemei pacienţilor cu dureri cronice.

Scopul studiului este de a identifica rolul factorilor psihosociali în geneza şi cronicizarea durerii lombare, de a analiza indicele de calitate a vieţii la aceşti pacienţi.

Material şi metode

Studiul a fost efectuat în perioada anilor 2014-2015 în Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie (Chişinău, Republica Moldova), cu colectarea materialului primar de la pacienţii cu dureri lombare, internaţi în secţia de Vertebroneurologie. În cercetarea clinică au participat 62 de persoane: lotul de bază - 30 pacienţi cu durere lombară cronică, lotul de comparaţie - 18 pacienţi cu durere lombară acută, lotul-martor - 14 subiecţi sănătoşi.

Criterii de includere în studiu:

1. Ambele sexe cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani.
2. Prezenţa durerii lombare cronice conform criteriilor de diagnostic Asociaţiei Internaţionale pentru Studiul Durerii (International Association for the study of Pain, IASP).
3. Pacienţi cu manifestări clinice de durere lombară, cu/fără iradiere la nivelul membrelor inferioare (regiunea feselor, coapselor, gambelor, plantei).
4. Absenţa dereglărilor afective psihotice.

Criterii de excludere din studiu:

1. Maladii somatice ce pot stimula durere în regiunea dată.
2. Pacienţii necooperanţi.

Metode de cercetare utilizate în studiu:

1. Evaluarea clinică a pacienţilor (anamneza, examenul obiectiv, statusul neurologic).
2. Determinarea scorului anxietăţii reactive şi de personalitate (testul Spilberger), depresiei (testul Beck).
3. Chestionarul SF-36 - permite evaluarea percepţiei asupra propriei sănătăţi a pacienţilor cronici în general şi compararea acestei percepţii cu cea a populaţiei generale. Reflectă cu acurateţe starea generală de sănătate şi conţine 36 de întrebări.
4. Scala Performanţei Regiunii Dorsale (Back Performance Scale) (BPS) – a fost utilizată pentru obiectivizarea dizabilităţii fizice a pacienţilor cu DLC. Constă din 5 teste: îmbrăcarea ciorapilor, ridicarea obiectului de pe podea (a foii de hârtie), testul de înrolare, testul atingerii podelii cu degetele şi tes-

tul ridicării greutăţilor. Fiecare test este apreciat de la 0 la 3 puncte, scorul total maximal posibil fiind de 15 puncte (dizabilitate extremă). Deoarece în timpul investigării pacienţilor nu a fost posibilă cercetarea capacităţii lor de a ridica cu o frecvenţă anumită a unei greutăţi de 5 kg în cursul unei perioade de timp (pentru a nu exacerba durerile prezente la pacienţi), au fost realizate celelalte probe, scorul acumulat variind de la 0 puncte (absenţa dizabilităţii) până la maximum 12 puncte (dizabilitate maximală).

5. Aprecierea prezenţei dizabilităţii cu ajutorul Chestionarului Roland – Morris (Roland Morris Disability Questionnaire) (RMQ) – constă din 24 puncte (0 puncte – absenţa totală a dizabilităţii, 24 puncte indică faptul că există dizabilitate). Un scor > sau =14 indică un pacient sever afectat

Rezultate:

Analiza indicatorilor sociodemografici ai pacienţilor cu DLC vs. cei cu DLA a permis relevarea următoarelor: pacienţii cu DLC sunt preponderent femei (73,3%), cu locul de trai stabilit mai frecvent şi statistic relevant în spaţiul rural (76,6% vs. 44,4% la pacienţii cu DLA, p<0,01), 2/3 din pacienţi fiind căsătoriţi (68,75%).

Conform caracterului activităţii, mai mult de 1/2 din pacienţii cu DLC nu sunt angajaţi în câmpul muncii (56,6% vs. 22,2%, p<0,01), 53,3% exercită munci fizice, iar munca intelectuală o practică un număr mai mic, dar nesemnificativ de pacienţi cu DLC, în comparaţie cu cei cu DLA (26,6% vs. 55,5%, p=0,06).

Statutul educaţional este mai jos la pacienţii cu DLC în raport cu cei cu DLA, majoritatea pacienţilor cu DLC având studii medii şi/sau profesionale (60% vs. 44,4%, p<0,01). Statistic semnificativ, mai puţini pacienţi cu DLC vs. cei cu DLA au studii universitare (16,6% vs. 33,3%, p<0,05) şi lipsesc cu desăvârşire persoanele cu DLC cu studii postuniversitare (0% vs. 5,5%).

Referitor la condiţiile de trai şi starea materială, majoritatea pacienţilor cu durere lombară (73,3% pacienţi cu DLC vs. 66,7% pacienţi cu DLA) au apreciat condiţiile lor de trai fiind medii şi nefavorabile, iar starea lor materială ca nesatisfăcătoare.

Pentru evaluarea specificului în profilul psihopatologic al pacienţilor cu durere cronică am folosit chestionare, cum ar fi: Chestionarul de depresie Beck şi Chestionarul pentru evaluarea anxietăţii Spielberger.

Tabelul 1

Evaluarea comparativă a loturilor în baza scalei Spielberger

	Lotul pacienţi cu durere lombară cronică (n=30)	**Lotul pacienţi cu durere lombară acută (n=18)**	**Lotul subiecţi sănătoşi (n=14)**
Anxietatea reactivă	48,3±4,9	45,1±2,9	26,6±7,7
Anxietatea de personalitate	53,9±5,2	49,6±4,2	45,7±8,3

Indicele de anxietate reactivă şi de personalitate este crescut la pacienţii cu durere cronică. Anxietatea reactivă este statistic relevant mai înaltă în DLC 48,3±4,9 vs. 45,1±2,9 vs. 26,6±7,7, fiind foarte exprimată la pacienţii cu DLC (≥ 46 puncte) şi uşor majorată la cei cu DLA şi la subiecţii sănătoşi (30-45 puncte-anxietate majorată); ceea ce, probabil, reflectă faptul că durerea cronică constituie un stres major pentru pacienţi, cu afectarea tuturor sferelor vieţii cotidiene. Scorul anxietăţii de personalitate a fost mai înalt în grupurile cu DLC şi DLA (53,9±5,2 vs.49,6±4,2), caracteristic pentru o anxietate foarte exprimată, ceea ce denotă că pacienţii cu durere lombară, indiferent de frecvenţa şi intensitatea ei, sunt bazal anxioşi.

Datele testului Beck demonstrează, că 94% din pacienţii cercetaţi suferă de un oarecare grad de depresie, fapt care este în deplină concordanţă cu datele literaturii. Pacienţii cu DLC s-au dovedit statistic relevant de cei cu DLA prin prezenţa unui nivel mai înalt de depresie (10% vs 0%), de asemenea, nivelul depresiei moderate era la ei mai exprimat (50% vs 33,3%).

Aceste rezultate ne sugerează prezenţa unei stări psihopatologice dereglate la subiecţii lotului I atât pe scala depresiei, cât şi a anxietăţii.

Pentru aprecierea stării generale de sănătate a fost utilizat Chestionarul SF-36, care permite evalu-

Tabelul 2

Comparaţia loturilor conform gradelor de depresie

Nr. d/o	**Indice, n (%)**	**DLC (n=30)**	**DLA (n=18)**	**Sănătoşi (n=14)**
1.	**Depresie absentă (5-9 puncte)**	2 (6,7%)	3 (16,7%)	6 (42,9%)
2.	**Depresie uşoară (10-18 puncte)**	10 (33,3%)	9 (50%)	6 (42,9%)
3.	**Depresie moderată (19-29 puncte)**	15 (50%)	6 (33,3%)	2 (14,2%)
4.	**Depresie severă (30-63 puncte)**	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)

area percepţiei asupra propriei sănătăţi a pacienţilor cronici în general şi compararea acestei percepţii cu cea a populaţiei generale. Interpretarea rezultatelor se face utilizând la fiecare scală scoruri de la 1 la 100. Cu cât valoarea este mai mare, reprezintă un mai bun indice al calităţii vieţii. Scorurile cuprinse între 80-100% caracterizează un pacient capabil să desfăşoare o activitate normală, fără semne evidente de boală şi care nu necesită îngrijiri speciale; scorurile 50-79% definesc un pacient care nu poate desfăşura o activitate normală, dar poate locui singur, se poate îngriji dar uneori necesită asistenţă; scorurile sub 49% aparţin pacienţilor incapabili să se îngrijească, necesitând asistenţă specială, instituţionalizată.

S-a demonstrat că pacienţii cu dureri lombare cronice prezintă modificări marcate ale stării de sănătate generală, puse în evidenţă prin alterarea scorului obţinut la chestionarul SF-36. Scorul de 50-79% (dizabilitate moderată) a fost statistic semnificativ mai exprimat la pacienţii cu DLC vs. DLA (71,7±7,0 vs. 66,5±7,1, p<0,01). În ceea ce priveşte scorul <49% ce relevă un impact major al durerii lombare asupra calităţii vieţii pacientului şi necesită un tratament abortiv şi profilactic adecvat, s-a deosebit statistic relevant: cei cu DLC prezentând un nivel mai înalt de dizabilitate severă în viaţa personală faţă de cei cu DLA (48,5±0,7 vs. 42,8±3,7, p<0,001).

Scala Performanţei Regiunii Dorsale (BPS) nu a prezentat careva tendinţe sau diferenţe majore la subiecţii cu DLA vs. DLC.

Subiecţii cu DLC completând chestionarul Rolland-Morris Scale au obţinut următoarele rezultate: 8 pacienţi (26,7%) au obţinut un scor sub 14 ceea ce denotă o afectare moderată a pacientului de către durere, ceilalţi 22 (73,3%) au obţinut un scor mai mare, ceea ce poate fi evaluat ca o afectare majoră şi marcantă.

După divizarea pacienţilor cu DLC în dependenţă de scorul obţinut pe scala Rolland-Morris, am evidenţiat câteva diferenţe semnificative la unii indici:

Tabelul 3

Caracteristica comparativă a pacienţilor cu durere cronică după scorul RM

Indice	Scor<14 (n=8)	Scor≥14 (n=22)	Valoarea p
Anxietatea reactivă	43,5±6,5	47,1±3,1	p<0,01
Anxietatea de personalitate	48,5±4,9	53,6±4,1	p<0,05
Chestionarul Beck	14,6±7,9	17,1±6,8	p<0,001

Pacienţii ce au obţinut un scor mai mic de 14 puncte, au obţinut şi scoruri mai mici pe scala depresiei (14,6±7,9 faţă de 17,1±6,8 cât au obţinut cei cu un scor RM mai mare de 14). Pe scala anxietăţii reactive şi de personalitate, subiecţii cu un scor RM mai mic de 14 au obţinut de asemenea scoruri mai mici (43,5±6,5 respectiv, 48,5±4,9 faţă de 47,1±3,1 şi 53,6±4,1 respectiv).

Discuţii:

În ciuda diverselor metode de tratament, mai mult de 10% din durerile acute de spate se vor transforma într-un sindrom dureros cronic, care va fi însoţit de dizabilitate, creând probleme financiare de sănătate remarcabile atât pentru pacienti, cât şi pentru societate. Datorită acestui fapt, savanţii (Nachemson, 2000; Linton, 2005; Freburger, 2009) pe parcursul a 20 de ani, au raportat sindromul algic lombar ca pe o adevărată epidemie socială, menţionând implicarea majoră a factorilor psihosociali în geneza şi cronicizarea durerii.

Înca din 1977 Engel, un internist cu interese deosibite pentru aspectele psihosomatice şi psihosociale ale afecţiunilor, a trasat o perspectivă holistică de abordare a unei patologii, un model de înţelegere şi tratare a bolii fizice şi mentale [6, 11]. Conform acestuia toate bolile au componente biologice, psihologice şi sociale care interacţionează şi împactează funcţionarea umană şi, care trebuie luate în considerare pentru o intervenţie eficientă.

Apariţia unor dezechilibre în sfera afectivă duc la consecinţe majore organice şi fiziologice, dezvoltând conduite dezadaptate. Profunzimea acestor tulburări variază în funcţie de factorii interni, cum ar fi gradul de dezvoltare intelectuală, particularităţile psihice individuale, dar şi de factorii externi: absenţa sau prezenţa unui climat familial propice, a unor condiţii sociale corespunzătoare, traume psihice grave şi repetate [1, 2, 3, 6, 11].

Anumite tulburări afective, cum ar fi depresia şi anxietatea apar cu o frecvenţă extrem de mare conform multor studii de specialitate, întâlnindu-se la majoritatea subiecţilor examinaţi, ceea ce este în deplină concordanţă şi cu studiul nostru (94% din pacienţii cercetaţi suferă de un oarecare grad de depresie: depresie usoară - 10%, depresie moderată - 50%, depresie gravă - 10%). Prevalenţa durerii la depresivi şi a depresiei la pacienţii cu durere cronică este mai mare decât cea pentru fiecare condiţie luată individual. Depresia acţionează prin procese biochimice similare celor ce apar în durerea cronică; acest fapt poate agrava simptomele printr-o relaţie sinergică. Această asociere durere-depresie reflectă coexistenţa frecventă cu legătură bidirecţională (influenţă reciprocă), verigi fiziopatologice comune, răspuns la tratamente similare. Amplificarea simptomatică produsă de depresie asupra durerii cronice duce la mai multe acuze dureroase, o intensitate crescută şi o durată mai lungă a durerii [6, 11].

Mulţi experţi ai durerii agreează teoria portivit căreia persistenţa durerilor de spate este legată direct de anxietate. Anxietatea poate creşte drastic tensiunea musculara, care, la rândul său, intensifică durerea, formându-se un cerc vicios: anxietate – spasm (tensionare musculara) - durere – spasm [1, 2, 3, 10]. Un studiu amplu, efectuat recent (2013) pe un lot de pacienţi care sufereau de durere cronică, a elucidat că la 45% din subiecţi a fost prezentă anxietatea. Această tendinţă se menţine şi în studiul nostru, valorile fiind chiar mai ridicate: 48,3% din subiecţi pentru anxietatea reactivă şi 53% pentru cea de personalitate.

Conform datelor literaturii, alte tulburări (agitaţia, impulsivitatea, furia, negativismul) au o frecvenţă mai redusă decât depresia, fiind prezente la jumătate din pacienţi, constatându-se şi dereglări ale afectivităţii cu o frecvenţă mică (indiferenţă afectivă, sentimente de inferioritate şi inutilitate) [3].

Este bine cunoscut faptul că nivelul scăzut educaţional este un indicator al unui statut socioeconomic mai jos, care este asociat cu starea mai proastă a nivelului de sănătate în general. Într-adevăr, statistic semnificativ mai puţini pacienţi cu DLC vs. cei cu DLA au studii universitare (16,6% vs. 33,3%, $p<0,05$) şi lipsesc cu desăvârşire persoanele cu DLC cu studii postuniversitare. Mai bine de 2/3 de pacienţi cu DLC (73%) din studiul nostru au apreciat condiţiile lor de trai ca fiind medii şi nefavorabile, iar starea lor materială ca nesatisfăcătoare.

Influenţele sociale şi de mediu pot juca un rol important atât în cronicizare durerii, cât şi în prognosticul pacientului pentru şansele de recuperare. Durerea restrânge capacitatea de angajare în activităţi (de la muncă la interacţiuni sociale) ceea ce duce la o degradare fizică şi emoţională – dizabilitate [1, 7, 8, 12]. Conflictele sau nivelul scăzut de satisfacţie la locul de muncă este un predictor pentru DLC cu handicap. Şomajul în aceste cazuri poate consolida cronicizarea. Problemele de familie, financiare, juridice favorizează, de asemenea, procesul de cronicizare. Unui pacient cu DLC i-ar putea fi imposibil să revină la un loc de muncă anterior, care a fost solicitant sau viza ridicarea greutăţilor [1, 8]. Persoanele mai în vârstă pot avea o capacitate de muncă şi potenţialul profesional mai redus, prin urmare, pierderea de compensare devine o problemă stringentă.

Este indiscutabil faptul că o gândire pozitivă, o capacitate de focusare pe problemă şi putere de redresare psihică individuală conduc spre o recuperare mai rapidă şi mai bună, spre reabilitare, cu rezultate pozitive, cu scăderea pericolului de recidivă sau dizabilitate [1, 7, 12].

Concluzii generale:

1. În baza studiului clinic efectuat a fost stabilit că, din punct de vedere sociodemografic, pacienţii cu durere lombară cronică sunt preponderent femei (73,3%), 76,6% dintre pacienţi având reşedinţă rurală. Printre pacienţii cu durere lombară cronică, în raport cu durere lombară acută, predomină persoanele cu studii medii şi cu nivel socioeconomic mediu şi scăzut (60% vs. 44,4%, $p<0,05$), mai mult de 1/2 din ei fiind neangajaţi în câmpul muncii (56,6% vs. 22,2%, $p<0,01$)

2. Conform rezultatelor obţinute am stabilit că pacienţii cu durere lombară cronică s-au dovedit a fi mai afectaţi pe plan psihoemoţional decât subiecţii cu durere lombară acută şi subiecţii sănătoşi. Gradul înalt al depresiei asociat cu anxietate la pacienţii cu durere lombară cronică poate fi considerat un factor care influenţează cronicizarea durerii lombare.

3. Estimarea impactului durerii lombare asupra calităţii vieţii pacientului denotă un grad semnificativ de dizabilitate socială, profesională şi familială la pacienţii cu formă cronică a durerii lombare în raport cu forma ei acută.

Bibliografie

1. Astfalck R.G., O'Sullivan P.B., Straker L.M., Smith A.J. *A detailed characterisation of pain, disability, physical and psychological features of a small group of adolescents with non-specific chronic low back pain*. Manual Therapy 2010;15(3):240-7.

2. Grotle M., Foster N.E., Dunn K.M., Croft P. *Are prognostic indicators for poor outcome different for acute and chronic low back pain consulters in primary care?* Pain. 2010;151(3):790-7.

3. Grotle M., Vollestad N.K. *Clinical course and impact of fear-avoidance beliefs in low back pain: prospective cohort study of acute and chronic low back pain:II*. Spine 2006;31(9):1038-46.

4. Jarvik J.G., Hollingworth W., Heagerty P.J., Haynor D.R., Boyko E.J., Deyo R.A. *Three-year incidence of low back pain in an initially asymptomatic cohort: clinical and imaging risk factors*. Spine (Phila Pa 1976). Jul 1 2005;30(13):1541-8; discussion 1549.

5. Hoogendoorn W.E., van Poppel M.N., Bongers P.M., Koes B.W., Bouter L.M. *Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. Spine*. 2000 Aug 15;25(16):2114-25.

6. McCarthy C., Arnall F., Strimpakos N., Freemont A., Oldham J. *The biopsychosocial classification of non-specific low back pain: a systematic review*. Physical Therapy Reviews 2004;9:17-30.

7. Pincus T., Burton A.K., Vogel S., Field A.P. *A systematic review ofpsychological factors as predictors of chronicity/disabilityin prospective cohorts of low back pain*. Spine 2002;27:E109–20.

8. Linton S.J., Andersson T. *Can chronic disability be*

prevented? A randomized trial of a cognitive-behavior intervention and two forms of information for patients with spinal pain. Spine 2000;25:2825–31.

9. Kerr M.S., Frank J.W., Shannon H.S., Norman R.W., Wells R.P., Neumann W.P., Bombardier C. *Biomechanical and psychosocial risk factors for low back pain at work.* Am J Public Health. 2001 Jul;91(7):1069-75.

10. Kroenke K., Outcalt S., Krebs E., Bair M.J., Wu J., Chumbler N. *Association between anxiety, health-related quality of life and functional impairment in primary care patients with chronic pain. General Hospital Psychiatry*. 2013 Jul;35(4):359-365.

11. Ramond A., Bouton C., Richard I. *Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care-a systematic review*. Family Practice 2011;28:12–21.

12. Truchon M. *Determinants of chronic disability related to low backpain: towards an integrative biopsychosocial model*. Disabil Rehabil 2001; 23:758–67.

PARTICULARITĂŢI MORFOPATOLOGICE MACROSCOPICE ALE COMPLEXULUI PLACENTAR ÎN DECOLAREA PREMATURĂ A PLACENTEI NORMAL INSERATE

Irina Sagaidac[1] – asist. univ.,
Lilia Siniţîna[2] – dr. în şt. med., conf. cercet.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[2]IMSP Institutul Mamei şi Copilului

Rezumat

Evaluarea particularităţilor macroscopice prin organometrie şi macrometrie a stabilit, că leziunile ce caracterizează DPPNI, în special, hematomul retroplacentar, erau însoţite de placentopatie vicioasă preexistentă manifestată prin inserţie patologică a cordonului ombilical, bride placentoombilicale, forme patologice ale discului placentar, *placenta marginata* şi *placenta circumvalatta*, dar şi de prezenţa cavernelor anevrismale intracotiledonale cu infarcte ischemice în zonele adiacente, modificări cu semnificaţie statistică în lotul de studiu (p<0,05).

Cuvinte-cheie: decolare prematură a placentei normal inserate, complex placentar, morfopatologie, placentopatie vicioasă

Summary. Macroscopic pathological features of placental complex in abruptio placentae

Macroscopic analysis by organometric and macro measurements established that the lesions characteristic to abruptio placentae, especially of the retroplacentar hematoma, occurred with preexisting vicious placentation presented by pathological insertion of the umbilical cord, pathological forms of placenta disc, placenta marginata and placenta circumvalatta, and the presence of aneurismal caverns between cotyledons with ischemic infarcts in adjacent areas; statistically significant changes were obtained in the study group (p <0.05).

Key words: abruptio placentae, placental complex, morphopathology, vicous placentation

Резюме. Морфологические макроскопические особенности плацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты

При макроскопическом анализе плацент, осуществляемым путем органометрических и макрометрических измерений, установлено, что повреждения, характерные для ПОНРП, в особенности ретроплацентарные гематомы, связаны с предшествующей патологической плацентацией и представлены патологическим прикреплением пуповины, патологическими формами плацентарной диска, *placenta marginata u placenta circumvalatta*, а также наличием междолевых аневризмальных каверн с признаками ишемических инфарктов в смежных областях; статистически значимые данные были получены в исследуемой группе (p < 0,05).

Ключевые слова: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарный комплекс, морфопатология, порочная плацентопатия

Actualitate. Decolarea prematură a placentei normal inserate (DPPNI) este una din cele mai severe complicaţii ale sarcinii şi naşterii cu impact nefast în morbiditatea şi mortalitatea maternă şi fetală. Sunt stabiliţi un şir de factori de risc în declanşarea acestei complicaţii, printre care rolul primordial revine preeclampsiei [1, 3, 5]. Totodată, unii cercetători relevă faptul, că în 30% din cazuri DPPNI are loc la gravidele fără gestoză, menţionând în calitate de factori patogenetici fumatul, gestaţia multifetală, hipertensi-

unea, trombofilia, vărsta avansată a mamei, ruptura prematură a membranelor, infecţia intrauterină, polihidramniosul [2, 4].

Aspectul multifactorial al patogenezei DPPNI face ca această problemă să rămână actuală până în prezent şi necesită o continuă cercetare.

Material şi metode. Explorărilor morfologice macroscopice au fost supuse 75 complexe placentare fiind repartizate în 2 loturi: lotul de studiu (n=50 cazuri), care a inclus complexe placentare din DPPNI şi lotul-martor (n=25 cazuri) din sarcini normale. Pentru cercetare s-au utilizat metodele de morfometrie: organometrie şi macrometrie.

Rezultate. Investigaţia macroscopică a complexului placentar din lotul de studiu a stabilit diverse particularităţi morfologice macroscopice ale cordonului ombilical, membranelor explacentare şi discului placentar.

Una din particularităţile atestate în complexele placentare din DPPNI este inserţia patologică a cordonului ombilical, cum ar fi cele marginală şi periferică (Fig. 1). Adesea puteau fi relevate chisturi corioamnionale, bride placentoombilicale, varicozităţi sau cordon ombilical răsucit, care uneori însoţeau inserţia patologică a cordonului.

Discul placentar, de asemenea a manifestat forme patologice, cele mai frecvente fiind formele triunghiulară, pătrată şi neregulată (Fig. 2). Adesea putea fi întâlnită *placenta marginata* şi doar uneori *placenta circumvalata* şi placenta bilobată (Fig. 3, 4). În cazuri solitare putea fi observată placenta monocorială biamnională. Reţeaua vasculară a suprafeţei fetale a discului placentar prezenta adesea un aspect redus sau chiar hipoplazic şi doar uneori congestionat.

De menţionat, că inserţia patologică a cordonului ombilical, bridele placentoombilicale, formele pato-

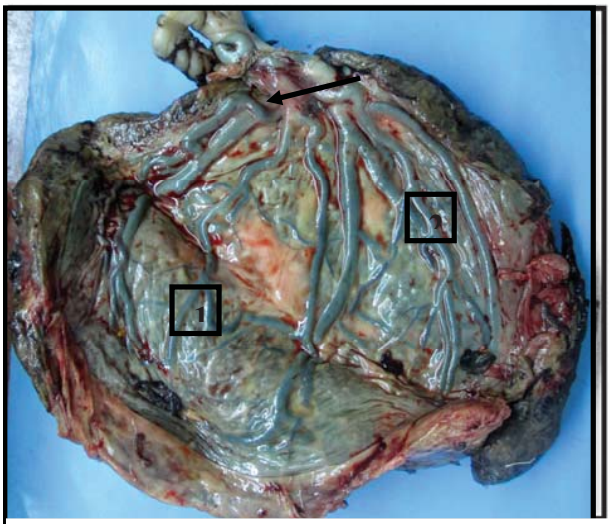


Fig. 1. *Complex placentar. Inserţie marginală a cordonului ombilical←, infarcte ischemice a regiunii fetale (1), congestia reţelei vasculare (2). Macrofoto*



Fig. 2. *Complex placentar. Formă vicioasă triunghiulară a discului placentar, infarcte ischemice a regiunii fetale ←*

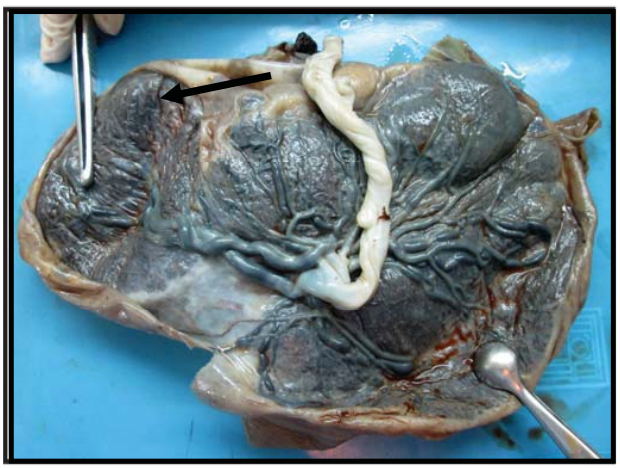


Fig. 3. *Complex placentar. Lob accesoriu placentar în placenta bilobată ←. Macrofoto*

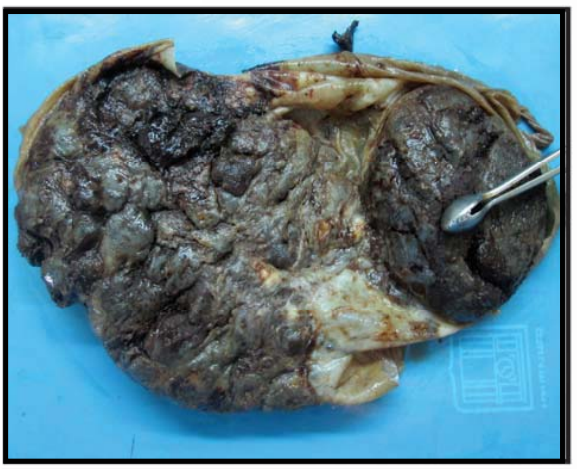


Fig. 4. *Complex placentar. Lob accesoriu placentar în placenta bilobată ←. Macrofoto*

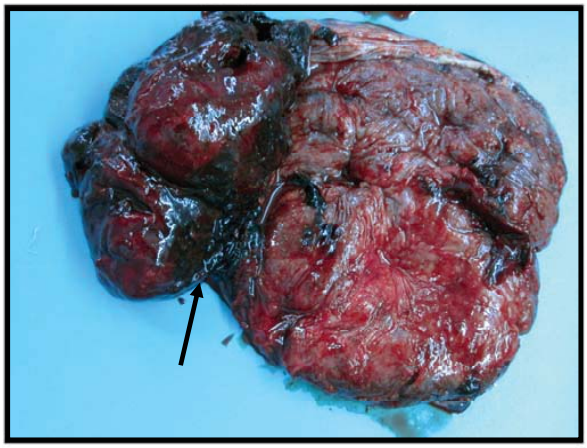


Fig. 5. *Complex placentar. Hematom retroplacentar marginal ←. Macrofoto*

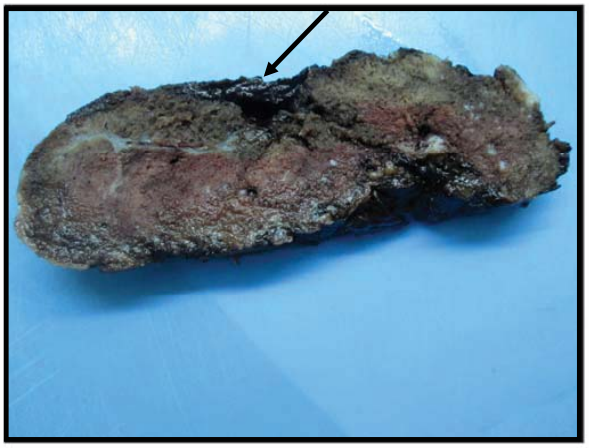


Fig. 6. *Complex placentar în secţiune. Hematom retroplacentar central ←. Macrofoto*

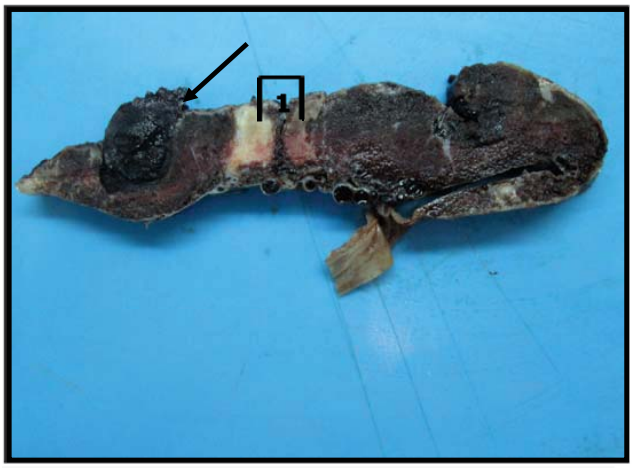


Fig. 7. *Complex placentar în secţiune. Cavernă anevrismală intracotiledonală cu tromb intraanevrismal, hematom retroplacentar ←şi infarcte ischemice adiacente (1). Macrofoto*

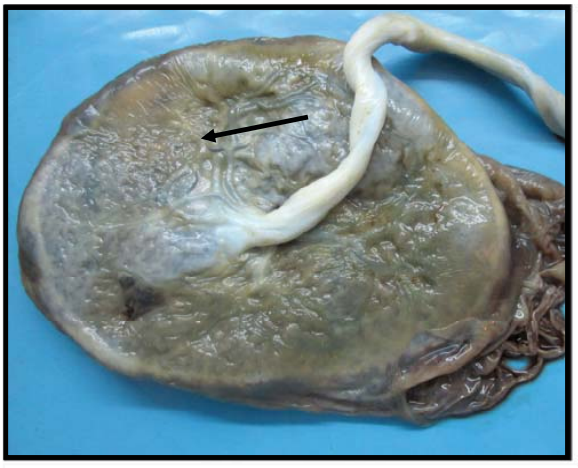


Fig. 8. *Complex placentar. Placenta marginata. Membrane explacentare tulburi, opace. Reţea vasculară redusă ←. Macrofoto*

logice ale discului placentar, dar şi, *placenta marginata* şi *placenta circumvalatta*, sunt manifestările unei placentopatii vicioase atestată în 65,6% din cazuri în lotul de studiu şi doar în 16,0% din cazuri în lotul-martor ($p<0,05$).

Suprafaţa maternă (uterină) a discului placentar din lotul de studiu prezenta acumulări de coaguli sanguini pe arii variate, de la focare de 3,0-8,0 cm în diametru până la zone vaste ce constituiau uneori ½ din suprafaţa placentară. De remarcat, că unii coaguli se detaşau cu uşurinţă la efortul aplicat, pe când în alte cazuri aceştea se înlăturau cu efort, lăsând să se observe după detaşare adâncituri crateriforme de profunzime variată. Leziunile atestate au fost apreciate ca şi hematoame retroplacentare, ceea ce reprezintă manifestările DPPNI. De cele mai frecvente ori hematoamele retroplacentare erau localizate marginal (82,0% din cazuri) şi doar în 18,0% din cazuri – central (Fig. 5, 6).

Secţionarea în serie, la distanţa de 1 cm între secţiuni, a scos în evidenţă profunzimea şi răspândirea hematoamelor retroplacentare. Totodată, s-au atestat infarcte ischemice de diverse dimensiuni (1,0-3,5 cm) localizate atât la nivelul suprafeţei fetale, intramural şi a celei materne. O altă particularitate macroscopică detectată pe secţiune este prezenţa unor caverne anevrismale intracotiledonale, cu sau fără trombi intraanevrismali, fiind adesea însoţite de prezenţa infarctelor ischemice în zonele adiacente (Fig. 7). Comparativ cu lotul de studiu, în lotul-martor, de asemenea, s-au atestat caverne anevrismale, însă la un nivel mult mai redus - 48,0% şi 16,0%, respectiv.

Membranele explacentare, în majoritate, erau semitransparente, lucioase cu excepţia a 3 cazuri când ele apăreau îngoşate, tulburi şi opace sau cu focare de culoare albicioasă localizate, de regulă, în zonele adiacente discului placentar (fig. 8).

Aşadar, evaluarea particularităţilor macroscopice atestate în lotul de studiu a stabilit, că leziunile ce caracterizează DPPNI, în special, hematomul re-

troplacentar, erau însoţite de placentopatie vicioasă preexistentă manifestată prin inserţie patologică a cordonului ombilical, bride placentoombilicale, forme patologice ale discului placentar, *placenta marginata* şi *placenta circumvalata*, dar şi de prezenţa cavernelor anevrismale intracotiledonale cu infarcte ischemice în zonele adiacente.

Concluzie

Printre factorii patogenetici de risc pentru decolarea prematură a placentei normal inserate se înscrie cu predilecţie placentopatia vicioasă preexistentă manifestată prin inserţie patologică a cordonului ombilical, bride placentoombilicale, forme patologice ale discului placentar, *placenta marginata* şi *placenta circumvalata.*

Bibliografie

1. Cheng W. W. *Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption.* Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008; 43(8): 593-596.

2. Oyelese Y., Ananth C. V. *Placental abruption.* Obstet Gynecol. 2006; 108(4): 1005-1016.

3. Агеева Т. А., Склянов Ю. И., Сажина Т. В. *Морфологические и иммуногистохимические особенности терминальных ворсин плаценты при физиологической и осложненной гестозом беременности и при беременности у больных сахарным диабетом.* Морфология. 2008; 55-58.

4. Зайнулина М. С. *Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, прогнозированный риск, профилактика.* Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2006; 266 с.

5. Милованов А. П. *Патология системы мать – плацента – плод*. М., Медицина. 1999; 446 с.

STABILITATEA CITOKERATINEI BAZALE CK5 ÎN PROCESUL DE METASTAZARE A CARCINOMULUI MAMAR

Veaceslav Fulga[1,2] – dr. în şt. med., conf. univ., Oxana Mazuru[2] – cercet. şt., Valeriu David[1,2] – dr. în şt. med., conf. univ., Vitalie Mazuru[1] – dr. în şt. med., Lilian Şaptefraţi[1] – dr. hab. în şt. med., conf. univ.,
[1]Catedra de Histologie, Citologie şi Embriologie, [2]Laboratorul de morfologie, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
e-mail: vmfulga@usmf.md, tel.: +373-22-205-229

Rezumat

Cancerul de sân este lider printre cauzele deceselor la femei. Evoluţia metastatică a acestuia se caracterizează prin instabilitatea profilului molecular. *Scopul lucrării:* evaluarea expresiei citokeratinei bazale CK5 în procesul de metastazare a carcinomului mamar ductal invaziv de tip *NOS* (neclasificat altfel). *Material şi metode:* 135 de paciente în stadii clinice avansate, fără chimio/radioterapie antecedent eseului chirurgical. Specimenele au fost evaluate histologic (tipul, gradul), imunohistochimic (markerul CK5/XM26), datele au fost supuse analizei statistice. *Rezultate:* carcinomul mamar de tip *NOS* în majoritatea cazurilor este CK5 negativ (119 cazuri/88,1%). Expresia CK5 în sediul limfonodal a fost una diferită în 8 cazuri/8,8% de cea din tumora primară. *Concluzii:* Odată cu înaintarea în vârstă scade gradul de diferenţiere al carcinomului ductal invaziv de tip *NOS*. Această tumoare în majoritatea cazurilor nu expresează citokeratina bazală CK5. Markerul dat este instabil pe parcursul metastazării, evoluând atât în direcţia achiziţionării, cât şi pierderii expresiei, ultimul tip de transfer constituind majoritatea.

Cuvinte-cheie: carcinom mamar, citokeratina bazală CK5, metastaze

Summary. Stability of basal cytokeratin ck5 in the process of metastasizing of mammary carcinoma

Nowadays, mammary carcinoma is the leading cause of deaths among women. Its metastatic evolution is characterized by the instability of molecular profile. *The Aim*: assessment of basal cytokeratin CK5 expression in the metastatic process of mammary ductal invasive carcinoma of *NOS* (Not Otherwise Specified) type. *Material and methods*: 135 patients with clinically advanced mammary carcinoma, with no chemo/radiotherapy before the surgical intervention. Specimens were evaluated histologically (type, grade) and immunohistochemically (marker CK5/XM26), obtained data have been statistically analyzed. *Results*: mammary carcinoma of the *NOS* type in the most of the cases is CK5 negative (119 cases/88,1%). Expression of CK5 in the lymph nodes was different in 8 cases (8,8%) in contrast to the primary tumor. *Conclusions*: as older, the grade of differentiation in mammary carcinoma of the *NOS* type tends to decrease. In most of the cases, this type of tumor does not express CK5. This marker is not stable during the metastasizing and might be either acquired or lost, the last type of transfer being more common.

Key words: breast carcinoma, basal cytokeratin CK5, metastases

Резюме. Стабильность базального цитокератина ck5 в процессе метастазирования рака молочной железы

На сегодняшний день, рак молочной железы (РМЖ) является главной причиной смертности среди женского населения. Эволюция метастазов характеризуется нестабильностью молекулярного профиля опухолевых клеток. *Цель исследования*: определение экспрессии базального цитокератина CK5 в процессе метастазирования инфильтративного протокового РМЖ *NOS* (Not Otherwise Classified) типа. *Материал и методы исследования*: 135 случаев в поздней клинической стадии, без химио/радиотерапии предшествующей хирургическому вмешательству. Образцы были исследованы гистологически и иммуногистохимически, используя маркер CK5/XM26. Полученные данные были статистически обработаны. *Результаты*: инфильтративный протоковый РМЖ *NOS* типа в большинстве случаев (n=119/88,1%) CK5 отрицателен. Экспрессия CK5 в лимфатических узлах отличалась от первичной опухоли в 8 случаях (8,8%). *Выводы*: с возрастом, степень дифференциации инфильтративного протокового РМЖ *NOS* типа имеет тенденцию к уменьшению. В большинстве случаев, этот вид РМЖ CK5 отрицателен. Данный маркер нестабилен и в процессе метастазирования, его экспрессия может быть приобретена либо утеряна, последний вид эволюции, будучи более характерным.

Ключевые слова: рак молочной железы, базальный цитокератин CK5, метастазы

Introducere. Cancerul de sân este lider în cauza deceselor la femei. Este caracterizat printr-o rată înaltă a recurenţelor locale şi la distanţă. Explorarea profilului molecular are drept scop evidenţierea markerilor cu putere prognostică şi/sau predictivă, precum şi elaborarea unui tratament personalizat. Citokeratina CK5 defineşte tumorile mamare de origine ductală, compartimentul bazal. În structura moleculară a carcinomului mamar pozitivitatea acestui marker este asociată cu subtipul Basal-like şi tumori cu mutaţii de genă BRCA1 [1]. Una din particularităţile comune ale tumorilor maligne este dezvoltarea invadopodiilor şi metastazarea [2]. Proprietăţile metastatice ale tumorii nu sunt în totalitate inerente şi sunt puternic influenţate de celulele stromale. *Scopul lucrării:* studiul comparativ al expresiei citokeratinei bazale CK5 în tumora primară *vs* metastaza limfonodală axilară ipsilaterală.

Material şi metode. *Pacienţi.* Expresia citokeratinei bazale CK5 a fost studiată pe un lot de 135 tumori colectate la IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în 2012-2015. În toate cazurile selectate s-a diagnosticat carcinom mamar ductal invaziv de tip *NOS* în stadii clinice avansate. Toate pacientele nu au primit chimio-/radioterapie antecedent eseului chirurgical. Pacientele au fost repartizate după grupa de vârstă precum urmează: „până la 49” – 37 cazuri/27,4% şi „după 49” – 98 cazuri/72,6%.

Metoda histologică şi imunohistochimică. Ţesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 ore în formalină tamponată 10%, PH 7,2-7,4 şi incluse în *Paraplast High Melt* (Leica Biosystems). Specimenele au fost evaluate histologic (tipul, gradul de diferenţiere după Scarff-Bloom-Richardson), imunohistochimic (markerul CK5/XM26, cod PA0468, Leica Biosystem, incubare 15 minute) [3]. Intru evitarea divergenţelor posibile legate de procesarea materialului, tumora primară şi metastaza limfonodală au fost incluzionate în acelaşi bloc. Toate procedeele de deparafinare (*Bond Dewax Solution,* cod AR9222, Leica Biosystem), demascare (*Bond Epitope Retrieval Solution2*, cod AR9640) şi vizualizare (*Bond Polymer Refine Detection System*, cod DS9800), s-au efectuat automat, utilizând *Leica Bond-Max* (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) autostainer. Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu hematoxilină *Mayer*, modificată după *Lille* (HMM500, Scy-Tek Laboratories). Evaluarea cantitativă a markerului CK5 s-a efectuat în corespundere cu sistemul de gradare propus de Azoulay S. et al. (2005), interpretat precum: “**0”** – absenţa colorării; „**+1”** – colorare de intensitate scăzută a <10% celule tumorale; „**+2”** – determinarea paternului membranar sau membranar şi citoplasmatic la 10-50% celule; „**+3”** – colorarea intensă a mau mult de 50% celule tumorale. Tumorile cu scor „+1 – +3” au fost considerate CK5 pozitive [4]. ***Metoda statistică*.** Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Diferenţa dintre 2 grupuri de variabile cantitative s-a efectuat prin testul t-Student. Pentru evidenţierea gradului de asociere dintre valorile markerilor utilizaţi în studiu am efectuat teste de corelaţie a rangurilor (coeficient Spearman (r_s)). Gradul asocierii s-a analizat în corespundere cu recomandările lui Evans JD [5]. În toate procedeele, valoarea de prag pentru rezultatele semnificativ statistice a fost stabilită la un p£0,05.

Rezultate. Tumora primară în majoritatea cazurilor a fost CK5 negativă – 119 cazuri/88,1%. Cazurile pozitive au fost repartizate după scor în felul următor: “+1” – 9 cazuri/6,6%, „+2” – 4 cazuri/3% şi „+3” – 3 cazuri/2,2%. Majoritatea tumorilor examinate au fost echivalate gradului G2 şi G3 de diferenţiere (Tabelul 1).

Tabelul 1

Expresia ciokeratinei bazale CK5 din tumora primară (CK5tm), în funcție de gradul de diferențiere al carcinomului și vârsta pacientelor

CK5tm	Gradul de diferențiere	Grupa de vârstă	Cazuri	
			n	%
0	G1	după 49	4	3,0
0	G2	după 49	53	39,3
0	G2	până la 49	22	16,3
0	G3	după 49	32	23,7
0	G3	până la 49	7	5,2
1	G2	după 49	3	2,2
1	G2	până la 49	4	3,0
1	G3	după 49	2	1,5
2	G1	până la 49	1	0,7
2	G2	până la 49	2	1,5
2	G3	după 49	2	1,5
3	G2	până la 49	1	0,7
3	G3	după 49	2	1,5
Total			135	100

Studiului comparativ cu metastaza limfonodală (CK5mt) au fost supuse 92 cazuri, din care metastazele au fost considerate CK5 negative în 83 cazuri/90,2%. Cazurile pozitive (9 cazuri/9,8%) au fost repartizate după scorul CK5 precum urmează: "+1" – 4 cazuri/4,3%, „+2" – cazuri/2,2% și „+3" – 3,3%. Eseul statistic a evidențiat că expresia CK5 în metastază (CK5mt) este în funcție de valoarea CK5 în tumora primară (CK5tm), indicele de corelație indicând valori rezonabile, semnificativ statistice (r_s=0,62 la un p<0,0001) (Tabelul 2).

Tabelul 2

Indicele de corelație a expresiei CK5 de diversă localizare cu vârsta pacientelor și gradul de diferențiere al tumorii

	CK5tm	CK5mt	Vârsta	Grad
CK5tm				
r_s		0,62	-0,10	0,05
p		**0,0001**	0,173	0,331
CK5mt				
r_s	0,62		-0,03	0,01
p	**0,0001**		0,388	0,461
Vârsta				
r_s	-0,10	-0,03		0,22
p	0,173	0,388		**0,016**
Grad				
r_s	0,05	0,01	0,22	
p	0,331	0,461	**0,016**	

r_s – coeficientul de corelație Spearman; **Grad** – gradul de diferențiere al tumorii. Cu **Bold** sunt selectate rezultatele semnificativ statistic (p<0,05).

La compararea valorilor CK5 de ambele localizări nu am primit diferențe semnificativ statistice (t=1,30 la un p<0,20). O corelație pozitivă, de valoare joasă, dar statistic semnificativă s-a determinat la compararea vârstei cu gradul de diferențiere al tumorii (r_s=0,22, la un p<0,016). La compararea expresiei CK5 de ambele localizări am determinat 8 cazuri/8,8% cu transfer de scor (Tabelul 3). Din acestea, majoritatea (6 cazuri/6,6%) au evoluat cu pierderea expresiei CK5 după metastazare.

Tabelul 3

Studiul comparativ al expresiei CK5 în tumora primară vs metastaza limfonodală (CK5mt)

Expresia (după CK5tm)	CK5tm	CK5mt	n	%	% cu transfer de scor
negativă	0	0	77	83,7	**2 cazuri/ 2,2%**
	0	**1**	**1**	**1,1**	
	0	**2**	**1**	**1,1**	
pozitivă	**1**	**0**	**3**	**3,3**	**6 cazuri / 6,6%**
	1	1	1	1,1	
	1	3	1	1,1	
	2	**0**	**3**	**3,3**	
	2	1	1	1,1	
	2	2	1	1,1	
	3	1	1	1,1	
	3	3	2	2,2	
Total			92	100	

Cu **Bold** sunt selectate cazurile cu transfer de scor CK5 în urma metastazării.

În relație cu gradul de diferențiere, 4 tumori/4,4% au fost evaluate cu G3 și 2 tumori/2,2% cu G2. Ambele tumori care au achiziționat CK5 în sediul metastatic au fost evaluate ca carcinoame slab diferențiate, G3.

Discuții. Cancerul mamar este tumora cea mai frecvent întâlnită la femei în lume. Prognosticul nefavorabil este datorat recidivelor frecvente și/sau dezvoltarea metastazelor la distanță [6]. Utilizarea tehnologiei *DNA microarrays* și evaluarea semnăturii genetice au permis de a conclude că această tumoare este una foarte eterogenă, chiar în cadrul aceleași forme histologice. Astfel au fost definite subtipurile moleculare ale carcinomului mamar având la bază expresia genelor/receptorilor pentru estrogeni, progesteron și HER2 [7]. La ziua de azi, gama markerilor utilizați în studiul mamar este una impunătoare, fiecărui nou receptor fiind atribuit un rol prognostic și/sau predictiv. Citokeratinele sunt filamente intermediare cu rol important în creștere și diferențiere, ce oferă specificitate celulelor epiteliale. Țesutul glandular mamar în normă este reprezentat de celule luminale pozitive pentru CK7, CK8/18, C19 și celule bazale evidențiate prin expresia CK5/6, CK14 și CK17. Celulele CK5 pozitive constituie cca 5% din totalitatea epiteliocitelor și sunt considerate celule pluripotente cu posibilitatea de a se diferenția prin câteva etape

succesive în mioepiteliocite sau celule glandulare [8,9]. Odată cu diferenţierea celulele pierd această citokeratină. În practica oncologică acest marker, de rând cu HER1 este utilizat pentru a defini subtipul molecular Basal-like, caracterizat prin agresivitate înaltă, recurenţe frecvente şi absenţa unui tratament ţintit [10]. Abd El-Rehim DM et al. (2004) au raportat că expresia acestui marker corelează pozitiv cu dimensiunea tumorii, recurenţele locale, regionale, pronosticul nefavorabil şi invers proporţional cu vârsta pacientelor [11]. În studiul nostru CK5 susţine această tendinţă nefastă pentru paciente de vârstă tânără, deşi statistic nu s-au atins cote semnificativ veridice (Tabelul 2). Una din caracteristicile comune ale tumorilor maligne este dezvoltarea metastazelor. În carcinomul mamar invazia tumorală este rezultatul unui efort coordonat dintre celulele de origine glandulară şi microambianţă. Ultima, prin secreţia a unui vast spectru de citokine, factori de creştere, proteaze pot influenţa dezvoltarea tranziţiei epitelio-mezenchimale, în urma căreia tumoarea îşi schimbă radical profilul său molecular [12]. În studiile noastre publicate anterior, am evidenţiat un şir de receptori, precum ER, PR, HER2, E-cadherina care au manifestat o evoluţie aleatorie în sediul limfonodal [13,14]. Aceasta ne-a permis să concluzionăm că carcinomul mamar ductal invaziv este celular eterogen, iar expresia receptorilor tumorali nu este stabilă pe parcursul evoluţiei metastatice. În studiul prezent am evidenţiat, că şi citokeratina bazală CK5 în 8,8% cazuri are o altă prezentare în microambianţa limfonodală comparativ cu sediul primar. Deşi evoluţia carcinomului mamar de tip *NOS* a ţinut preponderent de pierderea CK5 la metastazare, reapariţia acestui marker în nodul limfatic în 2,2% cazuri prezintă o temă deschisă pentru cercetări şi discuţii ulterioare.

Concluzie: Odată cu înaintarea în vârstă scade gradul de diferenţiere al carcinomului ductal invaziv de tip *NOS*. Această tumoare în majoritatea cazurilor nu expresează citokeratina bazală CK5. Markerul dat este instabil pe parcursul metastazării, evoluând atât în direcţia achiziţionării, cât şi pierderii expresiei, ultimul tip de transfer constituind majoritatea.

Mulţumiri. Această lucrare a fost realizată cu suportul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, proiect instituţional de cercetări 15.817.04.09F, contract nr. 55 Inst din 06.03.2015.

Bibliografie

1. Bhalla A., Manjari M., Kahlon S.K., Kumar P., Kalra N. *Cytokeratin 5/6 expression in benign and malignant breast lesions*. Indian. J. Pathol. Microbiol., 2010; 53(4):676-80.

2. Hoffmann C., Mao X., Dieterle M., Moreau F., Al Absi A., Steinmetz A., Oudin A., Berchem G., Janji B., Thomas C. *CRP2, a new invadopodia actin bundling factor critically promotes breast cancer cell invasion and metastasis*. Oncotarget. 2016 Feb 11. doi: 10.18632/oncotarget.7327.

3. Tavassoli F.A., Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC, 2003.

4. Azoulay S., Laé M., Fréneaux P., Merle S., Al Ghuzlan A., Chnecker C., Rosty C., Klijanienko J., Sigal-Zafrani B., Salmon R., Fourquet A., Sastre-Garau X., Vincent-Salomon A. *KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome*. Mod. Pathol., 2005; 18:1623-31.

5. Evans J.D. *Straightforward statistics for the behavioral sciences*, Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing, 1996.

6. Kataja V., Castiglione M., ESMO Guidelines Working Group. *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann. Oncol., 2008; 19 (Suppl 2): ii11–3.

7. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lonning P.E., Borresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000; 406:747-52.

8. Boecker W., Buerger H., Schmitz K., Ellis I.A., van Diest P.J., Sinn H.P., Geradts J., Diallo R., Poremba C., Herbst H. *Ductal epithelial proliferations of the breast: A biological continuum? Comparative genomic hybridization and high-molecular-weight cytokeratin expression patterns.* J.Pathol., 2001;195(4):415-21.

9. Chu P.G., Weiss L.M. *Keratin expression in human tissues and neoplasms*. Histopathology, 2002;40(5):403-39.

10. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J., Panel members. *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer*. Ann. Oncol., 2013; 24(9):2206-23.

11. Abd El-Rehim D.M., Pinder S.E., Paish C.E., Bell J., Blamey R.W., Robertson J.F., Nicholson R.I., Ellis I.O. *Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma*. J. Pathol., 2004; 203(2):661-71.

12. McSherry E.A., Donatello S., Hopkins A.M., McDonnell S. *Molecular basis of invasion in breast cancer.* Cell. Mol. Life. Sci., 2007; 64(24):3201-18.

13. Raica M., Câmpean A.M., Ceausu R.A., Fulga V., Nica C., Rudico L., Saptefrati L. *Hormone receptors and HER2 expression in primary breast carcinoma and corresponding lymph node metastasis: do we need both?* Anticancer. Res., 2014;34(3):1435-40.

14. Fulga V., Rudico L., Balica A.R., Cimpean A.M., Saptefrati L., Margan M.M., Raica M. *Differential expression of e-cadherin in primary breast cancer and corresponding lymph node metastases*. Anticancer. Res., 2015; 35(2):759-65.

ACTIVITATEA PROLIFERATIVĂ A CARCINOMULUI MAMAR DUCTAL INVAZIV ÎN FUNCȚIE DE EXPRESIA CITOKERATINEI BAZALE CK5

Veaceslav Fulga[1,2] – dr. în șt. med., conf. univ., Oxana Mazuru[2] – cercet. șt., Valeriu David[1,2] – dr. în șt. med., conf. univ., Vitalie Mazuru[1] – dr. în șt. med., asist., Lilian Șaptefrați[1] – dr. hab. în șt. med., conf. univ.,
[1]Catedra de Histologie, Citologie şi Embriologie, [2]Laboratorul Morfologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
e-mail: vmfulga@usmf.md, tel. +373-22-205-229

Rezumat

Carcinoamele mamare pozitive la citokeratinele bazale CK5/6/17 au o evoluție agresivă, metastazează timpuriu și au un pronostic nefavorabil. Datele recente clasifică tumorile mamare în activ și lent proliferante, caracterizate prin diversă rată a recurențelor [1]. *Scopul lucrării*: evaluarea activității proliferante a celulelor tumorale în dependență de expresia citokeratinei bazale CK5. *Rezultate:* Au fost studiate histologic și imunohistochimic 116 tumori diagnosticate drept carcinom mamar ductal invaziv de tip *NOS* (neclasificat altfel). Majoritatea cazurilor nu au expresat CK5 (101 cazuri/87,1%), dintre care 50 cazuri/43,1% au prezentat proliferare redusă, iar 51 cazuri/44% activ proliferante. Din totalul de 15 cazuri CK5 pozitive, 13 au fost intens proliferante. *Concluzii:* Carcinomul mamar ductal invaziv de tip *NOS* este preponderent CK5 negativ. Tumorile CK5 pozitive sunt cu predilecție intens proliferative, iar cele CK5 negative pot fi în egală măsură activ sau lent proliferante.

Cuvinte-cheie: carcinom mamar, citokeratina bazală CK5, Ki67

Summary. Proliferative activity of ductal invasive breast carcinoma depending on the expression of basal cytokeratin CK5

Breast carcinomas which express basal cytokeratines CK5/6/17 have an aggressive evolution, early metastasize and have a poor prognosis. The recent data classify mammary tumors into slowly and fast proliferative malignancies, being characterized by a diverse rate of recurrences [1]. *The Aim*: assessment of proliferative activity of the tumor-modified cells in accordance to expression of the basal cytokeratin CK5. *Results*: there were studied histologically and immunohistochemically 116 tumors diagnosed as ductal invasive breast carcinoma of *NOS* (Not Otherwise Classified) type. The most of the cases did not express CK5 (101 cases/87.1%), among which 50 cases/41.1% presented low proliferative activity. From all CK5 positive cancers (15 cases), 13 had intensive proliferative pattern. *Conclusions*: ductal invasive breast carcinoma is predominantly CK5 negative. CK5 positive tumors usually exhibit an intense proliferative activity, meanwhile the CK5 negative carcinomas could have slow as well as fast proliferative pattern.

Key words: breast carcinoma, basal cytokeratin CK5, Ki67

Резюме. Пролиферативная активность инфильтративного протокового рака молочной железы в зависимости от экспрессии базального цитокератина CK5

Варианты рака молочной железы (РМЖ) экспрессирующие базальные цитокератины CK5/6/17 характеризуются агрессивным течением, ранним метастазированием и неблагоприятным прогнозом. Последние данные классифицируют РМЖ в медленно и быстро пролиферирующие опухоли, каждой из которых свойственна различная частота рецидивов [1]. *Цель исследования*: определение пролиферативной активности опухолевых клеток в зависимости от экспрессии базального цитокератина CK5. *Результаты*: были исследованы гистологически и иммуногистохимически 116 опухолей диагностированных как инфильтративный протоковый РМЖ *NOS* (Not Otherwise Classified) типа. Большинство опухолей не экспрессировало CK5 (101 случай/87,1%), из которых в 50 случаях/41,1% раковые клетки имели низкую пролиферативную активность. Среди опухолей положительных к CK5 (15 случаев), в 13 случаях была установлена высокая пролиферативная активность. *Выводы*: в большинстве случаев, инфильтративный протоковый РМЖ является CK5 отрицательной опухолью. CK5 положительные формы РМЖ обычно имеют высокую пролиферативную активность, в то время как CK5 отрицательные формы могут иметь в равной степени как низкую, так и высокую пролиферативную активность.

Ключевые слова: рак молочной железы, базальный цитокератин CK5, Ki67

Introducere. Cancerul mamar este o tumoare eterogenă după structură, evoluție și tipul tratamentului aplicat. Markerii contemporani utilizați au ca scop de a omogeniza vasta varietate de tipuri histologice,

de a prezice progresia tumorală şi dezvoltare a terapiei personalizate. Datele recente clasifică tumorile mamare în activ şi lent proliferante, caracterizate prin diversă capacitate metastatică şi rată de dezvoltare a recurenţelor [1]. *Scopul lucrării*: evaluarea activităţii proliferante a celulelor tumorale în dependenţă de expresia citokeratinei bazale CK5.

Material şi metode. ***Pacienţi.*** A fost examinat materialul biologic de la 116 paciente, colectat în decursul anilor 2012-2015 în incinta IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova. Pacientele nu au primit chimio-/radioterapie antecedent eseului chirurgical. Vârsta medie a pacientelor examinate a fost 56,8±1 ani.

Metoda histologică. Ţesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 ore în formalină tamponată 10%, PH 7,2-7,4. Materialul a fost inclus în *Paraplast High Melt* (Leica Biosystems). Ulterior au fost realizate secţiuni seriate cu grosimea de 3-5 microni (*Shandon, HM355S Automatic Microtome*, Thermo Scientific, USA), etalate pe lame silanate (S3003, Dako, Denmark). Toate secţiunile au fost colorate cu hematoxilină-eozină utilizând hematoxilină *Harris* (HHS32, SigmaAldrich) şi eozină *CS701* (Dako, Denmark). Secţiunile au fost examinate de 2 morfopatologi independenţi. În studiu au fost selectate cazurile cu carcinom ductal invaziv de tip *NOS* (neclasificat altfel). Gradarea histopatologică am realizat-o în baza criteriilor stabilite de OMS (sistemul Scarff-Bloom-Richardson) [2].

Metoda imunohistochimică. Toate procedeele de deparafinare, demascare şi vizualizare s-au efectuat automat, utilizând autostainerul *Leica Bond-Max* (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany). Deparafinarea s-a efectuat în 2 băi de *Bond Dewax Solution* (cod AR9222) a 5 minute fiecare, urmată de 3 băi în alcool de 100%, 90% şi 70% de 2 minute fiecare, finisate cu rehidratare de 5 minute în apă. Activitatea peroxidazei endogene a fost blocată prin tratarea secţiunilor timp de 5 minute cu *Dako REAL™ Peroxidase-Blocking Solution* (S2023, Dako). Citokeratina CK5 a fost pusă în evidenţă prin incubare 15 minute cu anticorpul CK5/XM26 (cod PA0468, Leica Biosystem). Receptorul nuclear de proliferare Ki67 a fost marcat cu anticorpul Ki67/K2 (cod PA0230, Leica Biosystem), după incubare timp de 15 minute. Procedurile ulterioare au fost identice pentru ambii markeri. Demascarea s-a efectuat prin încălzire cu un sistem bazat pe EDTA pH9.0 (*Bond Epitope Retrieval Solution2*, cod AR9640, Leica Biosystem). Vizualizarea receptorilor s-a efectuat cu un sistem polimeric complex, care include DAB (3,3`-diaminobenzidină tetrahidroclorid hidrat) în calitate de cromogen *(Bond Polymer Refine Detection System*, cod DS9800). Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu hematoxilină *Mayer*, modificată după *Lille* (HMM500, ScyTek Laboratories). Ulterior piesele histologice au fost dehidratate manual în serii crescute de alcool etilic (70-100%), clarificate cu xylen şi montate. Pentru montarea pieselor am folosit soluţia *Leica CV Mount* (Leica Biosystems, cod 14046430011). Cuantificarea celulelor marcate cu Ki67 s-a efectuat în baza metodei semiautomate propuse de Suciu C. et al. (2014) [3]. Această metodă constă în cuantificarea a cel puţin 10 câmpuri la obiectiv x40 cu cel mai înalt număr de celule tumorale marcate (sau cel puţin 1000 celule tumorale total), finalizată prin evaluarea mediei în procente. Cuantificarea s-a efectuat la microscopul *Nikon Eclipse 80i*, cu cameră video ajustată *Nikon DS-Fi1* (Nikon Instruments Europe BV).

Pentru separarea cazurilor după activitatea proliferativă, marcată (≥14% celule Ki67 pozitive) sau redusă (<14% celule Ki67 pozitive) am utilizat pragul de 14 celule tumorale Ki67 pozitive. Acest prag a fost propus de Goldhirsch A. et al. (2013) şi unanim acceptat de practica oncologică [4].

Evaluarea cantitativă a markerului CK5 s-a efectuat precum: "**0"** – absenţa colorării; „**+1"** – colorare de intensitate scăzută a <10% celule tumorale; „**+2"** – determinarea paternului membranar sau membranar şi citoplasmatic la 10-50% celule; „**+3"** – colorarea intensă a mau mult de 50% celule tumorale [5]. Tumorile cu scor „+1 – +3" au fost considerate CK5 pozitive.

Metoda statistică. Rezultatele studiului au fost stocate şi grupate în baza de date MS Access 2007 (Microsoft Office 2007). Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Pentru evidenţierea gradului de asociere dintre valorile markerilor utilizaţi în studiu am efectuat testul de corelaţie lineară (coeficientul Pearson (r)). În cazul Ki67 s-a determinat adiţional media aritmetică±eroarea standard şi mediana. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative la un $p \leq 0,05$.

Rezultate. Tumorile au fost repartizate după gradul de diferenţiere precum: G1 – 6 cazuri/5,2%, G2 – 69 cazuri/59,5% şi G3 41 cazuri/35,3%. Majoritatea cazurilor au fost evaluate drept CK5 negative (101 cazuri/87,1%). În baza indicelui Ki67 cazurile au fost repartizate în: 52 cazuri/44,8% cu proliferare redusă, 64 cazuri/55,2% cu proliferare marcată. Valoarea medie a Ki67 a constituit 21,4±1,8, cu o mediană de 15. Cazurile CK5 negative au prezentat practic aceeaşi activitate proliferativă: 50 cazuri/43,1% proliferare redusă, 51 cazuri/44% activ proliferante. Din totalul de 15 cazuri CK5 pozitive, 13 au prezentat un indice Ki67 înalt (Tabelul 1).

Tabelul 1

Activitatea proliferativă a carcinomului mamar ductal invaziv de tip** NOS **în dependență de expresia CK5 și gradul de diferențiere al tumorii

CK5	Proliferare	Gradul de diferențiere	n	%
0	marcată	G1	1	0,9
0	marcată	G2	17	14,7
0	marcată	G2	10	8,6
0	marcată	G3	17	14,7
0	marcată	G3	6	5,2
0	redusă	G1	3	2,6
0	redusă	G1	1	0,9
0	redusă	G2	25	21,6
0	redusă	G2	9	7,8
0	redusă	G3	12	10,3
1	marcată	G2	3	2,6
1	marcată	G2	1	0,9
1	marcată	G3	2	1,7
1	redusă	G2	1	0,9
2	marcată	G1	1	0,9
2	marcată	G2	1	0,9
2	marcată	G3	2	1,7
2	redusă	G2	1	0,9
3	marcată	G2	1	0,9
3	marcată	G3	2	1,7

La compararea rezultatelor studiului dat am determinat o corelație pozitivă dintre activitatea proliferativă a tumorii și expresia CK5 (Tabelul 2).

Tabelul 2

Testul de corelație lineară dintre indicele de proliferare Ki67, gradul de diferențiere al tumorii, vârsta pacientelor și expresia citokeratinei bazale CK5

	Ki67	Gradul de diferențiere	Vârsta	CK5
Ki67				
r		0,27	0,06	0,40
p		**0,002**	0,27	**0,001**
Gradul de diferențiere				
r	0,27		0,18	0,05
p	**0,002**		**0,02**	0,29
Vârsta				
r	0,06	0,18		-0,08
p	0,27	**0,02**		0,19
CK5				
r	0,40	0,05	-0,08	
p	**0,001**	0,29	0,19	

Notă: r – coeficientul de corelație Pearson. Rezultatele semnificativ statistic ($p \leq 0,05$) sunt selectate cu **BOLD.**

Discuții. Țesutul glandular mamar constă dintr-o gamă largă de populații celulare, imunohistochimic distincte: celule stem ($CD49^+$, $CD24^+$, $ALDH^+$), celule stem comitate, bipotente ($CK5^+$), celule comitate în direcție glandulară ($CK5^+$/$CK8/18/19^+$), glandulocite mature ($CK8/18/19^+$), precursori mioepiteliali ($CK5/6^+$ /SMA^+) și mioepiteliocite diferențiate (SMA^+) [6]. Citokeratinele sunt filamente intermediare ce conferă individualitate celulelor epiteliale de diversă localizare. Celulele CK5 pozitive sunt localizate în segmentul bazal al unității terminale ductal-lobulare și reprezintă sursa comună pentru dezvoltarea celulelor glandulare și mioepiteliale. Odată cu diferențierea, celulele pierd această citokeratină, înlocuind-o cu filamente $CK8/18/19^+$ în cazul glandulocitelor sau SMA^+ (smooth muscle actin) în mioepiteliocite. CK5 este frecvent utilizat în diferențierea patologiilor non-invazive de cele invazive, cum ar fi cicatricea radială *vs* carcinom invaziv G1, papilom intraductal *vs* carcinom intraductal papilar. Odată cu definirea subtipurilor moleculare de către Perou CM et al. (2000) acest marker este utilizat pentru a pune în evidență subtipul Basal-like [7]. Acestui tip de carcinom îi este caracteristică o slabă diferențiere (G3) și un potențial invaziv sporit. Rakha EA et al. (2008) consideră subtipul Basal-like drept unul agresiv, cu pronostic rezervat, indiferent de statutul nodal și dimensiunea tumorii [8]. Carcinomul CK5 pozitiv de asemenea se evidențiază printr-o incidență sporită a metastazelor viscerale, îndeosebi la nivel de plămân și creier. Imunohistochimic așa tumori sunt suplimentar caracterizate ca estrogen, progesteron, HER2 negative și p53 pozitive. Rezultatele noastre confirmă datele lui Joensuu K et al. (2013), care au demonstrat că statutul pozitiv al CK5 corelează cu tipul ductal al tumorii, cu gradul scăzut de diferențiere și cu absența expresiei de ER. [1] Aceste date corespund și afirmațiilor lui Rao C. et al. (2013), precum că tumorile CK5 pozitive sunt intens proliferative [9].

Ki67 este o proteină nucleară non-histonă expresată de celulă în toate fazele ciclului celular, cu excepția G0. Numeroase studii de profil au demonstrat valoarea pronostică a acestui marker în diverse tumori [10,11]. În cazul carcinomului mamar acest marker a demonstrat o corelație înaltă cu gradul de diferențiere și vârsta pacientelor. În opinia lui Keam B. et al. (2007, 2011) indicele Ki67 înalt vorbește în favoarea unui răspuns adecvat la chimioterapie comparativ cu tumorile slab proliferante, deși pronosticul rămâne a fi unul rezervat [12,13]. Conform datelor lui Joensuu K. et al. (2013) indicele Ki67 definește

2 tipuri de tumori: expresia sporită este caracteristică pentru tumori rapid-recurente, iar un Ki67 redus caracterizează un carcinom tardiv-recurent [1]. Rao C. et al. (2013) au evidențiat că carcinoamele mamare tind să prolifereze activ, iar această tendință este mai exprimată în cazul tumorilor CK5 negative [9]. În studiul nostru am demonstrat că tumorile luminal diferențiate, CK5 negative pot avea atât activitate proliferativă înaltă, cât și redusă, pe când carcinoamele bazale, CK5 pozitive sunt în majoritate activ proliferante.

Concluzie. Carcinomul mamar ductal invaziv de tip *NOS* este preponderent CK5 negativ. Tumorile CK5 pozitive sunt cu predilecție intens proliferative, iar cele CK5 negative pot fi în egală măsură activ sau lent proliferante.

Mulțumiri. Prim autorul ține să mulțumească Dlui profesor Marius Raica și întregului colectiv al Departamentului de Morfologie Microscopică și Histologie, Centrului de Cercetări în Angiogeneză al Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș", Timișoara, Romania prin suportul enorm al cărora această cercetare a fost realizată. Această lucrare a fost realizată cu suportul Academiei de Științe a Moldovei, proiect instituțional de cercetări 15.817.04.09F, contract nr. 55 Inst din 06.03.2015.

Bibliografie

1. Joensuu K., Leidenius M., Kero M., Andersson L.C., Horwitz K.B., Heikkilä P. *ER, PR, HER2, Ki-67 and CK5 in Early and Late Relapsing Breast Cancer-Reduced CK5 Expression in Metastases*. Breast Cancer (Auckl). 2013; 7:23-34.

2. Tavassoli F.A., Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC, 2003.

3. Suciu C., Muresan A., Cornea R., Suciu O., Dema A., Raica M. *Semi-automated evaluation of Ki-67 index in invasive ductal carcinoma of the breast.* Oncol. Lett., 2014; 7(1):107-114.

4. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J., Panel members. *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer*. Ann. Oncol., 2013; 24(9):2206-23.

5. Azoulay S., Laé M., Fréneaux P., Merle S., Al Ghuzlan A., Chnecker C., Rosty C., Klijanienko J., Sigal-Zafrani B., Salmon R., Fourquet A., Sastre-Garau X., Vincent-Salomon A. *KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome.* Mod. Pathol., 2005; 18:1623-31.

6. Abd El-Rehim D.M., Pinder S.E., Paish C.E., Bell J., Blamey R.W., Robertson J.F., Nicholson R.I., Ellis I.O. *Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma.* J. Pathol., 2004; 203(2):661-71.

7. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature., 2000; 406:747-752.

8. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. *Basal-like breast cancer: A critical review.* J. Clin. Oncol. 2008; 26:2568-81.

9. Rao C., Shetty J., Prasad K.H. *Immuno-histochemical profile and morphology in triple - negative breast cancers.* J. Clin. Diagn. Res., 2013; 7(7):1361-5.

10. Sahin AA, Ro J, Ro JY, Blick M.B., el-Naggar A.K., Ordonez N.G., Fritsche H.A., Smith T.L., Hortobagyi G.N., Ayala A.G. *Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis.* Cancer., 1991;68(3):549–57.

11. Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma. Mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol*., 1995;104(1):42–9.

12. Keam B, Im SA, Kim HJ, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Moon WK. Kim TY, Park IA, Noh DY, Heo DS, Ha SW, Bang YJ. *Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer.* BMC. Cancer., 2007; 7:203.

13. Keam B, Im SA, Lee KH, Han SW, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Han W, Kim DW, Kim TY, Park IA, Noh DY, Heo DS, Bang YJ. *Ki-67 can be used for further classification of triple-negatvie breast cancer into two subtypes with different response and prognosis.* Breast. Cancer. Res., 2011; 13 (2):R22.

EXPRESIA MARKERULUI PRO-APOPTOTIC P53 ÎN DEPENDENȚĂ DE ACTIVITATEA PROLIFERATIVĂ A CARCINOMULUI MAMAR DUCTAL INVAZIV

Veaceslav Fulga[1,2] – dr. în șt. med., conf. univ., Oxana Mazuru[2] – cercet. șt., Valeriu David[1,2] – dr. în șt. med., conf. univ., Vitalie Mazuru[1] – dr. în șt. med., Lilian Şaptefraţi[1] – dr. hab. în șt. med., conf. univ.,
[1]Catedra de Histologie, Citologie şi Embriologie, [2]Laboratorul Morfologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
e-mail: vmfulga@usmf.md, tel. +373-22-205-229

Rezumat

Mutațiile p53 sunt cele mai frecvente anomalii genetice identificate în neoplazii. În carcinomul mamar mutațiile p53 sunt asociate cu un decurs agresiv şi pronostic nefavorabil. *Scopul lucrării:* expresia markerului pro-apoptotic p53 în dependență de activitatea proliferativă a carcinomului mamar ductal invaziv de tip *NOS* (neclasificat altfel). *Material şi metode:* au fost studiate histologic şi imunohistochimic (markerii p53/DO-7 şi Ki67/K2) 87 tumori primare. Vârsta medie a pacientelor a constituit 57,6±1,2 ani. *Rezultate:* În 35 cazuri/40,2% tumoarea a fost cuantificată p53 negativă. Cazurile p53 pozitive au fost repartizate precum urmează: +1 – 12 cazuri/13,8%, +2 – 22 cazuri/25,3% şi +3 în 18 cazuri/20,7%. La compararea expresiei p53 şi Ki67 am determinat că tumorile p53 negative sunt preponderent slab proliferante (23 cazuri/26,4% sub 14% față de 12 cazuri/13,8% “≥14”). Tumorile p53 pozitive au fost în marea majoritate (39 cazuri/44,8%) intens proliferante şi doar 13 cazuri/15% au avut un potențial mitotic redus. *Concluzii:* expresia markerului pro-apoptotic p53 denotă în majoritatea cazurilor o sporire a activității proliferative a tumorii. Tumorile p53 negative sunt preponderent slab proliferante.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, apoptoză, p53

Summary. Expression of proo-apoptotic marker p53 depending on the proliferative activity of ductal invasive carcinoma

Mutations of p53 gene are the oftenest abnormalities identified within the neoplasia. In mammary carcinoma p53 mutations are associated aggressive evolution and poor prognosis. *The Aim*: expression of the pro-apoptotic marker p53 depending on the proliferative activity of ductal invasive breast carcinoma of *NOS* type. *Material and methods*: were assessed histologically and immunohistochemically (p53/DO-7 and Ki67/K2 markers) 87 primary tumors. *Results*: in 35 cases/40,2% the tumor was p53 negative. Positive cases for p 53 presented an intensity of reaction as follows: +1 – 12 cases/13,8%, +2 – 22 cases/25,3% and +3 in 18 cases/20,7%. When compared the expression of p53 with Ki67, it has been remarked that p53 negative tumors are predominantly weakly proliferative (23 cases/26,4% less than 14% in contrast to12 cases13,8% as “≥14”). On the other hand, p53 positive tumors in most of the cases (39 cases/44,8%) were strongly proliferative and only 13 cases/15% had a reduced mitotic potential. *Conclusions*: expression of the pro-apoptotic marker p53 indicates in most of the cases on an enhanced mitotic activity of the tumor cells. The p53 negative tumor usually presents low proliferative activity.

Key words: breast cancer, apoptosis, p53

Резюме. Экспрессия проапоптического маркера p53 в зависимости от пролиферативной активности инфильтративного протокового рака молочной железы

Мутации гена p53 являются самыми частыми аномалиями, выявленными при опухолевых заболеваниях. При раке молочной железы (РМЖ), данные мутации ассоциируются с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. *Цель исследования*: изучить особенности экспрессии проапоптического маркера p53 в зависимости от пролиферативной активности инфильтративного протокового РМЖ *NOS* типа. *Материал и методы исследования*: были изучены гистологически и иммуногистохимически (с использованием маркеров p53/DO-7 и Ki67/K2) 87 первичных опухолей. *Результаты*: в 35 случаях (40,2%) опухоль была p53 отрицательной. Положительные случаи имели следующую интенсивность экспрессии: +1 – 12 случаев/13,8%, +2 – 22 случаев /25,3% şi +3 в 18 случаях /20,7%. Сравнив экспрессию p53 с экспрессией Ki67, было выявлено, что p53 отрицательные опухоли являются слабо пролиферирующими (23 случая/26,4% меньше чем 14% в сравнении с 12 случаями /13,8% “≥14”). Напротив, p53 положительные опухоли в большинстве случаев (39 случаев /44,8%) были активно пролиферирующими и только в 13 случаях представляли слабо выраженный митотический потенциал. *Выводы*: экспрессия проапоптического маркера p53, в большинстве случаев, указывает на повышенный митотический потенциал раковых клеток. p53 отрицательные опухоли обычно имеют низкую пролиферативную активность.

Ключевые слова: рак молочной железы, апоптоз, p53

Introducere. Mutaţiile de genă p53 sunt înregistrate în cca 1/3 cazuri de carcinom mamar. Imunohistochimic aceste aberaţii sunt detectate sub formă de expresie nucleară în exces a p53 în celulele tumorale. În opinia lui Allred DC et al. (1998) acest marker are o valoare prognostică şi predictivă, iar tumorile p53 pozitive sunt agresive şi timpuriu metastazează [1]. Statutul nefast al tumorilor p53 pozitive este agravat la supraexpresia simultană a HER2 [2]. Scopul lucrării: studiul expresiei markerului pro-apoptotic p53 în dependenţă de activitatea proliferativă a carcinomului mamar ductal invaziv de tip *NOS*.

Material şi metode. ***Pacienţi.*** Au fost investigate 87 cazuri, morfologic diagnosticate drept carcinom ductal invaziv de tip *NOS*. Vârsta medie a pacientelor a constituit 57,6±1,2 ani, mediana 58. Toate cazurile au fost colectate în IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada 2012-2015.

Metoda histologică. Materialul biologic a fost fixat timp de 24-48 ore în formalină tamponată 10%, PH 7,2-7,4. Ulterior acesta a fost inclus în *Paraplast High Melt* (Leica Biosystems). Secţiunile seriate de 3-5 microni grosime au fost realizate cu microtomul *Shandon, HM355S Automatic Microtome* (Thermo Scientific, USA) şi etalate ulterior pe lame silanate (S3003, Dako, Denmark). Diagnosticul morfologic şi gradul de diferenţiere al tumorii au avut la bază secţiuni colorate cu hematoxilină-eozină (hematoxilină *Harris* HHS32, SigmaAldrich şi eozină *CS701,* Dako, Denmark): Gradarea histopatologică am realizat-o folosind sistemul Scarff-Bloom-Richardson, recomandat de OMS, 2003 [3].

Metoda imunohistochimică. Toate procedeele imunohistochimice s-au realizat în regim automat cu *Leica Bond-Max* (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) autostainer. Acestea au inclus: deparafinarea în 2 băi de *Bond Dewax Solution* (cod AR9222) a 5 minute fiecare, urmată de 3 băi în alcool de 100%, 90% şi 70% de 2 minute fiecare, finisate cu rehidratare în apă timp de 5 minute. Pentru blocarea activităţii peroxidazei endogene secţiunile au fost tratate timp de 5 minute cu *Dako REAL™ Peroxidase-Blocking Solution* (S2023, Dako). Receptorul pro-apoptotic p53 a fost pus în evidenţă prin incubare 15 minute cu anticorpul P53/DO-7 (cod PA0057, Leica Biosystem). Markerul nuclear de proliferare Ki67 a fost pus în evidenţă cu anticorpul Ki67/K2 (cod PA0230, Leica Biosystem), după incubare timp de 15 minute. Procedeele ulterioare au fost identice pentru ambii markeri. Demascarea s-a efectuat cu *Bond Epitope Retrieval Solution2* (cod AR9640, Leica Biosystem), un sistem de demascare prin încălzire, bazat pe soluţie de EDTA pH9.0. Vizualizarea receptorului s-a efectuat cu *Bond Polymer Refine Detection System* (cod DS9800), care include DAB (3,3'-diaminobenzidină tetrahidroclorid hidrat) în calitate de cromogen. Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu hematoxilină *Mayer*, modificată după *Lille* (HMM500, ScyTek Laboratories). În final, piesele histologice au fost dehidratate manual în serii crescute de alcool etilic (70-100%), clarificate cu xilen şi montate cu soluţia *Leica CV Mount* (Leica Biosystems, cod 14046430011).

Cuantificarea celulelor marcate cu Ki67 s-a efectuat în baza metodei semiautomate propuse de Suciu C. et al. (2014) [4]. Această metodă prevede cuantificarea a cel puţin 10 câmpuri la obiectiv x40 cu cel mai înalt număr de celule tumorale marcate (sau cel puţin 1000 celule tumorale per total), finalizată cu evaluarea mediei procentuale. Cuantificarea s-a efectuat la microscopul *Nikon Eclipse 80i*, cu cameră video ajustată *Nikon DS-Fi1* (Nikon Instruments Europe BV). Cazurile au fost clasificate în 2 grupe: cu activitate proliferativă marcată (≥14% celule Ki67 pozitive) şi redusă (<14% celule Ki67 pozitive). Separarea s-a efectuat în acord cu recomandările lui Goldhirsch A. et al. (2013) [5].

Scorificarea markerului nuclear p53 a fost efectuată în baza recomandărilor Yamashita et al. (2004), precum: **0 –** lipsa colorării nucleare; +**1 – <10%** din celule pozitive; +**2 –** 10-30% celule cu patern nuclear specific; +**3 – >30%** din celulele tumorale colorate specific. Cazurile +1 - +3 au fost considerate pozitive [6].

Metoda statistică. Rezultatele au fost stocate şi grupate în baza de date MS Access 2007 (Microsoft Office 2007). Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Gradul de asociere dintre valorile markerilor utilizaţi în studiu s-a apreciat prin testul de corelaţie lineară (coeficientul Pearson (r)). În cazul Ki67 şi vârstei pacientelor s-a determinat adiţional media aritmetică±eroarea standard şi mediana. Rezultatele au fost considerate statistic semnificative la un $p \leq 0,05$.

Rezultate. Tumorile au fost repartizate după gradul de diferenţiere precum: G1 – 5 cazuri/5,8%, G2 – 47 cazuri/54% şi G3 – 35 cazuri/40,2%. În 35 cazuri/40,2% tumoarea a fost cuantificată drept p53 negativă. Cazurile p53 pozitive au fost repartizate precum urmează: +1 – 12 cazuri/13,8%, +2 – 22 cazuri/25,3% şi +3 în 18 cazuri/20,7%.

Valoarea medie pentru Ki67 a fost calculată la 23,2±2,2, cu o mediană de 18,3. La aplicarea baremului de 14% am constatat prevalenţa cazurilor activ proliferante (51 cazuri/58,6%) faţă de cele cu un indice Ki67 redus (36 cazuri/41,4%).

La compararea expresiei p53 şi Ki67 am determinat că tumorile p53 negative sunt preponderent slab proliferante (23 cazuri/26,4% sub 14% faţă de 12 cazuri/13,8% "≥14") (Tabelul 1). Un alt raport s-a deter-

minat în cazul tumorilor p53 pozitive: în marea majoritate (39 cazuri/44,8%) sunt intens proliferante şi doar 13 cazuri/15% au un potenţial proliferativ redus.

Tabelul 1

Numărul cazurilor în dependenţă de expresia p53, indicele de proliferare Ki67 şi gradul de diferenţiere al tumorii

p53	Indicele Ki67	Gradul de diferenţiere	n	%
0	înalt	G1	1	1,1
0	înalt	G2	5	5,7
0	înalt	G3	6	6,9
0	redus	G1	3	3,4
0	redus	G2	12	13,8
0	redus	G3	8	9,2
1	înalt	G2	5	5,7
1	înalt	G3	6	6,9
1	redus	G2	1	1,1
2	înalt	G2	9	10,3
2	înalt	G3	4	4,6
2	redus	G2	7	8,0
2	redus	G3	2	2,3
3	înalt	G1	1	1,1
3	înalt	G2	6	6,9
3	înalt	G3	8	9,2
3	redus	G2	2	2,3
3	redus	G3	1	1,1
Total			87	100

De remarcat, că expresia p53 a corelat pozitiv cu valoarea Ki67. Deşi, gradul de asociere a fost unul de talie joasă (r=0,29), acesta a fost unul statistic semnificativ (p<0,003). În plus, activitatea proliferativă a tumorii a fost pozitiv asociată cu gradul de diferenţiere (Tabelul 2).

Tabelul 2

Gradul de asociere după Pearson dintre p53, Ki67, gradul de diferenţiere al tumorii şi vârsta pacientelor

	p53	**Ki67**	**Gradul de diferenţiere**	**Vârsta**
p53				
r		**0,29**	0,07	-0,05
p		**0,003**	0,268	0,317
Ki67				
r	**0,29**		**0,22**	0,12
p	**0,003**		**0,021**	0,136
Gradul de diferenţiere				
r	0,07	**0,22**		**0,24**
p	0,268	**0,021**		**0,013**

Notă: cu **Bold** sunt selectate rezultatele statistic semnificative (p≤0,05).

Discuţii. Gena p53 este localizată pe braţul scurt al cromozomului 17 şi codifică sinteza a unei fosfoproteine nucleare. Aceasta are un rol vital în reglarea ciclului celular, declanşând apoptoza la afectarea genomului [7]. În celulele nealterate, proteina p53 (numită încă *wild-type p53 protein*) este prezentă preţ de câteva minute şi rapid degradată de proteosome [8]. Mutaţiile de genă p53 însă rezultă cu o proteină stabilă la degradare, care se acumulează în exces în nucleu [9]. În carcinomul mamar mutaţiile de genă p53 sunt înregistrate în cca 25% cazuri [10]. În opinia lui Dookeran KA et al. (2010), markerul p53 pozitiv este asociat cu tumori agresive, slab diferenţiate, estrogen (ER) şi progesteron (PR) negative [11]. Autorul consideră că markerul p53 pozitiv este caracteristic pentru subtipul molecular Basal-like. Însă aceste date au fost contestate de Yang P. et al. (2013) care nu au semnalat asocieri statistice cu ER, PR sau HER2, în schimb au evidenţiat o rată sporită a metastazelor la distanţă în cazul tumorilor p53 pozitive [9]. În studiul nostru expresia p53 a corelat cu intensitatea proliferativă a tumorii, însă asocieri statistic semnificative cu gradul tumorii nu au fost semnalate (Tabelul 2). În plus am determinat că tumorile p53 pozitive sunt preponderent activ proliferante, comparativ cu cele p53 negative care au un indice mitotic diminuat.

În conformitate cu datele lui Wedin R. et al. (2004) tumorile ER pozitive au oasele drept ţintă primară a metastazelor, pe când carcinoamele Basal-like şi HER2 pozitive au ca prioritar sediul visceral, inclusiv sistemul nervos central [12].Totodată Yang P. et al. (2013) susţine că expresia p53 de către celulele tumorale este un semn pronostic negativ, din motiv că aşa tumori dezvoltă precoce metastaze viscerale [9]. Astfel p53, de rând cu ER, PR şi HER2 devine o ţintă promiţătoare în tratamentul carcinomului mamar.

Concluzii: expresia markerului pro-apoptotic p53 denotă în majoritatea cazurilor o sporire a activităţii proliferative a tumorii. Tumorile p53 negative sunt preponderent slab proliferante.

Mulţumiri. Autorii ţin să mulţumească Dlui profesor Marius Raica şi întregului colectiv al Departamentului de Morfologie Microscopică şi Histologie, Centrului de Cercetări în Angiogeneză al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş", Timişoara, România prin suportul enorm al cărora această cercetare a fost realizată. Această lucrare a fost realizată cu suportul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, proiect instituţional de cercetări 15.817.04.09F, contract nr. 55 Inst din 06.03.2015.

Bibliografie

1. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. *Prognostic and predictive factors in breast cancer by im-*

munohistochemical analysis. Mod. Pathol., 1998;11:155–168.

2. Beenken S.W., Grizzle W.E., Crowe D.R., Conner M.G., Weiss H.L., Sellers M.T., Krontiras H., Urist M.M., Bland K.I. *Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of c-erbB-2 and p53*. Ann. Surg., 2001; 233:630–638.

3. Tavassoli F.A., Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC, 2003.

4. Suciu C., Muresan A., Cornea R., Suciu O., Dema A., Raica M. *Semi-automated evaluation of Ki-67 index in invasive ductal carcinoma of the breast.* Oncol. Lett., 2014; 7(1):107-114.

5. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J., Panel members. *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer*. Ann. Oncol., 2013; 24(9):2206-23.

6. Yamashita H., Nishio M., Toyama T., Sugiura H., Zhang Z., Kobayashi S., Iwase H. *Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer*. Breast Cancer. Res., 2004; 6(1):R24-30.

7. Nakopoulou L.L., Alexiadou A., Theodoropoulos G.E., Lazaris A.C., Tzonou A., Keramopoulos A. *Prognostic significance of the co-expression of p53 and c-erbB-2 proteins in breast cancer.* J Pathol., 1996 ;179(1):31-8.

8. Dai M.S., Sun X.X., Lu H. *Aberrant expression of nucleostemin activates p53 and induces cell cycle arrest via inhibition of MDM2*. Mol. Cell. Biol., 2008; 28(13):4365-76.

9. Yang P., Du C.W., Kwan M., Liang S.X., Zhang G.J.*The impact of p53 in predicting clinical outcome of breast cancer patients with visceral metastasis*. Sci. Rep., 2013; 3:2246.

10. Alsner J., Yilmaz M., Guldberg P., Hansen L.L., Overgaard J. *Heterogeneity in the clinical phenotype of TP53 mutations in breast cancer patients*. Clin Cancer Res., 2000; 6(10):3923-31.

11. Dookeran K.A., Dignam J.J., Ferrer K., Sekosan M., McCaskill-Stevens W., Gehlert S. *p53 as a marker of prognosis in African-American women with breast cancer.* Ann. Surg. Oncol., 2010; 17(5):1398-405.

12. Wedin R., Skoog L., Bauer H.C. *Proliferation rate, hormone receptor status and p53 expression in skeletal metastasis of breast carcinoma*. Acta Oncol., 2004; 43(5):460-6.

CORELAȚIA IMUNOMORFOLOGICĂ ÎN ADENOAMELE HIPOFIZARE

Eugen Melnic – dr. în şt. med., conf. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Morfopatologie
e-mail eugen.melnic@usmf.md

Rezumat

Acest articol oferă o abordare practică în diagnosticul adenoamelor hipofizare, care sunt trimise la anatomopatolog în momentul intervenției chirurgicale. Examenul inițial necesită colorație de rutină cu hematoxilina și eozina. Acestea sunt evaluate cu diferiți markeri imunohistochimici care sunt acum disponibili pentru a clasifica cu exactitate aceste patologii. Subclasificările complexe ale adenoamelor hipofizare sunt recunoscute pentru a reflecta caracteristicile clinice specifice și modificările genetice care permit tratamentul personalizat pentru pacienții cu tulburari pituitare.

Cuvinte-cheie: Adenom, hipofiză, imunohistochimie, markeri

Summary. The immuno-morphological correlation in pituitary adenomas

This review provides a practical approach to the diagnosis of pituitary specimens that are sent to the pathologist at the time of surgery. The initial examination requires routine haematoxylin and eosin staining. These are evaluated with several special stains and immunohistochemical markers that are now available to accurately classify these pathologies. The complex subclassification of pituitary adenomas is now recognized to reflect specific clinical features and genetic changes that predict targeted treatments for patients with pituitary disorders.

Key words: adenoma, pituitary, immunohistochemistry, markers

Резюме. Иммуно-морфологическая взаимосвязь в аденомах гипофиза

В данной статье представлен практический подход к диагностике аденом гипофиза. Первоначально требуется обычное окрашивание гематоксилином и эозином. Далее ткань обрабатывается различными иммуногистохимическими маркерами, которые позволяют точно классифицировать эти патологии. Комплексная классификация аденомы гипофиза отражает конкретные клинические особенности и генетические изменения, которые позволяют персонализированное лечение пациентов с расстройствами гипофиза.

Ключевые слова: аденома, гипофиз, иммуногистохимические маркеры

Introducere. Diagnosticul histopatologic convenţional al adenoamelor hipofizare tinde să fie, în momentul de faţă, marginalizat odată cu apariţia profilului hormonal bazat pe imunohistochimie. Din acest motiv, corelaţiile morfologice-imunohistochimice sunt rar citate în literatură, foarte frecvent fiind menţionate doar aspectele imunohistochimice şi neglijate particularităţile citologice ale pattern-ului morphologic de creştere întâlnite pentru adenoamele hipofizare. Variabilitatea morfologică a adenoamelor hipofizare depinde şi de zona geografică, fapt raportat de literatură (Geographic- Related Differences of Pituitary Adenomas Hormone Profile: Analyses of Two Groups Coming from Southstream and Estern Europe. Int J Endocrinol. 2015). Recent, Monsalvez şi colaboratorii (2014) [1] au publicat date referitoare la corelaţia dintre pattern-ul de creştere, aspectele histopatologice şi parametrii clinici. Autorii au demonstrat corelaţia dintre pattern-ul de creştere preoperator şi postoperator precum şi corelaţia dintre acesta şi vârstă sau sex. Date despre aspectele de tinctorialitatea celulară sau pattern-ul de creştere histopatologic nu au fost citate în cadrul aceluiaşi studiu. Profilul hormonal al adenoamelor hipofizare este un pas obligatoriu în evaluarea tumorilor hipofizare cu un impact major în diagnosticul şi terapia acestor tipuri de tumori [2,4]. Practic, în acest moment nu se mai acceptă ca diagnostic doar evaluarea histopatologică de tip convenţional pe preparatele colorate cu metode de rutină. Datele din literatură referitoare la profilul hormonal al adenoamelor hipofizare sunt heterogene, tipurile hormonale descrise prezentând o mare variabilitate procentuală dependentă de numărul de cazuri sau aria geografică de unde provin. Bălinişteanu şi colab, au raportat în 2011 un procent global de aproximativ 60% de adenoame hipofizare pure (secretante a unui singur tip hormonal) din lotul studiat în aria de sud a României [3].

Material şi metode. Adenoamele hipofizare au fost prelevate postoperator în bază a 96 de cazuri. Fiind fixat în sol. formalină 4%, tamponată la ph 7.2 timp de 48-72 ore şi. incluse în parafină după tehnica histologică uzuală folosind sistemul automatizat şu standardizat Thermo Shandon. Examinarea s-a efectuat cu ajutorul microscopului optic Nicon Eclipse 600, imaginile fiind preluate cu ajutorul camerei digitale Coolpix 950, Imgini JPEG. Conform recomandărilor WHO 10-2015 au fost descrise si analizate în mod autonom de către trei patologi experimentaţi. Dintre acestea, 10 cazuri conţin ţesut hipofizar normal necesar pentru a compara aspectul microscopic al hipofizei normale cu cel al adenoamelor hipofizare. Analiza statistică s-a realizat software SPSS, versiunea 17 (testele Spearman, Kendall, Pearson).

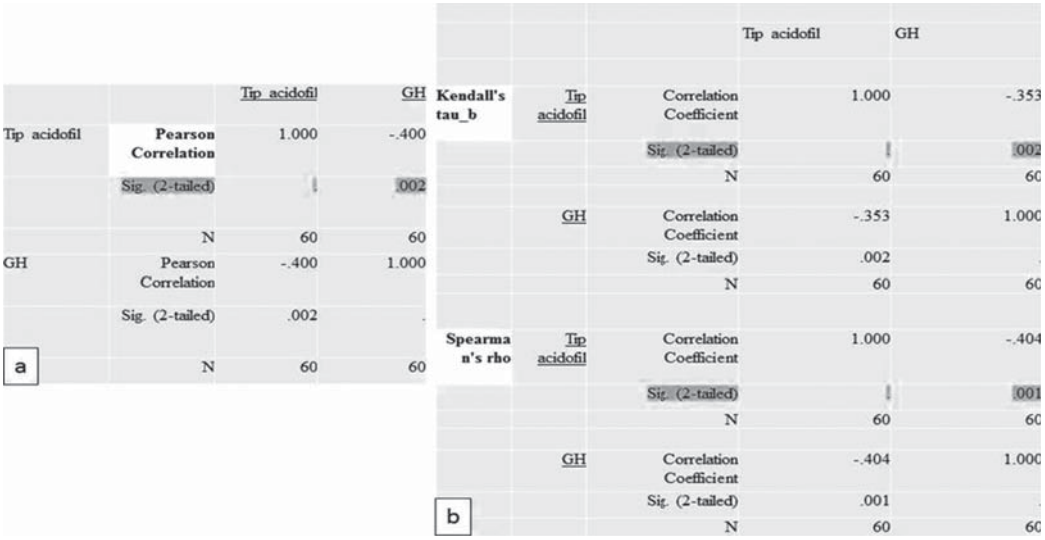
Mijloace folosite: Markeri pentru receptorii la:

- STH (hormon somatotrof) - S-au utilizat anticorpi anti- GH (DakoCytomation, diluţie 1: 400).
- PRL (prolactina)- S-au utilizat anticorpi anti-PRL (DakoCytomation, diluţie 1: 250).
- TSH (hormon tireotrof) - S-au utilizat anticorpi anti- TSH (DakoCytomation, clona 0042, diluţie 1: 50).
- FSH (hormon foliculostimulant)- S-au utilizat anticorpi anti- FSH (DakoCytomation,clona C10, dilutie 1: 50).
- LH (hormon luteinizant) - S-au utilizat anticorpi anti- LH (DakoCytomation, clona C93, dilutie 1: 50).
- ACTH (hormon adrenocorticotrof) - S-au utilizat anticorpi anti- ACTH (DakoCytomation, clona C93, dilutie 1:5.

Rezultate. Caracterele citologice (acidofil, bazofil, cromofob şi mixt) precum şi pattern-ul de creştere (solid, papilar, trabecular, alveolar, fusiform) au fost corelate cu expresia fiecărui tip de hormon evaluat imunohistochimic. Cazurile au fost iniţial grupate în funcţie de tinctorialitatea celulelor adenomatoase, fără a fi luat în considerare pattern-ul de creştere. Corelaţiile pe care le-am obţinut au fost clasificate ca şi corelaţii totale în cazul în care toţi cei trei indici de corelaţie evaluaţi (Spearman, Kendal şi Pearson) au avut valori semnificativ statistice, sau corelaţii parţiale când am înregistrat un indice de corelaţie semnificativ statistic pentru cel puţin unul din parametrii menţionaţi. Conform programului automat SPSS version 17, de realizare a corelaţiilor mai sus menţionate, au fost consideraţi indici cu o valoare seminficativ statistică, coeficienţii de corelaţie $p < 0.01$ pentru corelaţia de tip Pearson, şi un $p < 0.05$ pentru indicii de corelaţie de tip Kendall şi Spearman.

Adenoamele hipofizare acidofile, bazofile, cromofobe şi mixte au fost evaluate în raport cu expresia imunohistochimică a hormonilor hipofizari. Adenoamele hipofizare de tip acidofil s-au corelat cu o expresie moderată şi crescută a GH evaluate imunohistochimic ca fiind +2 şi + 3. Pentru adenoamele hipofizare de tip acidofil, am obţinut o corelaţie totală semnificativ statistică pentru toţi indicii de corelaţie studiaţi. Indicele de corelaţie Pearson a avut o valoarea de P = 0,002, similară cu cea pentru indicele de corelaţie Kendall. Am observat o corelaţie mult mai puternică între aspectul acidofil şi secreţia de STH pentru parametrul de corelaţie Spearman. Tabelele cu variabilele şi corelaţiile menţionate sunt reprezentate în Fig. 1.

Corelaţia semnificativ statistică a GH cu tipul acidofil al adenoamelor hipofizare obţinută anterior a sugerat existenţa unor posibile corelaţii directe sau inverse între expresia diferitelor tipuri hormonale



a

		Tip acidofil	GH
Tip acidofil	Pearson Correlation	1.000	-.400
	Sig. (2-tailed)	.	.002
	N	60	60
GH	Pearson Correlation	-.400	1.000
	Sig. (2-tailed)	.002	.
	N	60	60

b

			Tip acidofil	GH
Kendall's tau_b	Tip acidofil	Correlation Coefficient	1.000	-.353
		Sig. (2-tailed)	.	.002
		N	60	60
	GH	Correlation Coefficient	-.353	1.000
		Sig. (2-tailed)	.002	.
		N	60	60
Spearman's rho	Tip acidofil	Correlation Coefficient	1.000	-.404
		Sig. (2-tailed)	.	.001
		N	60	60
	GH	Correlation Coefficient	-.404	1.000
		Sig. (2-tailed)	.001	.
		N	60	60

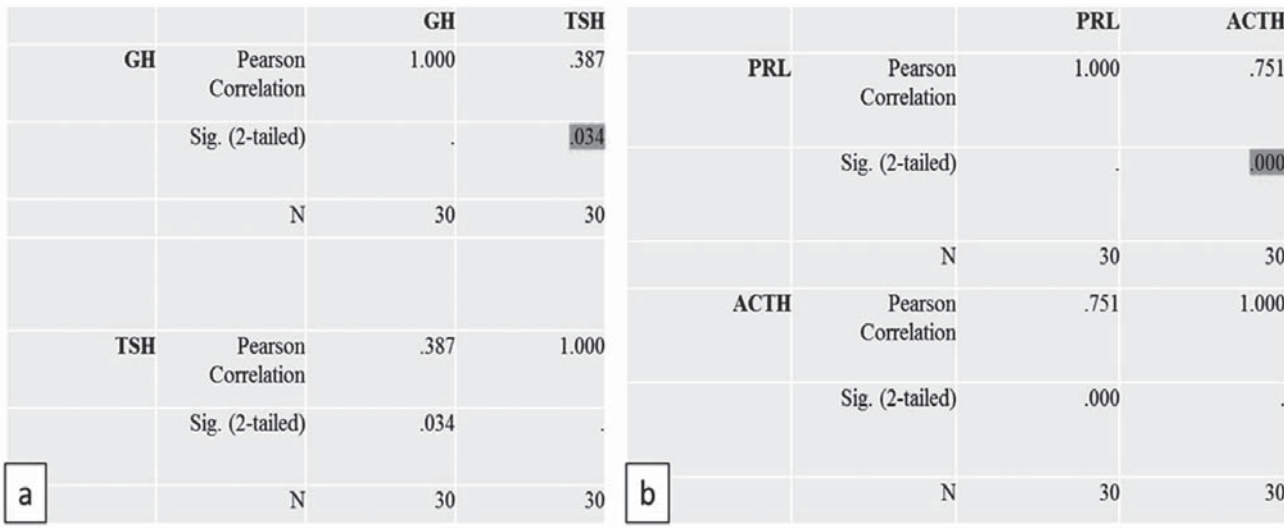
Fig. 1. *Evaluarea statistică a corelaţiei Pearson (a), Kendall şi Spearman (b) dintre tipul acidofil şi expresia imunohistochimică a GH*

exprimate în adenoamele hipofizare de tip acidofil. Pentru a putea defini aspectele hormonale corelate cu tipul histopatologic acidofil, am aplicat metodele statistice de corelaţie pentru GH evaluat în parte cu PRL, TSH, ACTH, FSH şi LH.

Analiza expresiei GH în raport cu PRL a evidenţiat o corelaţie directă, parţială semnificativ statistică între GH şi PRL pentru tipul acidofil de adenoame hipofizare fiind înregistrat un p = 0,032 pentru indicele Pearson. Valoarea semnificativ statistică a acestei analize a demonstrate faptul că, pentru adenoamele hipofizare de tip acidofil există o suprapunere a expresiei GH şi a PRL, ambii hormoni fiind evaluaţi imunohistochimic cu scor de +2 şi +3 în majoritatea cazurilor. Evaluarea GH în raport cu TSH a înregistrat de o corelaţie inversă, semnificativ statistică, toţi cei trei parametrii de corelaţie având o valoare a p<0.034 (Fig.2a). Un alt aspect particular întâlnit în studiul expresiei hormonilor hipofizari în raport cu tipul histopatologic a fost reprezentat de co-expresia PRL cu ceilalţi hormoni. Dacă pentru co-expresia GH PRL am obţinut doar o corelaţie parţială, pentru asocierile de tip PRL-ACTH şi PRL-FSH corelaţiile au fost complete fiind semnificativ statistice pentru un p= 0.002 (Fig. 2b), respectiv p= 0.040. Nu s-au observat corelaţii semnificative pentru coexpresia PRL cu TSH şi nici pentru PRL-LH. În schimb asocierea TSH-ACTH a fost cuantificată cu o semnificaţie mai mică de 0.01, aceasta fiind marcată de un p = 0.036.

Varianta cu celule acidofile a adenoamelor hipofizare s-a corelat de asemenea cu expresia imunohistochimică a LH, corelaţia fiind totală, cu un p = 0,002.

Tipurile bazofil, cromofob şi mixt nu s-au corelat semnificativ statistic cu expresia nici unuia din-



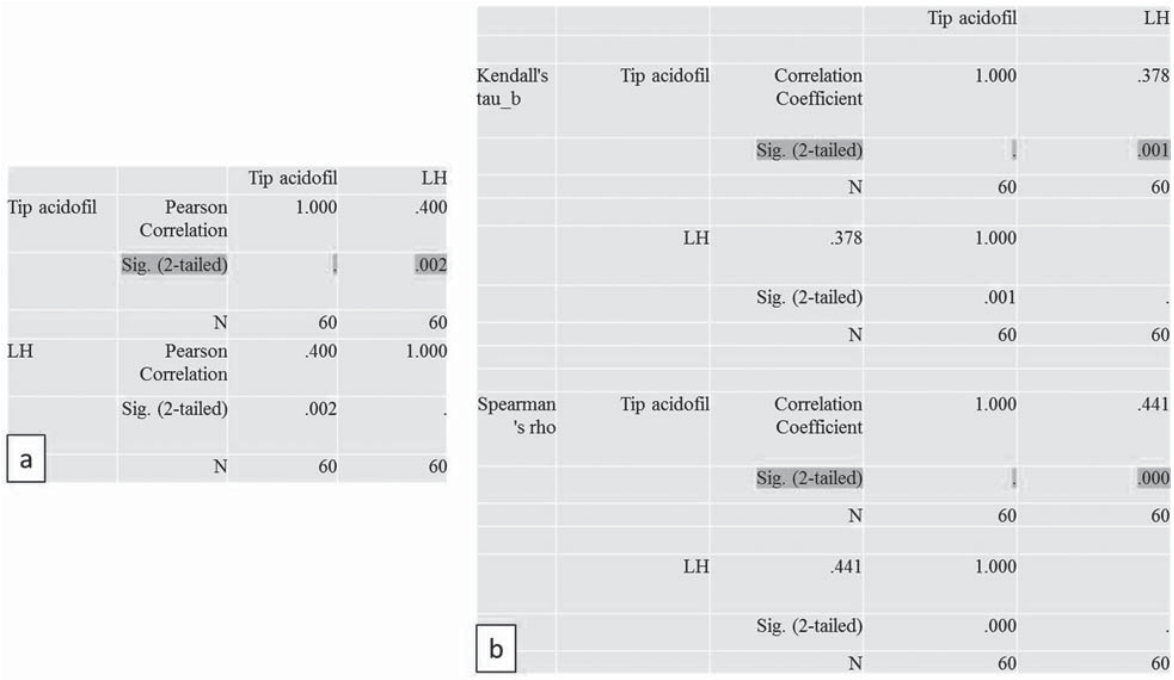
a

		GH	TSH
GH	Pearson Correlation	1.000	.387
	Sig. (2-tailed)	.	.034
	N	30	30
TSH	Pearson Correlation	.387	1.000
	Sig. (2-tailed)	.034	.
	N	30	30

b

		PRL	ACTH
PRL	Pearson Correlation	1.000	.751
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	30	30
ACTH	Pearson Correlation	.751	1.000
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	30	30

Fig. 2. *Evaluarea statistică a corelaţiei Pearson dintre tipul acidofil şi co-expresia imunohistochimică a GH-TSH, respectiv, PRL-ACTH*



a

		Tip acidofil	LH
Tip acidofil	Pearson Correlation	1.000	.400
	Sig. (2-tailed)	.	.002
	N	60	60
LH	Pearson Correlation	.400	1.000
	Sig. (2-tailed)	.002	.
	N	60	60

b

			Tip acidofil	LH
Kendall's tau_b	Tip acidofil	Correlation Coefficient	1.000	.378
		Sig. (2-tailed)	.	.001
		N	60	60
	LH	.378	1.000	
		Sig. (2-tailed)	.001	.
		N	60	60
Spearman's rho	Tip acidofil	Correlation Coefficient	1.000	.441
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	60	60
	LH	.441	1.000	
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	60	60

Fig. 3. *Evaluarea statistică a corelaţiei Pearson (a), Kendall şi Spearman (b) dintre tipul acidofil şi expresia imunohistochimică a LH*

tre hormonii evaluaţi imunohistochimic. Cu cea mai mare probabilitate, lipsa corelaţiei dintre aceste tipuri histopatologice şi profilul hormonal imunohistochimic s-ar putea datora numărului mic de cazuri înregistrate în aceste categorii.

Evaluarea corelaţiei dintre pattern-ul de creştere asociat profilului hormonal a fost cel de-al doilea obiectiv al concordanţei morfologie-imunohistochimie. Dintre pattern-urile de creştere menţionate la capitolul de morfologie, s-au putut realiza corelaţii pentru tipurile solid, papilar şi trabecular. Pentru tipul solid, singurul hormon care a prezentat un grad

			Tip solid	STH
Kendall's tau_b	Tip solid	Correlation Coefficient	1.000	-.373
		Sig. (2-tailed)	.	.019
		N	30	30
	STH	Correlation Coefficient	-.373	1.000
		Sig. (2-tailed)	.019	.
		N	30	30
Spearman's rho	Tip solid	Correlation Coefficient	1.000	-.421
		Sig. (2-tailed)	.	.020
		N	30	30
	STH	Correlation Coefficient	-.421	1.000
		Sig. (2-tailed)	.020	.
		N	30	30

Fig. 4. *Evaluarea statistică a corelaţiei Kendall şi Spearman dintre tipul solid şi expresia imunohistochimică a GH*

mic de corelaţie a fost GH. Acesta s-a corelat parţial cu tipul solid de adenom hipofizar (p=0.019 pentru parametrul Kendall, şi p=0.020 pentru parametrul Spearman, Fig. 4). Ceilalţi hormoni au fost, de asemenea, evaluaţi dar nu s-a observat nici o corelaţie semnificativă statistică aşa cum rezultă şi din valorile p pentru fiecare tip hormonal, respectiv, PRL (0.266), TSH (0.478), ACTH (1), TSH (0.383), FSH (0.466) şi LH (0.533).

Tipul papilar s-a corelat parţial cu expresia GH (p=0,047 pentru parametrii Kendall şi Spearman dar nu şi pentru Pearson). În schimb, analiza corelaţiei dintre hormonii exprimaţi în adenoamele hipofizare cu pattern de creştere papilar a relevat predominanţa a două asocieri pentru care s-a înregistrat o corelaţie completă, semnificativ statistică. Pattern-ul de creştere papilar a fost dominat de expresia în tandem, pe de o parte a asocierii GH-PRL pentru care s-a înregistrat o corelaţie semnificativă certificată de un p=0.04 şi, pe de altă parte, de asocierea TSH-FSH pentru care p a avut o valoare de 0.01. Nici o altă asociere hromonală nu s-a dovedit a fi specifică pentru tipurile acidofil şi papilar de adenoame hipofizare.

Concluzii:

1. Concordanţa morfologie imunohistochimie reprezintă un parametru util cu valoare orientativă pentru diagnostic. Heterogenitatea hormonilor secretaţi de adenoamele hipofizare, mai ales în cazul adenoamelor plurihormonale ar putea influenţa pattern-ul de creştere al acestor tumori.

2. Sunt foarte bine cunoscute efectele hormonilor secretaţi de adenohipofiză asupra receptorilor specifici din toate ţesuturile organismului uman. În schimb, implicarea hormonilor hipofizari în patogeneza adenoamelor hipofizare, respectiv acţiunile lor autocrine şi paracrine sunt puţin studiate. În prezent, cu excepţia prolactinei care este cunoscută că induce şi susţine creşterea şi proliferarea celulelor tumorale şi a celulelor endoteliale din vasele de neoformaţie din adenoamele hipofizare, nici un alt hormon nu a fost dovedit că ar influenţa pattern-ul de creştere al tumorilor hipofizare sau selecţia unui anumit tip celular. Incertitudinile care persistă referitor la posibilele corelaţii dintre aspectele citologice şi morfologice acceptate pentru adenoamele hipofizare şi profilul lor molecular au reprezentat pentru lucrarea de faţă o motivaţie puternică de a sumariza datele rezultate din asocierile morfoimunohistochimice pe care le-am observat în cadrul prezentului studiu.

Bibliografie

1. Monsalves E., Larjani S., Loyola Godoy B., Juraschka K., Carvalho F., Kucharczyk W., Kulkarni A., Mete O., Gentili F., Ezzat S., Zadeh G. *Growth patterns of pituitaryadenomas and histopathological correlates.* J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr; 99(4):1330-8.

2. Chanson P., Salenave S. *Diagnosis and treatment of pituitary adenomas.* Minerva Endocrinol. 2004 Dec;29(4):241-75.

3. Bălinişteanu B., Ceauşu R.A., Câmpean A.M., Baciu I., Băculescu N., Coculescu M., Raica M. *Conventional examination versus immunohistochemistry in the prediction of hormone profile of pituitary adenomas. An analysis on 142 cases.* Rom J Morphol Embryol. 2011;52 (3 Suppl):1041-5.

4. Ryosuke Mori, Naoko Inoshita, Junko Takahashi-Fujigasaki, Tatsuhiro Joki,[1] Hiroshi Nishioka, Toshiaki Abe, Takeshi Fujii, Shozo Yamada. *Clinicopathological Features of Growth Hormone-Producing Pituitary Adenomas in 242 Acromegaly Patients: Classification according to Hormone Production and Cytokeratin Distribution.* 2013, 1-8 ISRN Endocrinology

CLINICAL-GENETIC DIAGNOSIS IN *TURNER SYNDROME*

Mariana Sprincean[1,2] – dr. în şt. psihol., conf. univ., Natalia Barbova[1,2] – dr. în şt. med., conf. univ., Elena Halabudenco[1] – dr., Ludmila Eţco[1,2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Ana Mişina[1] – citogenetician, Tatiana Samoilenco[1] – citogenetician, Elena Paladi[1] – neuropediatru, Oxana Ghiluţă[2], Vladimir Egorov[1] – dr. în şt. med.,
[1]IMSP Institutul Mamei şi Copilului,
[2]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Studiul desfăşurat a presupus analiza particularităţilor polimorfismului clinic şi citogenetic în sindromul Turner, care reprezintă o anomalie cromozomială, o aneuploidie caracterizată prin pierderea totală sau parţială a cromozomului sexual cu sau fără mozaicism. În lotul de studiu au fost incluşi 105 de copii cu sindrom Turner în vârstă de până la 18 ani diagnosticaţi clinic şi confirmaţi citogenetic prin cariotipare standard. În sindromul Turner cariotipul este foarte variabil înregistrând în circa 51,4% forma omogenă.

Cuvinte-cheie: sindromul Turner, consult medico-genetic, diagnostic citogenetic, cariotip

Summary. Clinical-genetic diagnosis in Turner syndrome

In the study are analyzed peculiarities of clinical manifestations and cytogenetic features in Turner syndrome, which is a sex chromosomal abnormality, characterized by loss of gonosome (total or partial) with or without mosaics. A group of 105 children with Turner syndrome was investigated during medical genetic counseling in the Center for Reproductive Health and Medical Genetics. Karyotype in Turner syndrome is highly variable and different, in 51,4% of cases being the homogeneous form or X monosomy - 45, X.

Key words: Turner syndrome, medical genetic counseling, diagnosis, karyotype

Резюме. Клинико-генетическая диагностика синдрома Тернера

В статье рассматриваются клинический полиморфизм и цитогенетические особенности при синдроме Тернера. Обследовано 105 детей с синдромом Тёрнера. Цитогенетическая диагностика и медико-генетическое консультирование проведены в Центре Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики. Преобладающий кариотип при синдроме Тёрнера – гомогенная форма, моносомия X – 45,X – встречается в 51,4% случаев.

Ключевые слова: синдром Тёрнера, медико-генетическое консультирование, цитогенетическая диагностика, кариотип

Introduction. Turner syndrome (synonyms: Ullrich-Turner, Shereshevski-Turner, Bonnevie-Ullrich, gonadal dysgenesis) is a chromosomal abnormality, a single monosomy aneuploidy and viable in infants; its prevalence is one case per 2000 to 2500 births [1]. This represents about 10% of the causes of miscarriage in the first trimester. Unlike Down syndrome, age of the mother is not correlated with an increased risk for Turner syndrome. Risk factors are not clearly established, although it is considered that young age (18 years) increased genetic risk for congenital chromosomal pathology.

X Monosomy was initially described by Ullrich in 1930, who reported clinical case of a girl of 8 years with short stature, lymphedema, short neck with skin excess on the neck, facial dysmorphism, and in retrospect it was reported that the first case described in the literature [3]. At same time, the American endocrinologist Dr. Henry Turner, described in 1938 the same pathology, and showed that over 95% of women with Turner syndrome (naming the disease after his name) have short stature, and over 90% have ovarian failure [2].

Turner syndrome is a gonosomal chromosomal abnormality characterized by loss sex chromosome with or without mosaicism which characterized phenotypically by low waist, short neck, pterygium colli, peripheral lymphedema, sexual infantilism, primary amenorrhea, gonadal dysplasia, renal abnormalities and cardiovascular and behavioral disorders with some socio-emotional and sometimes mental deficiency. Most girls with Turner syndrome have a favorable prognosis for life [5]. Diagnosis as early as possible allows rapid evaluation of the clinical picture and analysis of karyotype, contribute to improving the physical as well as psycho-emotional status during teenage period, prevent or remedy the failure of growth, and medical genetics counseling for the family can solve the problems for children with Turner syndrome in order to enable proper treatment of cardiovascular and kidney malformations [4]. Though the phenotypic manifestations and physical characteristics can suggest the early neonatal diagnosis period, about 60% of girls with Turner syndrome are not diagnosed early in childhood [6].

According to these arguments, the purpose of the present study is to assess the clinical features and cytogenetic polymorphism forms in girls with Turner syndrome.

In order to achieve the defined purpose, were the following objectives:

1. Earliest possible diagnosis of subjects with Turner syndrome in the period of early development, i. e. neonatal, prepubertal and pubertal;
2. Identifying the cytogenetic diversity of Turner syndrome and its correlations with phenotypic manifestations;
3. Determination of prevalence of different cytogenetic forms of Turner syndrome;
4. Develop genetic algorithm for evaluating patients with Turner syndrome in order to improve prevention methods and genetic diagnosis.

Material and method: The study consisted of a retrospective analysis and foresight of a sample of over 342 girls with short stature, hypogonadism, and primary amenorrhea, as well as newborn girls with craniofacial dysmorphism plus physical retardation, pterigium colli, and peripheral lymphedema, which passed the medico-genetic counseling in the Center for Reproductive Health and Medical Genetics (CRHMG) in 2007 – 2015.

During the study the group included 105 children with Turner syndrome aged up to 18 years clinically diagnosed and cytogenetic confirmed by standard karyotyping. For the earliest possible diagnosis of subjects with Turner syndrome and their evaluation

during the development stages the questionnaire was developed and used aimed to genetic diagnostic evaluation, that facilitated the investigations. This included data on the assessment of medical and family history provided mostly by mothers and/or other family members of these children. During the medical consultation on subjects suspected to Turner syndrome was collected necessary information from historical data that allowed compiling pedigree in each family. On the basis of historical data, laboratory data, and results of genetic tests (cytogenetic analysis and Barr test) the final diagnosis was made in the study group. Cytogenetics investigation in cultured peripheral blood lymphocytes with karyotype analysis revealed five different cytogenetic types of Turner syndrome: 1. homogeneous form or monosomy X (45,X); 2. mosaic form (45,X/46,XX; 45,X/46,XY); 3. structural abnormalities of sex chromosomes (46,XiX, 46,XdelX, 46,XdicX, 46,XrX); 4. mosaicism with structural abnormalities of the X chromosome (46,XX/46XiX/45,X); 5. other rearrangements (dysgenesis) – 46,XY.

All girls suspected to Turner syndrome have undergone a complex diagnostic procedure, including Barr test, ultrasound visualization of uterus with annexes, hormonal profile, karyotyping. We are revealed the following:

– The ultrasound examination of the uterus and annexes indicated what in all the girls in the studied group were developmental abnormalities including changes of size of uterus and changes in internal and external sexual organs (aplasia, hypoplastic uterus, rudimentary uterus etc.)

– Barr Test information in the first stage of examination and diagnosis was negative in most cases, with the exception of those with mosaics and sex chromosome structural abnormalities; We stated that cytogenetic method (karyotyping) was applied using metaphase chromosome preparations of peripheral blood lymphocytes in line with the standard and the study of chromosomes by G banding method.

Results and discussion: Girls with Turner syndrome have a specific clinical phenotype: small waist, craniofacial dysmorphism, triangular face, antimongoloid eyelid slits, epicanthic fold, ptosis, hypertelorism, dry eye, strabismus, amblyopia, low set ears, narrow jaws, micrognathia, arched palate, delaying of teeth's' erupting, additional teeth, palmate neck (pterigium coli), low-hair implanting on the nape, cutis laxa (loss of skin folds), shielded chest, cubitus valgus, short metacarpal IV, hypoplastic nails and convex, pigmented nevi, sometimes mental deficiency etc.

Clinical and genealogical data evaluation exam and phenotypic manifestations allowed identifying clinical features of polymorphism to the children with Turner syndrome in different periods of ontogenetic development: neonatal period, pre-pubertal and pubertal period. Clinical manifestations of the subjects with Turner syndrome (X monosomy) varies depending on the age. Thus, in the neonatal period phenotypic main features are: low birth weight, short neck, pterygium colli (excess skin on the neck), congenital lymphedema or peripheral edema, renal and cardiovascular abnormalities. In pre-pubertal phenotype is determined short stature, characteristic face, short neck, sometimes with excess skin on the neck, underdeveloped mammary glands with increased distance between nipples, broad chest, cubitus valgus, behavioral problems etc. During puberty short stature, undeveloped female secondary sexual characteristics, developmental delaying, primary amenorrhea, obesity, social vulnerability, psycho-behavioral disorders, rarely learning disabilities etc. becoming increasingly apparent.

Table 1

Particularities of clinical polymorphism in Turner syndrome

Characteristics	**Newborn**	**Prepubertal**	**Puberty**
Low birth weight	+		
Short stature		+	+
Gonadal failure	+	+	+
Cranio-facial dysmorphism	+	+	+
Short neck	+	+	+
Pterygium colli	+	+	+
Peripheral lymphedema (hands and feet)	+/-	+/-	+/-
Cubitus valgus	+	+	+
Improper food, weight deficiency	+		
Heart murmur	+/-	+/-	+/-
Absent or incomplete puberty		+	+
Failure of secondary sexual characteristics		+	+
Hearing loss, deafness		+/-	+/-
Learning difficulties, social vulnerability		+/-	+/-
Endocrine disorders, obesity		+	+
Mental deficiency		+/-	+/-

Of all phenotypic manifestations, short stature is the most characteristic, short stature is the feature that offered in 97% cases, insufficient gonadal development in 95% cases, cubitus valgus – in 48%, low hair insertion in 44%, short neck in 42%, arched palate in 37%, multiple nevi in 23%, lymphedema

in 24%, nail dysplasia in 13%, scoliosis in 12%, Madelung deformities in 6% cases. Although the particularities of clinical picture may suggest the diagnosis in early neonatal period, about 60% of girls with Turner syndrome are not diagnosed during childhood early due to lack of complaints from family and addressing geneticist lately. Definitive clinical diagnosis was established by geneticist based on the results of laboratory investigations (cytogenetic research).

The results of investigation of 105 children with Turner syndrome examined the medical-genetic counseling in CSRGM are shown in Table 2. Postnatal diagnosis of children with Turner syndrome was performed in the cytogenetic laboratory of CSRGM.

Table 2 showed that in 54 of 105 children diagnosed with Turner syndrome were there monosomy X (45,X). The frequency of Turner syndrome cytogenetic types were as follows: 1. homogeneous monosomy X (45,X) in 51,4% of cases; 2. mosaicism (45,X/46,XX; 45,X/46,XY) in 11,4% of cases ; 3. sex chromosome structural abnormalities (46,XiX, 46,XdelX, 46,XdicX, 46, XrX) in 15,2% of cases; 4. mosaicism with structural abnormalities of the X chromosome (46,XX/46XiX/45,X) in 5,7% cases, and other cytogenetic forms (46,XY) in 16,3% of cases. Thus, the most frequent cytogenetic (in more than half of cases) returns to the X monosomy, resulting in a single cell line with the karyotype 45,XO. In total, 18 girls were diagnosed with Turner syndrome mosaic form constituting 17,1%. Mismatch genetic sex was found in 16,2% of subjects.

When comparing the clinical manifestations of monosomy X (45,X) (n = 54) with other cytogenetic types of Turner syndrome were commonly diagnosed 45,X/46,XX (n = 8), 46,XiX (n = 7), 45,X/46,X,Y, (n = 3), 46,XdelX (n = 3), 45,X/46,XX/46,XiX (n = 2), 46,XrX (n = 2), there were no statistically significant differences, except for intellectual development. In X monosomy, IQ was usually normal, and in Turner syndrome with structural abnormalities of X chromosome, X ring chromosome there was a mild to moderate mental deficiency. Average height in 16 children with Turner syndrome was 135 cm without growth hormone deficiency. In 17 patients with Turner syndrome have found a pure gonadal dysgenesis, the karyotype is normal as in male individuals – 46,XY.

Particularities of clinical polymorphism in the neonatal period. We present below the clinical case of a newborn infant with classic signs of Turner syndrome.

Case report: A. baby, newborn, female, presents with low birth weight, craniofacial dysmorphism, antimongoloid eyelid slots, hypertelorism, low-setted ears, micrognathia, bilateral lymphedema in dorsal feet and hands, short neck, pterygium colli (excess skin on the neck), low implantation of hair on neck, wide chest, V hands bilateral

Table 2

Distribution Turner syndrome cases diagnosed in the years 2007 - 2015

Turner syndrome	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total,%
	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	abs., (%)	
Monosomy X (45,X)	7(6,6)	7(6,6)	10 (9,5)	3(2,9)	9(8,6)	7(6,6)	4(3,8)	4(3,8)	3(2,9)	54 (51,4)
45X/46XdelX						1(0,9)				1 (0,9)
46,XX/45,X		1(0,9)		3(2,9)	1(0,9)		2(1,9)		1(0,9)	8 (7,6)
46,XY/45,X	1(0,9)		1(0,9)	1(0,9)						3 (2,9)
46,XiX	1(0,9)	3(2,9)	1(0,9)		1(0,9)	1(0,9)				7 (6,6)
46,XiX(q)								1(0,9)		1 (0,9)
46,XiX(p)								1(0,9)		1 (0,9)
45X/46,XiX						1(0,9)	1(0,9)			2 (1,9)
46,XrX		1(0,9)		1(0,9)						2 (1,9)
46,XdelX				2(1,9)	1(0,9)					3 (2,9)
46,XdicX			1(0,9)							1 (0,9)
46,XX/46,XiX/45,X			2(1,9)							2 (1,9)
45/46,XY/46,X+mar									1(0,9)	1 (0,9)
45/46,XX/47,XXX									1(0,9)	1 (0,9)
45,Xinv9									1(0,9)	1 (0,9)
Mismatch genetic sex 46,XY	2(1,9)	2(1,9)	1(0,9)	3(2,9)	2(1,9)	3(2,9)	1(0,9)	2(1,9)	1(0,9)	17 (16,2)
Total	11 (10,5)	14 (13,3)	16 (15,2)	13 (12,4)	14 (13,3)	13 (12,4)	8 (7,6)	9 (8,6)	7 (6,6)	105



Particularities of clinical polymorphism during puberty

clinodactilia, finger deformity, hyperteloritic nipples (both nipples were outside line means collarbone). General and biochemical analyzes: normal data from blood and urine analysis. Were determined fever, cough, poor nutrition, behavioral disorders. Family history: the child was born from first birth, non-sibling marriage. Birth weight was 2400 g, 46 cm length, head circumference 34 cm. Maternal age at birth was 25 years. On examination the child was active, normal body temperature, normal voice and physiological neonatal reflexes. Skin was without the signs of pallor, cyanosis or jaundice. There was a sign of lymphedema on the dorsal region of the feet and hands, bilateral edema which was not present on other parts of the body. There were no signs of anomalies of the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. The child was hospitalized and completely examined: General and biochemical analysis of blood and urine were normal, TORCH infectious agents were not revealed. Chest and skull X-rays were not determined any abnormalities. Ultrasound examinations of the abdominal organs were normal, except that the uterus and the ovaries could not be viewed. Echocardiography was normal. The child was seen by a geneticist who indicated cytogenetic analysis by karyotype study. The result of this examination indicated an abnormal karyotype 45, XO, which corresponds to the X monosomy or Turner syndrome. Given the clinical manifestations and laboratory data was established, the diagnosis of Turner syndrome was made. The child was supervised and counseled by medical genetic.

Clinical manifestations for girls with Turner syndrome during puberty is characterized by: short stature, undeveloped mammary glands, hypertelorism nipples, delayed puberty, infertility, primary amenorrhea, lymphedema of the hands and feet; gonadal dysgenesis, abnormal kidneys (horseshoe kidney), obesity, diabetes type I and II in childhood and adulthood, gastrointestinal bleeding due to vascular malformations, cardiovascular malformations, i. e. aortal stenosis, bicuspid aortic defect, aortic dissection; Hypothyroidism due to the presence of antithyroid antibodies, changes in Turkish saddle; Congenital hip dislocation; blurred vision, glaucoma, cataracts, retinitis, dyschromatopsia; ear infections (otitis media frequently), hearing loss (deafness); IQ normal, sometimes mental deficiency.



The study conducted allowed us to adapt and use within medical-genetic consultation diagnostic algorithm of Turner syndrome.

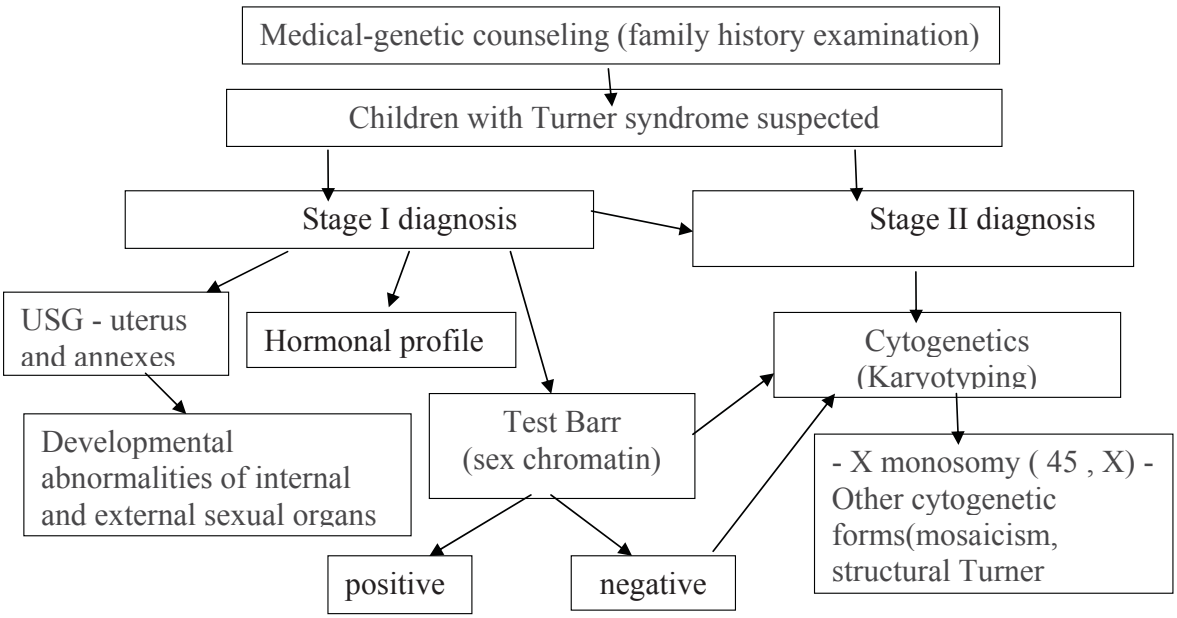


Fig. 1. *Genetic diagnostic algorithm in Turner syndrome*

The steps of the presented algorithm facilitated diagnosing children with Turner syndrome who were sent for medical-genetic counseling.

Conclusions:

1. Particularities of the phenotypic manifestations of the girls with Turner syndrome can suggest the early neonatal period diagnosis, however about 60% of patients are not diagnosed during early childhood due to lack of family and late addressing accusations to the geneticist.

2. In Turner syndrome the karyotype is highly variable; 51.4% registering a homogenous abnormalities. Thus, the most frequent cytogenetic form is X monosomy, resulting in a single cell line with the karyotype 45, XO.

3. Frequency of other cytogenetic variants of Turner syndrome are: mosaicism (45,X/46,XX; 45,X/46,XY) in 11,4% of cases; Structural abnormalities of sex chromosome (46,XiX,46,XdelX, 46,XdicX, 46,XrX) in 15,2% of cases; mosaicism with structural abnormalities of the X chromosome (46,XX/46XiX/45,X) in 5,7% cases, and other cytogenetic forms (46,XY) in 16,3% of cases.

4. In X monosomy IQ is usually normal, and Turner syndrome with structural abnormalities of chromosome X chromosome X ring there is a mild to moderate mental deficiency.

Bibliography

1. Collaer M.L. *Cognitive and Behavioral Characteristics of Turner Syndrome: exploring a Role for Ovarian Hormones in Female Sexual Differentiation* / M.L.Collaer, M.E.Geffher, F.R.Kaufman et al. // Horm. Behav. 2002. - Vol.41, №2 - P.139 - 155.

2. Partsch C.J. *Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature* / C.J.Partsch, U.Raffenberg, W.G.Sippell // J. Pediatr. 2012. - Vol. 140, №l.p. 140.

3. Rivkees S.A., Hager K., Hosono S., et al. *A highly sensitive, high-throughput assay for the detection of Turner syndrome.* J Clin. Endocrinol. Metab. 2011. P. 696-699.

4. Torre R. *Genotypic sex and phenotypic sex: clinical, biochemical and molecular aspects in a patient with male hypogonadism and 46XX-45XO karyotype* / R.Torre, A.Savino, P.Venturi et al. // Recenti. Prog. Med.- 2001 -Vol.9, № 12. P. 747 - 750.

5. Вяткина С.В. *Цитогенетический и молекулярный анализ хромосомного мозаицизма у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера*/С.В.Вяткина, И.И. Нагорная, Ю.А.Логинова и др. // Мед. генетика. 2003. - Т.2, № 3. - С.124 - 129.

6. Гоготадзе И.Н. *Алгоритм обследования и принципы терапии при задержках полового развития у девочек: метод, пособие* / И.Н.Гоготадзе. СПб., 2003. - 19 с.

FORME FARMACEUTICE INDUSTRIALE UTILIZATE ÎN PRACTICA GASTROENTEROLOGICĂ

Alexandru Znagovan[1] – dr. în şt. farm., conf. univ.,
Raisa Tănase[2] – şef-secţie Gastroenterologie, Dorin Curca[1] – student,
[1] IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, [2]IMSP Spitalul Clinic Republican
e-mail: amade63@mail.ru, tel. 069163101

Rezumat
Este prezentată o analiza a preparatelor şi a formelor lor farmaceutice utilizate pentru tratarea maladiilor digestive în baza celor înregistrate în Nomenclatorul de Stat al RM până la 31.03.2016, conform clasificării ATC, doză, divizare, ţara şi întreprinderea farmaceutică industrială producătoare, preţ de producător, termen de valabilitate.
Cuvinte-cheie: forme farmaceutice, gastroenterologie, preparate, doza, accesibilitate

Summary. Industrial pharmaceutical forms used in Gastroenterology
It presented an analysis of their pharmaceutical preparations and forms used to treat digestive diseases based on those recorded in the Nomenclature of State RM till 31.03.2016 according to ATC classification, dose, division, country and industrial pharmaceutical company producing, producer price, terms of validity.
Key words: formulations, gastroenterology, preparations, accessibility

Резюме. Промышленные лекарственные формы используемые в гастроэнтерологии
Представлен анализ лекарственных форм используемых для лечения заболеваний органов пищеварения на основе зарегистрированных в Государственном Реестре РМ до 31.03.2016 в соответствии с классификацией АТС, дозировкой, разделения, страны и фармацевтической компании промышленного производства, цены производителя, срока годности.
Ключевые слова: препараты, гастроэнтерологические препараты, дозировка, доступность

Scopul studiului

Studiul formelor farmaceutice şi preparatelor utilizate în tratamentul specific al patologiilor digestive (ţinând cont de rangul prevalenţei generale a populaţiei pentru cele mai răspândite boli (cardiovasculare, ale aparatului respirator, aparatului digestiv, tulburări mintale, boli ale sistemului nervos ş.a.m.d) [1]), în baza celor înregistrate în Nomenclatorul de Stat al RM, conform clasificării ATC, doză, divizare, după ţara şi întreprinderea farmaceutică industrială producătoare, preţ de producător, ş.a.

Material şi metode

În calitate de materiale au servit datele statistice privind înregistrarea formelor farmaceutice în Nomenclatorul de Stat al RM, rezultatele analizei producătorilor şi producerii din segmentul dat de medicamente, a preţurilor pentru medicamentele fabricate şi a termenului de valabilitate declarat de către producător.

Metodologia cercetării ştiinţifice a fost elaborată în baza publicaţiilor autorilor autohtoni [2,12], utilizând metodele: analitică, statistică descriptivă, de comparaţie, analiza preţurilor, analiza canonică. Studiul a fost efectuat în perioada până la 31.03.2016.

Introducere

Afecţiunile digestive, prin larga lor răspandire, ocupă un loc de frunte în morbiditatea generală. Ponderea mare pe care o au aceste boli în patologia generală, potenţialul mare invalidizant al unora din ele impune cunoaşterea, perfecţionarea şi schimbarea permanentă a schemelor de tratament [3,12].

În general, la patologiile digestive se referă: boala de reflux gastroesofagian, tulburarile motorii esofagiene, neoplasmul esofagian, gastrita cronică, ulcerul gastric şi ulcerul duodenal, dispepsia funcţională, cancerul gastric, bolile inflamatorii intestinale, colonul iritabil, cancerul de colon, boala celiaca, deficitul de dizaharidaze, sindromul de malabsorbţie, pancreatita cronică, litiaza biliară, hepatite cornice ş.a. [4,5,6,7].

Multitudinea de maladii şi stări patologice ale sistemului gastrointestinal presupune utilizarea în tratamentul şi profilaxia lor a unui arsenal la fel de variat de forme farmaceutice şi substanţe active.

În Republica Moldova, în tratamentul patologiilor digestive conform listei ATC cu un total de 1574 de preparate, codul - **A Tract digestiv şi metabolism** include 16 subcoduri cu 143 subsubcoduri după cum urmează [8].

Formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive, conform ATC sunt prezentate în figura 1.

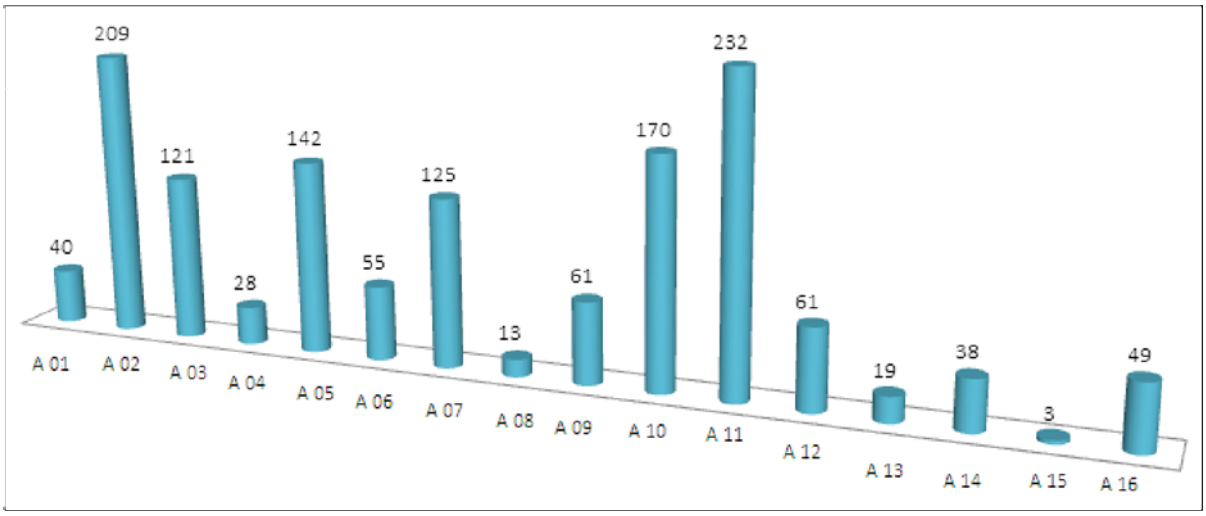


Figura 1. *Prezentarea preparatelor codului ATC - A Tract digestiv şi metabolism*

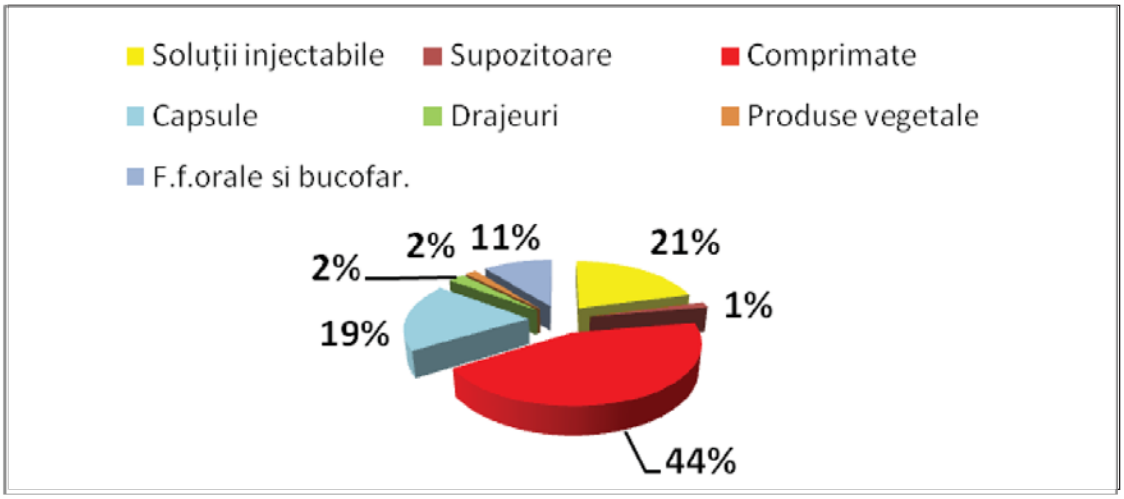


Figura 2. *Formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive, conform Nomenclatorului de stat al RM*

După cum se observă din figura 1, conform clasificării ATC, subcodul: A11 Vitaminele acumulează cel mai mare număr de preparate înregistrate - 232.

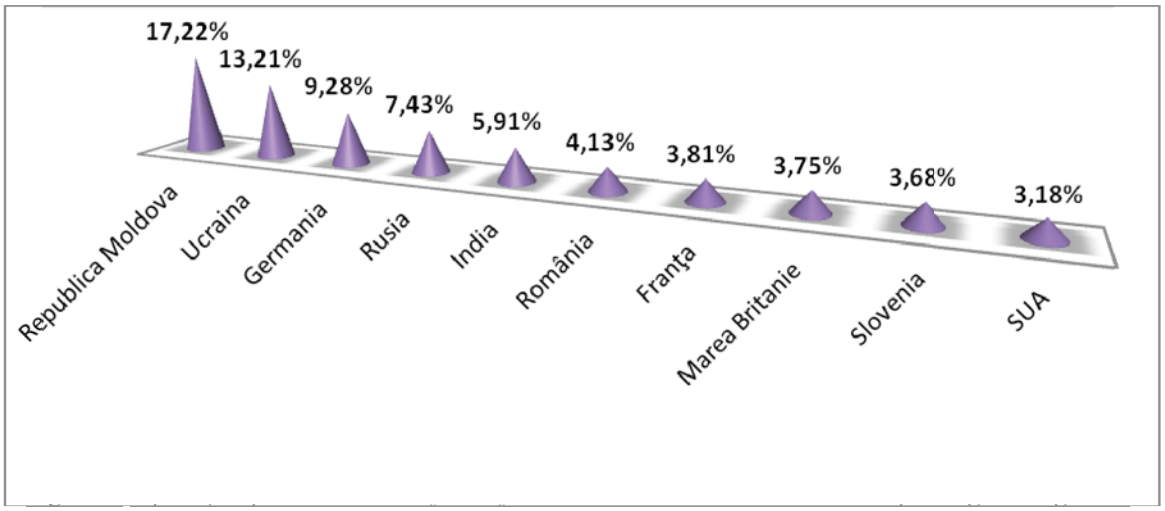
Preparatele utilizate în tratamentul patologiilor digestive, înregistrate în RM sunt prezente în 33 de forme farmaceutice [8]:

- apă de gură – 1, spray bucofaring.- 12, soluţie/ gargarisme – 3, soluţie uleioasă orală – 2, soluţie orală – 37 + emulsie orala – 1, soluţie bucofaring.- 5, placa (hematogen) – 1, pastă orala + pastă dentară adezivă – 4, gel oral – 16, extrtract fluid – 1, tinctura – 1, soluţie rectală – 1, suspensie rectală – 1, granule – 12, produs vegetal fragmentat – 28, suspensie orală – 19, pulbere/susp. orală – 21, pic. orale, soluţie – 31, pulb./sol. orală – 23, siropuri – 24, drajeuri – 39, uleiuri – 8, supozitoare – 24, capsule – 297 (incl. caps. gastrorez. cu micropelete – 10, caps. gastrorez.-14, caps. elib. prel.- 5), comprimate – 672 (incl. comprimate masticab.- 69, compr. gastrorez.- 64, comp. filmate – 265, comp. elib. prel.- 14, compr. efervesc – 10, comp. de supt – 9, pastile – 2), soluţii injectabile în fiole – 196 (incl. sol. inj. în cartuş – 15), liofilizat./ sol. inj. – 13, pulbere/soluţie injectabilă – 65, susp. inj. în cartuş – 26, soluţie perfuzabila – 14, pulbere/ soluţie perfuzabilă – 14.

Conform datelor din Nomenclatorul de stat al RM ponderea prepatelor şi a formelor lor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive constituie 27.7%. Dintre care soluţii injectabile (sumar) – 21% (328), supozitoare – 2% (24), comprimate – 43% (692), capsule - 19% (297), drajeuri – 2% (39), produse vegetale – 2% (28), f.f.orale şi bucofar. – 11% (168) ş.a.

Formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive, conform Nomenclatorului de stat al RM sunt prezentate în Figura 2.

Datele din figura 2 demonstrează faptul că, comprimatele, soluţiile injectabile şi capsulele sunt în topul formelor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive, înregistrate în RM [8,11].



înregistrate în RM

Producători de medicamente

A. Ţări (fig. 3)

Din 50 de ţări producătoare de forme farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive în frunte se situază - 1.- Republica Moldova cu - 17,22% (271 forme înregistrate), 2.- Ucraina cu – 13,21% (208 forme înregistrate), 3.- Germania cu – 9,28% (146 forme), 4. - Rusia cu – 7,43% (117 forme), 5.- India cu – 5,91% (93), 6.- România cu – 4,13% (65), 7.- Franţa cu - 3,81% (60), 8.- Marea Britanie cu - 3,75% (59), 9.- Slovenia cu - 3,68% (58), 10. - SUA cu - 3,18% (50).

După cum denotă datele din figura 2 producătorii autohtoni acoperă producerea de forme farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive doar cu 17,22 la sută.

B. Întreprindere farmaceutică industrială producătoare

Top întreprindere de producere a formelor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive (fig. 4), înregistrate în Republica Moldova este condus de 1. Balkan Pharmaceuticals SRL, SC, RM cu 101 forme farmaceutice, (fig. 3), 2. KRKA d.d., Novo mesto (prod.: KRKA-Rus, Rusia), 3. Slovenia cu 51, 4. Farmaco SA, ÎM, RM - 48, 5. Uzina de vitamine din Kiev SAP, Ucraina – 41, 6. Unipharm Inc., SUA – 40, 7. Worwag Pharma GmbH&Co.KG (prod.: Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH, Germania; Worwag Pharma GmbH&Co.KG, Germania) – 35, 8. Farmak SAP, Ucraina - 27, 9. Zdorovie SRL, Companie farmaceutică, Ucraina – 24, 10. UPM din Borisov SAD, Republica Belarus – 20; 10.

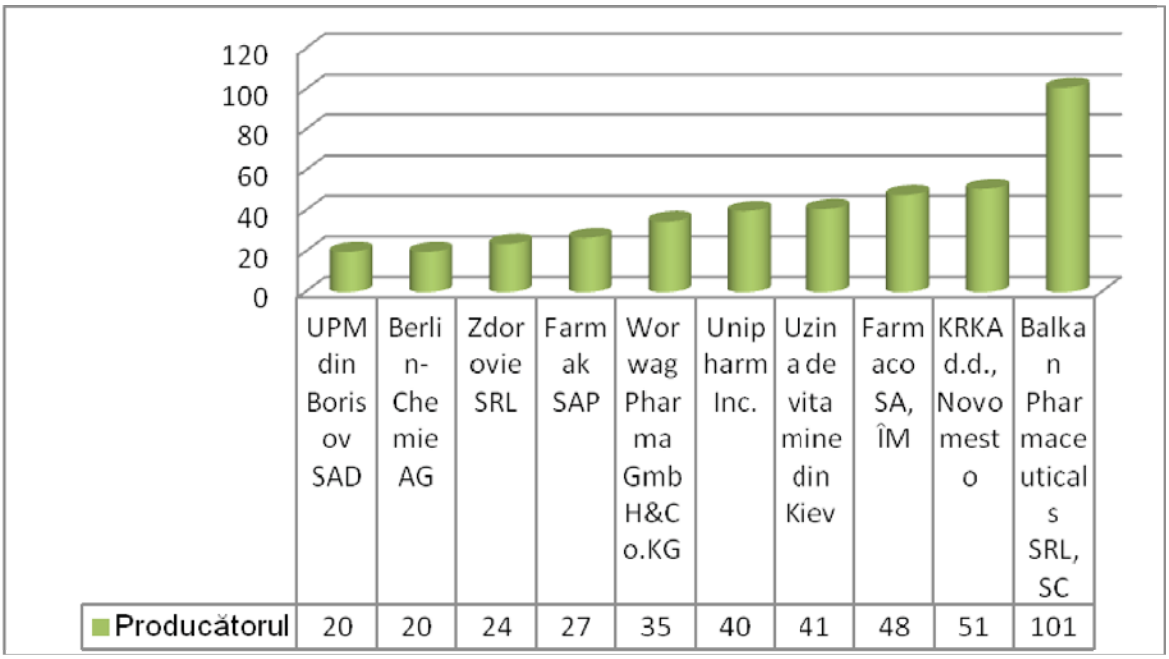
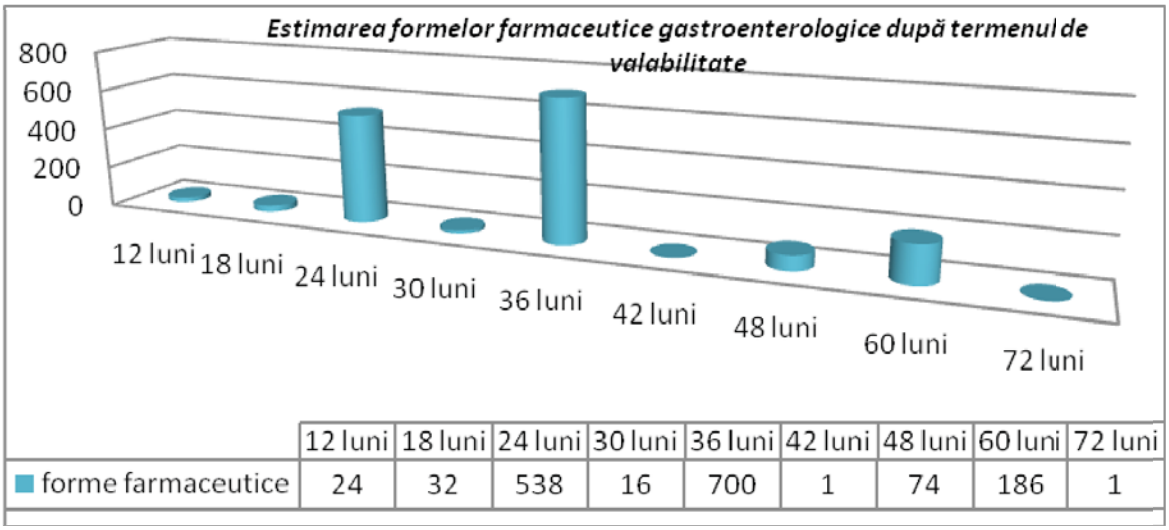


Figura 4. Top 10 întreprindere de producere a formelor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive, înregistrate în Republica Moldova



	12 luni	18 luni	24 luni	30 luni	36 luni	42 luni	48 luni	60 luni	72 luni
forme farmaceutice	24	32	538	16	700	1	74	186	1

Figura 5. *Termenul de valabilitate ca parametru al calităţii formelor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive, înregistrate în Republica Moldova*

Berlin-Chemie AG ((Menarini Group), Germania; Menarini-Von Heyden GmbH, Germania) - 20.

Termenul de valabilitate

Unul din factorii decisivi ai asigurării competitivităţii medicamentelor este calitatea lor. Numeroase forme farmaceutice se găsesc în echilibru nativ, dar se degradează pe măsura cedării energiei libere, stare în care valoarea lor terapeutică scade. De aceea, un parametru important al calităţii formelor farmaceutice este termenul de valabilitate, determinat prin metode experimentale, ca de ex. met. de ,,îmbătrânire accelerată" sau prin alte metode de degradare [9].

După cum se observă din fig. 5 cel mai mare termen de valabilitate declarat de către producător - 72 luni, îl are o singură formă farmaceutică (caps. Enterofuryl®, 200 mg, N8x2, A07AX03, Nifuroxazidum, Bosnalijek, Pharmaceutical and Chemical Industry JSC, Bosnia şi Herţegovina); - 186 forme farmaceutice au declarate termenul de valabilitate - 60 luni; - 74 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate - 48 luni; - 1 forma farmaceutică - are declarat termenul de valabilitate - 42 luni; - 700 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate - 36 luni; - 16 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate - 30 luni; - 538 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate - 24 luni; - 32 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate - 18; - 24 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate - 12 luni [8].

Preţurile producătorilor

Un indice deosebit de important care descrie accesibilitatea la un tratament adecvat şi eficace (şi coraportul „cost-eficienţă"), este preţul la medicamente declarat de către producător. Astfel, formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive cu cel mai mare preţ declarat de către producător sunt:

1. Sol. inj., **Vitamin B complex**, 2 ml N10x10, A11EX, Combinaţie, Sopharma AD, Bulgaria, Termen de valabilitate - 24 luni, Preţ producător (ex works) MDL 1075,72, EUR - 50,00.

2. Sol. inj. stilou inject. preump., **Levemir® FlexPen®**, 100 UI/ml, 3 ml N5, A10AE05, Insulinum detemirum, Novo Nordisk A/S, Danemarca, Termen de valabilitate - 30 luni, Preţ producător (ex works) MDL 1215,90, USD - 67,50.

3. Pulb./sol. perf., **Ivemend,** 150 mg, N1, A04AD12, Fosaprepitantum, Schering-Plough Central East AG (prod.: DSM Pharmaceuticals Inc., SUA; Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda), Elveţia, Termen de valabilitate - 24 luni, Preţ producător (ex works) MDL 1240,89, EUR - 58,57.

4. Conc./sol. perf., **Thiogamma® 600 Injekt**, 30 mg/ml, 20 ml N5x4, A16AX01, Acidum thiocticum, Worwag Pharma GmbH&Co.KG (prod.: Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH, Germania), Germania, Termen de valabilitate - 60 luni, Preţ producător (ex works) MDL 1316,1, EUR - 62,12.

5. Sol. inj., **Ondansetron**, 2 mg/ml, 2 ml N50, A04AA01, Ondansetronum, Neon Laboratories Limited, India, Termen de valabilitate - 24 luni, Preţ producător (ex works) MDL 1454,69, USD - 78,91.

6. Sol. inj., **Ondansetron**, 2 mg/ml, 4 ml N50, A04AA01, Ondansetronum, Neon Laboratories Limited, India, Termen de valabilitate - 24 luni, Preţ producător (ex works) MDL 2909,20, USD - 157,81.

7. Sol. inj., **Omeoformula® 1,** 2 ml N50, Combinaţie, GUNA S.p.a., Italia, Termen de valabilitate - 60 luni, Preţ producător (ex works) MDL 3091,58, EUR - 140,00.

8. Pulb./sol. inj., **Pantoprazol FM 40 mg**, N50, A02BC02, Pantoprazolum, Farma Mediterrania, S.L., Spania, Termen de valabilitate - 18 luni, Preţ producător (ex works) MDL 3389,82, EUR - 160,00.

Cel mai mic preţ se atestă la forma farmeceutică - comprimate Cărbune activat, 250 mg, N10, A07BA01, Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Termen de valabilitate - 24 luni, Preţ producător (ex works) MDL - 2,34, USD - 0,13 [8,10].

Numărul şi preţurile la medicamentele fabricate şi înregistrate în RM de către întreprinderile producătoare variază astfel: preţ < 50,00MDL - 265 preparate, >50<100,00 MDL - 149, >100<200 - 99, >200<400 MDL - 37, >400<1000 - 23, >1000 - 6 preparate.

Concluzii:

1. În RM, conform clasificării ATC, subcodul: A11 Vitamine are cel mai mare număr de preparate înregistrate - 232.

2. Dintre formele farmaceutice înregistrate în Nomenclatorul de Stat al RM, utilizate pentru tratarea maladiilor digestive, cel mai mare număr revine a) comprimatelor, b) capsulelor şi c) soluţiilor injectabile. Dintre formele farmaceutice produse de producătorii autohtoni de medicamente cel mai mare număr revine capsulelor gelatinoase operculate.

3. Republica Moldova se situează în fruntea celor 50 ţări producătoare, care au înregistrate forme farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor digestive şi, totuşi producătorii autohtoni de medicamente acoperă doar 17,22 la sută din acest segment.

4. Cele mai multe preparate, utilizate în tratamentul patologiilor digestive, înregistrate în Republica Moldova revine întreprinderii de fabricaţie a medicamentelor industriale din Republica Moldova - Balkan Pharmaceuticals SRL, SC.

5. Termenul de valabilitate al formelor farmaceutice utilizate pentru tratarea maladiilor digestive declarat de către producător variază în funcţie de natura substanţei active şi mai puţin, de forma farmaceutică, de la 72 luni la - 12 luni.

Bibliografie

1. *Sănătatea publică în Moldova*, aa. 2005, 2006, 2007, 2008, MS, Centrul Naţional de Management în Sănătate.

2. Safta V. et al. *Piaţa medicamentelor fabricate în Republica Moldova: situaţia, probleme, soluţii.,* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe Medicale, *Revistă Ştiinţifico-Practică,* 1(24)/2010, p.6.

3. Cerlat S. *Utilizarea Enoxilului în tratamentul ulcerului gastric*. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe Medicale, Revistă ştiinţifico-practică, 1(24)/2010, p.68.

4. *Lista tabelară a bolilor ICD-10-AM vol.1 al clasificării internaţionale şi statistice a bolilor şi problemelor de sănătate înrudite,* Revizia 10, modificarea australiană (ICD-10-AM), ed. 3-a, iulie 2002.

5. Sporea I., Goldîş A., *Curs de gastroenterologie şi hepatologie,* UMF "Victor Babeş", Timişoara, 2006, 358 p.

6. Lupaşco Iu., Dumbrava V.-T., Romanciuc I. *Boala de reflux gastroesofagian*. Ghid de practică medicală, Chişinău, 2002., 125 p.

7. Negulescu M., *Medicina interna*, vol. I, ed. Aius, Craiova, 1996, 331p.

8. www.amed.md

9. Farmacopea Romana, ed.X, 1993.

10. Nomenclatorul de Stat al RM, varianta electronică, 2016.

11. Matcovschi C., Safta V. *Ghid farmacoterapeutic*: (Medicamente omologate în Republica Moldova), Chişinău, 2010, 1296 p.

12. Bivol A. *Aspecte medico-sociale ale maladiilor tractului gastrointestinal la adulţi în Republica Moldova.* Autoreferatul tezei de doctor în medicină, Chişinău, 2006, 32 p.

NOI MEDICAMENTE IMUNOCORECTOARE DE ORIGINE ENTOMOLOGICĂ

Ina Pogonea[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Victor Ghicavîi[1] – dr. hab. în şt. med., prof., univ., m.c. AŞM, Serghei Ghinda[2] – dr. hab. în şt. med., prof. cercet.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu", Catedra Farmacologie şi Farmacologie clinică,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc"

Rezumat

Dezechilibrul imun al organismului uman ramâne a fi o problemă a contemporaneităţii medicale. Numeroase studii au fost dedicate preparatelor imunomodulatoare, care încearcă să soluţioneze tratamentul şirului întreg de imunodeficienţe. În cadrul catedrei farmacologie şi farmacologie clinică împreună cu laboratorul de Imunologie şi Imunochimie al

Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” au fost studiate preparate noi de origine entomologica, obţinute din insecte Lepidoptera la diferit stadiu de dezvoltare a acestora. Ţinând cont de componenţa lor lipoproteică, preparatele entomologice pot fi considerate nişte compuşi cu potenţial imunostimulator important. Un alt argument referitor la posibila acţiune imunomodulatoare este sistemul imunitar al insectelor, capabil să asigure coexistenţa acestor organisme vii în condiţii nefavorabile ale mediului.

Cuvinte-cheie: imunodeficienţe, entomologic, imunomodulator, Lepidoptera, antiinflamator, hepatoprotector

Summary. New immunocorective medicines of entomologic origin

Human body’s immune imbalance remains an issue of our days. Numerous studies have been devoted to immunomodulatory preparations that try to resolve a whole string of immunodeficiency.The department of pharmacology and clinical pharmacology with the The Laboratory of Immunology and Immunochemistry of The Institute of Phthisiopneumology “Chiril Draganiuc” studied new entomological drugs, obtained from insects Lepidoptera at the different stages of development. Taking into acount their lipoprotein composition, entomological preparations can be considered drugs with some important immunostimulatory potential. Another argument on the possible immunomodulatory activity is insect immune system, able to ensure the coexistence of these living organisms in adverse environmental conditions.

Key words: immunodeficiencies, entomological, immunomodulator, Lepidoptera, anti-inflammatory, hepatoprotective

Резюме. Новые иммунокорректирующие препараты энтомологического происхождения

Иммунный дисбаланс человеческого организма остается проблема наших дней. Многочисленные исследования были посвящены лечению иммуномодулирующими препаратами, чтобы попытаться решить главную проблему иммунодефицита. Кафедра фармакологии и клинической фармакологии совместно с иммунологической лабораторией Института фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк» изучили новые препараты энтомологического происхождения, полученные из насекомых Лепидоптера на разных стадиях развития. Учитывая их липопротеиновый состав, энтомологические препараты могут быть рассмотрены как вещества с потенциально важным иммуностимулирующим эффектом. Еще один аргумент в отношении возможного иммуномодулирующего эффекта веществ получаемых из насекомых это то, что их иммунная система способна обеспечить сосуществование этих живых организмов в неблагоприятных условиях окружающей среды.

Ключевые слова: иммунодефициты, энтомологические, Лепидоптера, иммуномодулятор, противовоспалительное, гепатопротекторное

Explorarea corectă a resurselor naturale este o victorie a omului pe parcursul evoluţiei. Dar, totuşi, până în prezent insectele au rămas neatinse cu toate că se cunoştea încă din vechi timpuri rolul lor în vindecarea numeroaselor boli. Nu este clar, de ce aceste vietăţi au rămas neatinse, dar indiscutabil este faptul că ele reprezintă o sursă de medicamente noi pentru viitor.

Deoarece insectele îşi schimbă atât componenţa aminoacidică, cât şi aspectul exterior în perioada de metamorfoză, savanţii au început să studieze şi proprietăţile benefice ale acestor structuri obţinând rezultate uimitoare. Studiile anterioare, privind componenţa substanţelor entomologice obţinute la diferite etape de dezvoltare, au demonstrat posibilitatea acestora de a manifesta acţiuni imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antivirale etc [2]. Astfel, insectele sunt capabile să distingă celula microbiană cu ajutorul receptorilor celulare şi să sintetizeze peptide protectoare ca răspuns [3,4,5]. În perspectivă, urmează sa fie obţinuţi compuşi noi cu diferite proprietăţi farmacologice, de la om cerându-se, doar explorarea corectă a resurselor naturale [2].

E bine cunoscut faptul că diferite proteine fosfolipide şi lipoproteine exogene, ajungând în organism, pot declanşa un şir de modificări ale statutului imun ce pot influenţa evoluţia diferitor maladii şi stări patologice. În acest context, baza cercetărilor recente au relevat că produsele obţinute din insectele specia Lemantria manifestă un efect imunomodulator, hepatoprotector şi antiinflamator [1,3,4, 8].

În cadrul catedrei de farmacologie şi farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemiţanu” au fost elaborate şi studiate preparate entomologice, din insecte de ordinul Lepidoptera, familia Lemantria la diferite stadii de dezvoltare. Faptul că insectele pot produce materiale ce modulează mecanismele de bază pentru imunitatea omului şi a stat ca bază a sintezei unor noi preparate pe bază de insecte cu proprietăţi imunomodulatoare cum ar fi preparatele entomologice, obţinute prin tehnologie specială din ouăle (adenoprusin), pupele (imupurin), larvele (entoheptin) şi insectele mature din ordinul Lepidoptera şi reprezintă combinaţii de aminoacizi, care şi sunt responsabili de efectele preparatelor [1].

Studiile s-au efectuat în cadrul Programului de Stat „Elaborarea şi implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale”, în baza a două proiecte la proiectul „Produse entomologice cu acţiune hepatoprotectoare, imunomodu-

latoare şi antiinflamatoare" pentru anii 2007 – 2008 şi proiectul „Utilizarea imupurinului în profilaxia stărilor imunodeficitare dobândite" pentru anii 2009 – 2010 [5].

Scopul lucrării constă în cercetarea proprietăţilor farmacologice ale preparatelor entomologice.

Material şi metode

Studiul entomologic presupune capacitatea de a investiga insectele nu doar din punct de vedere taxonomic sau estetic, ci trebuie să aducă informaţii care să poată fi interpretate. Materialul entomologic a constituit ţesuturile de insecte Lepidoptere la diverse stadii de dezvoltare a lor (ouă, pupe, larve). Pentru determinarea acţiunii preparatelor s-a luat ca bază „Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией Р.У. Хабриева." din Rusia (Moscova, 2005). Conform acestor recomandări s-au determinat proprietăţile imunotrope, hepatotrope, antiinflamatoare ale preparatelor entomologice [7].

Studiul a fost efectuat la etapa preclinică şi clinică.

Rezultate şi discuţii

Cercetările efectuate ne-au relatat că preparatele entomologice au acţiune imunotropă considerabilă, acţionând şi asupra verigii celulare şi asupra celei umorale, fapt demonstrat în cercetările populaţiilor şi subpopulaţiilor limfocitare. Astfel, prin reacţia de formare a rozetelor efectuată *in vitro* pe sângele a 24 voluntari sănătoşi, s-a demonstrat că preparatele entomologice (imupurin, imuheptin şi adenoprosin) au stimulat numărul limfocitelor T/TFS, comparativ cu lotul-martor, indicele de modulare fiind mai mare de 1,2 (acţiune imunostimulatoare). În acelaşi timp s-a micşorat procentul limfocitelor T în grupul martor [5].

Procentul limfocitelor T sensibile la teofilină (T-supresori) a crescut veridic. În acest caz, indicele de modulare (IM) a constituit 1,66 ± 0,14, ceea ce ne denotă o acţiune imunostimulatoare a preparatelor. Procentul limfocitelor B la pacienţii examinaţi a crescut dublu, norma fiind de 5 -15%.

Imupurinul a contribuit la micşorarea limfocitelor B de la 31,9 ± 1,29% în proba martor până la 26,4 ± 1,73% în cea experimentală. În acest caz, IM a constituit 0,84 ± 0,05, ceea ce remarcă o acţiune modulatoare asupra limfocitelor B. În acelaşi timp, preparatele entomologice au manifestat o acţiune modulatoare asupra imunităţii umorale, remarcată prin reducerea nivelului majorat al limfocitelor B [5].

Cercetările experimentate *in vitro* au demonstrat că preparatele entomologice manifestă o acţiune imunomodulatoare asupra imunităţii celulare (majorarea T-helperilor, indicelui imunoreglator şi imunomodulator) şi umorale (diminuarea sau corecţia limfocitelor B).

Comparând datele obţinute prin două metode de cercetare (reacţia de formare a rozetelor şi metoda imunofluorescenţei cu anticorpi monoclonali), s-au obţinut date convingătoare referitor la acţiunea imunomodulatoare a preparatelor, cel mai puternic fiind imupurinul [5].

Studiul efectului antiinflamator a fost efectuat pe şoricei. Cercetările experimenale ne-au demonstrat că substanţele cercetate nu preîntâmpină inflamaţia, dar gradul ei de manifestare, îndeosebi după 24 ore şi 48 ore, este mai redus la şoriceii cărora li s-au administrat preparatele entomologice cu 3-5 zile înaintea inducerii inflamaţiei. Cianoza lăbuţelor şi durerea la acţiunea mecanică la animalele din loturile experimentale nu este atât de manifestă ca în cazul celui de control şi chiar a lotului căruia i s-a administrat diclofenac.

Involuţia inflamaţiei la şoriceii care au primit preparatele studiate are loc timp de 24-48 ore de la inducerea inflamaţiei şi nu cedează acţiunii antiinflamatorie a diclofenacului (unul dintre cei mai puternici antiinflamatori nesteroidieni) [6].

Analiza rezultatelor obţinute ne permite să concluzionăm că preparatele entomologice posedă o activitate antiinflamatorie comparabilă cu alte preparate antiinflamatoare clasice. Analiza comparativă între potenţialul antiinflamator al adenoprusinului, entoheptinului, imupurinului şi diclofenacului ne denotă că, entoheptinul posedă cea mai puternică activitate antiinflamatorie, realizând vindecarea completă în 48 de ore, după care urmează diclofenacul şi adenoprusinul (cu o diferenţă mică faţă de diclofenac). Imupurinul a manifestat cea mai slabă activitate [6].

A fost supus evaluării eficacitatea tratamentului complex cu preparate entomologice ale pacienţilor cu hepatită cronică virală C. În studiu s-au aflat 15 pacienţi cu hepatită cronică virală C (bărbaţi-8, femei-7) cu vârsta cuprinsă între 24 şi 60 de ani şi cu o durată a maladiei de 4-6 ani (4 ani – 5 pacienţi, 5 ani - 5 pacienţi, 6 ani - 5 pacienţi) [5].

După tratament s-a observat o micşorare a dimensiunilor ficatului şi splinei.

Activitatea AlAT a fost normală la 5 pacienţi şi mărită la 10 (până la 2,2 mmol/h/1). După 3 luni de tratament la pacienţii cu valori crescute s-a observat o diminuare a activităţii transaminazei. După tratament indicii probei cu timol la unii pacienţi s-au micşorat considerabil, dar nu s-au normalizat.

Înainte de tratament la toţi bolnavii aflaţi în studiu au fost depistate disfuncţii imune: deficienţa celulară T (12 pacienţi) şi dezechilibru al funcţiilor imu-

noreglatorii; leucopenie severă (2,2-2,3x10^9/l - la 5 bolnavi); limfocitoză uşoară (8 pacienţi); micşorarea numărului de limfocite TFR (la 9 bolnavi) şi celor TFS (la 8 pacienţi); creşterea concentraţiei IgG (la 6 bolnavi) şi a complexelor imune circulante (la 8 pacienţi) [5].

În urma tratamentului s-a constatat ameliorarea statusului imun la majoritatea bolnavilor, fie prin majorarea şi/sau micşorarea indicilor studiaţi.

Creşterea numărului de limfocite T totale a avut loc, îndeosebi, pe contul subpopulaţiei de celule teofilinrezistente şi mai puţin pe contul celor teofilinsensibile. Tratamentul a fost bine suportat. Reacţii adverse nu au fost constatate [5].

Concluzii:

In rezultatul testării preparatelor entomologice s-a constatat:

1. Preparatele entomologice (imupurin, imuheptin, adenoprosin) posedă anumite proprietăţi imunomodulatoare, manifestate prin normalizarea indicilor imunităţii celulare şi umorale (normalizarea numărului de limfocite totale şi a indicelui de imunoreglare, normalizarea limfocitelor TFS şi TFR şi a subpopulaţiilor limfocitare.

2. Preparatele entomologice posedă o activitate antiinflamatorie comparabilă cu alte preparate antiinflamatoare clasice.

3. Preparatele studiate au contribuit esenţial la reducerea în volum a ficatului cu normalizarea activităţii transaminazelor şi probei cu timol, precum şi corecţia indicilor statusului imun la pacienţii cu afecţiuni hepatice;

4. Inofensivitatea şi eficacitatea preparatelor contribuie la optimizarea tratamentului farmacoterapeutic al stărilor patologice imunodeficitare şi maladiilor oportune.

Bibliografie

1. Andrieş L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală,* Chişinău, Editura „Ştiinţa", 1992, p.3.

2. Ciuhrii, M. *Actualităţi în patologia infecţioasă şi parazitară.* Conferinţa a VI-a a Infecţioniştilor din Rep. Moldova, 5-6 octombrie 2006.

3. Ghicavîi V., Bacinschi N., Ciuhrii M. et al. *Revista farmaceutică a Moldovei*, 2006, ediţie specială, p. 26-34.

4. Ghicavîi V., Pogonea I., Bacinschi N. *Les medicaments modulateurs de l'immunitte – une nouvelle strategie dans la therapeutique*. Archives of the Balkan Medical Union. The official journal of the Balkan Medical Union. The XXX-th Balcan Medical Week. Chisinau, 2008, p. 337-340.

5. Ghicavîi V., Pogonea I., Bacinschi N. et al. *Optimizarea tratamentului complex al unor deficienţe.* Chişinău, 2011. 31 p.

6. Oţel E., Tutunaru I., Gherman C., Eşanu A., Pogonea I., Bacinschi N. *Acţiunea antiinflamatoare a preparatelor entomologice.* În Analele ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu", ediţia IX-a, vol. 1. Chişinău. 2008, p. 207- 210.

7. Хабриева Р. У. *„Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией"*, Rusia, Moscova, 2005.

8. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. *Современные представления об иммуномодуляторах.* Практический врач, 1999, № 2-3, с. 63-69.

STUDIUL ACȚIUNII ANTIOXIDANTE A UNOR PLANTE MEDICINALE DIN COLECȚIA CȘCPM USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU" PRIN UTILIZAREA TESTULUI DPPH

Maria Cojocaru-Toma[1] – dr. în șt. farm., conf. univ., Anatolie Nistreanu[1] – dr. în șt. farm., prof. univ., Nicolae Ciobanu[1] – dr. în șt. farm., conf. univ., Gianina Crișan[2] – dr. în șt. farm., prof. univ., Ilioara Oniga[2] – dr. în șt. farm., prof. univ., Daniela Benedec[2] – dr. în șt. farm., conf. univ., Daniela Hanganu[2] – dr. în șt. farm., conf. univ., Mircea Tămaș[2] – dr. în șt. biol. prof. univ., Ion Ungureanu[3] – dr. în șt. biol., conf. univ.,

[1]Facultatea de Farmacie, IP USMF „Nicolae Testemițanu",

[2]Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, România,

[3]Centrul Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale, IP USMF „Nicolae Testemițanu"

e-mail: maria.cojocaru@usmf.md, tel. 373 069283288

Rezumat.

Interesul în antioxidanţi naturali, în special, cei proveniţi din plante medicinale, a crescut în ultimii ani, inclusiv prin multiple studii şi publicaţii. Scopul acestei lucrări constă în confirmarea acțiunii antioxidante, cu utilizarea metodei spectrofotometrice prin testul 1,1,-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), pentru unele produse vegetale*: Argimoniae herba, Cichorii*

herba, Potentillae herba, Symphyti radix, colectate din colecţia Centrului Ştiinţific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemiţanu”. Rezultatele experimentale obţinute denotă că părţile aeriene de turiţă manifestă cea mai înaltă activitate antioxidantă, urmată de sclipeţi, cicoare şi tătăneasă: *Agrimonia eupatoria* L. (IC 50 = 45.557 µg/ml) > *Potentilla erecta* L. Rausch. (60.647 µg/ml) > *Cichorium intybus* L. (IC 50 = 173.08 µg/ml) > *Symphytum officinale* L. (205,56 µg/ml).

Cuvinte-cheie: plante medicinale, produse vegetale, acţiune antioxidantă, testul DPPH

Summary: Study of antioxidant action of medicinal plants of the collection SCCMP SUMPh „Nicolae Testemiţanu” using the DPPH test

The increasing interest in natural antioxidants particularly those extracted from medicinal plants has grown in the last few years due to several studies and publications. The aim of this research is the confirmation of antioxidant action, released through spectophotometry (test 1,1,-2-picryhydrazyl (DPPH) for some herbal products*: Agrimoniae herba, Cichorii herba, Potentillae herba, Symphyti radix*. The products are gathered from Scientific Cultivation Center of Medicinal Plants SUMPh „Nicolae Testemiţanu”. The obtained experimental data show that agrimony manifests the highest antioxidant activity followed by potentilla, chicory and comfrey: *Agrimonia eupatoria* L. (IC 50 = 45.557 µg/ml) > *Potentilla erecta* L. Rausch. (60.647 µg/ml) > *Cichorium intybus* L. (IC 50 = 173.08 µg/ml) > *Symphytum officinale* L. (205,56 µg/ml).

Key words: medicinal plants, herbal products, antioxidant action, DPPH test

Резюме: Изучение антиоксидантного действия лекарственных растений из коллекции НЦКЛР ГУМФ «Николае Тестемицану» с помощью теста DPPH

Растущий интерес природных антиохидантов, особенно получаемых из лекартвенных растений, увеличился в последние годы, в том числе в многочисленных исследованиях и публикациях. Цель данной работы является подтверждение антиоксидантного действия, при использовании спектрофотометрического метода через теста 1-дифенил-2-пикрилхидразил (DPPH) для некоторых лекрастенных видов сырья: *Agrimoniae herba, Cichorii herba, Potentillae herba, Symphyti radix*, собранных с коллекции Научного Центра Культивирования Лекарственных Растений ГУМФ „Николае Тестемицану”. Полученные экспериментальные данные показывают что надземные части репешка имеют самую высокую антиоксидантную активность, за которым следует лапчатка, цикорий и окопник: *Agrimonia eupatoria* L. (IC 50 = 45.557 µg/ml) > *Potentilla erecta* L. Rausch. (60.647 µg/ml) > *Cichorium intybus* L. (IC 50 = 173.08 µg/ml) > *Symphytum officinale* L. (205,56 µg/ml).

Ключевые слова: лекарственные растения, лекарственное растительное сырье, антиоксидантное действие, тест DPPH

Introducere. Una din tendinţele actuale de dezvoltare a industriei farmaceutice este obţinerea şi utilizarea antioxidanţilor extraşi din plante medicinale, cu conţinut de diverse principii active, cum ar fi: polifenolii, substanţele tanante, flavonoidele, vitaminele. Procesele de oxidare pot produce radicali liberi, care în concentraţii fiziologice sunt indispensabili funcţionării normale a celulelor, dar în exces, pot afecta structura şi activitatea normală a celulelor. La rândul lui, organismul uman produce substanţe antioxidante, cu capacitate de a le neutraliza, acţionând ca agenţi reducători, împotriva radicalilor liberi.

Material şi metode. În calitate de sursă de antioxidanţi naturali au fost cercetate plante medicinale din Centrul Ştiinţific de Cultivare a Plantelor Medicinale a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”. Plantele medicinale au fost evaluate în baza studiilor şi publicaţiilor ştiinţifice din domeniu, după indicii sistematici, clasa de principii active, cât şi caracterizarea principiilor active responsabile de acţiunea antioxidantă. Activitatea antioxidantă în produsele vegetale s-a efectuat prin metoda spectrofotometrică, cu testul 1,1,-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), metodă bazată pe diminuarea absorbanţei radicalului în prezenta antioxidanţilor DPPH [2,10].

Rezultate şi discuţii. Antioxidanţii reprezintă molecula care în comparaţie cu materialul oxidabil este prezent într-o concentraţie scăzută, ce încetineşte sau opreşte complet oxidarea acestuia. După structura lor chimică, sunt compuşi macromoleculari: fermenţi: superoxid dismutaza, catalaza; unele proteine capabile să fixeze ionii unor metale, sau compuşi cu masa moleculară joasă, cu un mecanism principal de apărare al organismului împotriva oxidării. Antioxidanţii acţionează prin cedarea şi completarea ultimului strat electronic al radicalului liber, care nefiind deficitar în electroni, îşi pierde capacitatea nocivă de acţiune. Ei formează bariere succesive de protecţie, în dependenţă de tipul de acţiune asupra radicalilor, care micşorează intensitatea oxidării radicalice. Este de dorit ca nivelul şi acţiunea radicalilor liberi să fie sub capacitatea de acţiune a antioxidanţilor. Atunci când acţiunea radicalilor liberi o depăşeşte pe cea a antioxidanţilor, în caz de stres oxidativ, au loc fenomene de uzură şi îmbătrânire celulară precoce, feno-

mene ce pot produce modificări structurale soldate cu destabilizarea morfologiei celulelor şi instalarea unor afecţiuni degenerative. Rezistenţa efectului antioxidanţilor poate fi caracterizat prin timpul de inducţie, cu cât este mai eficient antioxidantul, cu atât este mai lungă perioada de inducţie şi cu atât mai târziu apare oxidarea moleculei [5, 8].

Este cunoscut faptul, că multe plante medicinale se caracterizează prin valoare biologică sporită, datorită conţinutului de antioxidanţi, printre care putem menţiona unele produse vegetale bogate în polifenoli: flavonoide, substanţe tanante şi vitamine, din colecţia CŞCPM a USMF ,,Nicolae Testemiţanu".

Cicoare - ***Cichorium intybus L.;*** *Cichorii herba et radix;* fam. Asteraceae. Remarcăm, că florile şi rădăcinile plantei conţin cicorină, arginină, acid cicoric şi principii amare. Pe lângă inulină, rădăcina conţine şi zaharuri, substanţe tanante, uleiuri volatile, pectine, răşine. Întreaga plantă conţine un latex, al cărui constituient major este inulina. Planta serveşte şi ca sursă de vitamine: A, C, E, K, P, PP. Flavonoidele constituie cca 3%: luteol, cvercetol, riboflavină. În părţi aeriene domină: cicorina, insulina, arginina, colina, se întâlnesc de asemenea şi microelemente: Fe, P, Ca. În rădăcini predomină substanţele triterpenice amare, fructoza, taninuri şi uleiul volatil. În rădăcina proaspătă conţinutul de inulină constituie cca 11% -23%.

Cicoarea este o plantă recunoscută pentru efectele sale curative, încă din antichitate. Principiile active stimulează digestia, detoxifică organismul, scade colesterolul şi glicemia. Acţiunea anorexigenă a preparatelor obţinute din rădăcini de cicoare este superioară extractelor obţinute din părţile aeriene ale plantei. Prin faptul că sunt anorexigene şi laxative, rădăcinile de cicoare, sub formă de decoct sunt indicate în obezitate. Preparatele din cicoare se recomandă în cazul afecţiunilor digestive: gastrite, hepatite, colesictite, spasme hepatobiliare, constipaţii, helmintiaze, hemoroizi, ateroscleroză, diabet. De asemenea, cicoarea se dovedeşte eficientă în perioada de convalescenţă, poate fi administrată sub formă de infuzie, sirop, decoct, comprimate [5, 11].

Sclipeţi - ***Potentilla erecta*** **L Rausch.;** *Potentillae herba et radix;* fam. Rosaceae. Rizomii şi rădăcinile de sclipeţi conţin polifenoli: taninuri condensate 30%, acid galic, flavonoide (camferol), heterozida tormentilina, flabafene, saponozide triterpenice, mucilagii şi substanţe minerale. În părţile aeriene au fost identificate vitamina C şi K.

Sclipeţii manifestă proprietăţi astringente, antiinflamatoare, hemostatice, antimicrobiene şi cicatrizante, prin conţinutul de taninuri. În Moldova s-a confirmat acţiunea hepatoprotectoare a decoctului din sclipeţi în hepatite cornice, ciroze hepatice complicate cu ascite. Deasemenea, specia se foloseşte împotriva ulcerelor varicoase, eczemelor, diareiei, enterocolitelor şi în combustii. Este un antibiotic natural, contribuind la eliminarea microbilor şi diminuarea proceselor inflamatorii. Poate fi administrată sub formă de decoct, infuzie, unguent [6, 9, 11].

Tătăneasă - ***Symphytum officinale L.;*** *Symphyti radix;* fam. Boraginaceae. În rădăcini de tătăneasă au fost identificaţi alcaloizi pirolizidinici (simfitină, simfitocinoglosină), flavonoide, vitamine A, C, ulei volatil, mucilagii, taninuri, heterozide şi săruri minerale: Ca, K. Produsul vegetal este valoros prin conţinutul de alantoină.

Planta este cunoscută din antichitate, utilizată de Dioscorides prin propietăţile sale regeneratoare. Manifestă proprietăţi hepatoprotectoare, antitumorale, cicatrizante, antiinflamatoare, imunomodulatoare. Multe preparate de uz extern produse în ultimul deceniu sunt pe baza de tătăneasă. În Republica Moldova a fost confirmată acţiunea hepatoprotectoare atât a extractului dens din rădăcini de tătăneasă, cât şi a alantoinei, principiului activ, în hepatită acută şi cronică, indusă cu tetraclorură de carbon, la animale de laborator [4, 6,11].

Turiţă - ***Agrimonia eupatoria L****.; Agrimoniae eupatoriae herba;* fam. Rosaceae. În părţile aeriene de turiţă au fost identificate substanţe tanante, uleiuri volatile, vitamina K, acizi organici şi flavonoide, dintre care quercetrina, kampferolul, luteolina şi apigenina.

Turiţa este cunoscută de pe vremea vechilor egipteni, posedă efect puternic curativ în boli hepatice, gastrointestinale, afectiuni ale căilor biliare, prin conţinutul de taninuri şi flavonoide. Menţionăm că turiţa este un bun regenerator, administrată sub formă de infuzie şi decoct. Poate fi utilizată în patologiile hepatice şi în combinaţie cu alte plante medicinale, cum ar fi drăgaica şi vinariţa [1,9,11].

Produsele vegetale pentru plantele menţionate au fost recoltate din colecţia CŞCPM USMF ,,Nicolae Testemiţanu", în dependenţă de natura produsului vegetal şi recomandările din farmacopee. Părţile aeriene: *Cichorii herba, Potentillae herba şi Agrimoniae eupatoriae herba* s-au recoltat de la începutul înfloririi, pe întreaga perioadă de înflorire. Părţile subterane: *Symphyti radix*, s-au recoltat toamna târziu. Rădăcinile săpate, spălate rapid în jet de apă, tăiate în bucăţi mici şi uscate la temperatura de până la 40ºC, sau păstrat în ambalaje de hârtie, cu inscripţionările respective.

Acţiunea antioxidantă a plantelor medicinale este bazată pe reducerea ionului feric sau cupric, neutralizarea radicalului de oxigen, a peroxidului de hidrogen sau a radicalului liber 1,1,-difenil-2-picrilhidrazil

(DPPH). Metodă utilizată pentru cuantificarea antioxidanţilor în sisteme bilogice complexe [1, 5].

Determinarea activităţii antioxidante prin metoda DPPH în produse vegetale.

1,1,-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) este o metodă spectrofotometrică, larg utilizată pentru a testa abilitatea compuşilor de a îndepărta radicalii liberi sau capacitatea lor de a dona hidrogen. Metoda spectrometrică se bazează pe diminuarea absorbanţei radicalului în prezenţa antioxidanţilor 1,1,-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH), caracterizat ca un radical stabil, datorită delocalizării electronului neîmperechiat, ce determină apariţia culorii violet şi formarea unei benzi de absorbţie cu maximum la 517 nm. Astfel, reactivul DPPH este utilizat ca sursă radicalică în evaluarea activităţii antioxidante, redus de la violet la o culoare galben pal, în prezenţa antioxidantului [1, 3, 7, 10].

Metoda de lucru. Diferite cantităţi de extracte etanolice (10%) din produsele vegetale: *Argimoniae herba, Cichorii herba, Potentillae herba, Symphyti radix,* diluate de 500 de ori: 0.5, 1.0 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0 ml au fost aduse la 4.0 ml cu metanol, la care se adaugă 4 ml soluţie DPPH, cu concentraţia (0.1 gL^{-1}) dizolvat în metanol. După 30 minute de incubare la 40°C în baia de apă, a fost înregistrată absorbanţa la lungimea de undă 517 nm. Soluţia metanolică de Trolox (0,25 g/L) a fost folosită ca antioxidant de referinţă, în intervalul de concentraţii de 5-25 µg/ml pentru Trolox. În continuare au fost diluate cu metanol până la un volum de 4 ml şi apoi tratate cu reactiv DPPH (4 ml). Au fost determinate absorbanţele în aceleaşi condiţii ca pentru extractele vegetale, folosind ca martor, metanolul. IC 50 pentru Trolox = 12 micrograme/ml. Toate spectrele de absorbţie au fost înregistrate cu ajutorul unui spectrofotometru UV-VIS Jasco V530. Procentul de inhibiţie, I%, s-a calculat, folosind formula:

$I\ (\%) = [(A_{control} - A_{probă}) / (A_{control})] \times 100$, în care

$A_{control}$ - absorbanţa radicalului DPPH· + etanol (soluţia care conţine toţi reactivii, cu excepţia probei;

$A_{probă}$ - absorbanţa radicalului DPPH· + proba / referinţă.

Concentraţia de inhibare efectivă a probelor necesară pentru neutralizarea radicalul DPPH cu 50% -IC_{50} a fost obţinută prin intermediul regresiei liniare. Au fost calculate valorile IC_{50} pentru toate probele de analizat şi pentru soluţiile standard. Abscisa reprezintă cantitatea de produs vegetal (µg/ml) sau substanţă standard, iar ordonata procentul de inhibitie I%, cu construirea curbelor cinetice ale interacţiunii extractelor cercetate, utilizând soluţia radicalului liber DPPH şi calculând procentul de inhibiţie. Activitatea antioxidantă în produse vegetale, cu testul DPPH, denotă faptul că cu cât IC 50 este mai mic, cu atât acţiunea antioxidantă este mai mare, explicat prin faptul că potenţialele reducătoare ale inhibitorilor sunt invers proporţionale cu puterea de donare a electronilor. Rezultatele obţinute confirmă că părţile aeriene de turiţă manifestă cea mai înaltă activitate antioxidantă, urmată de sclipeţi, cicoare şi tătăneasă. Datele se prezentă în figurile 1-5.

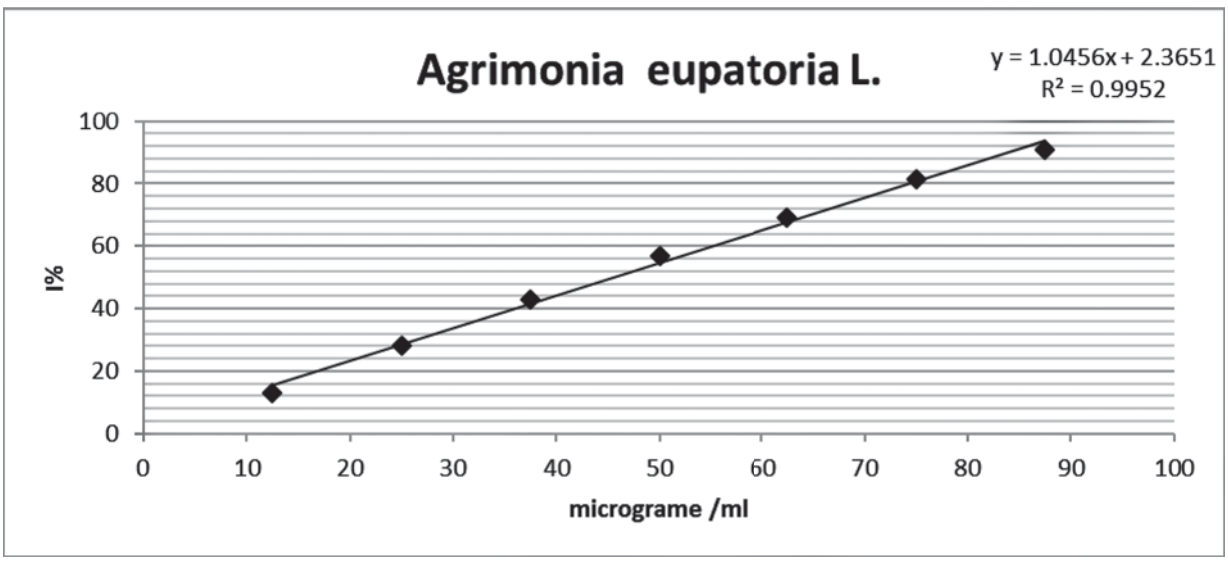


Figura 1. *Acţiunea antioxidantă pentru Agrimonia eupatoria L.*

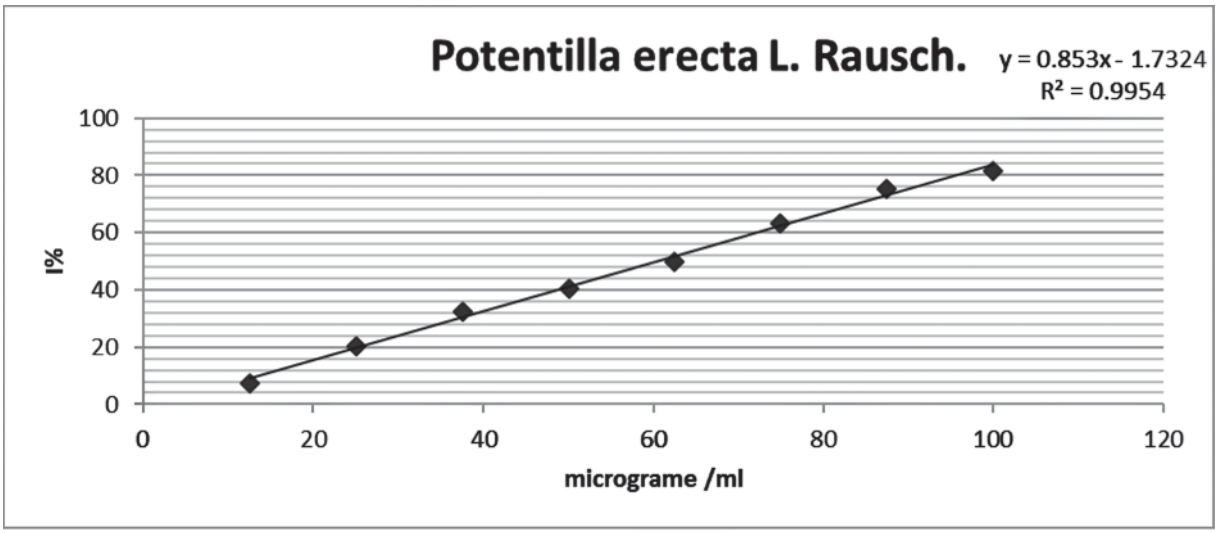


Figura 2. *Acțiunea antioxidantă pentru Potentilla erecta L.*

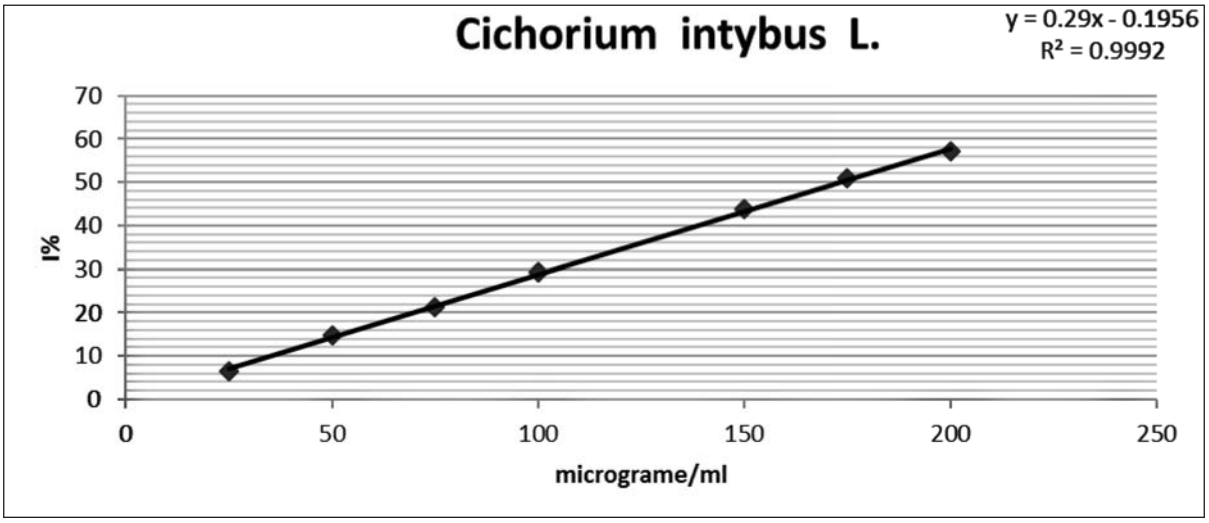


Figura 3. *Acțiunea antioxidantă pentru Cichorium intybus L.*

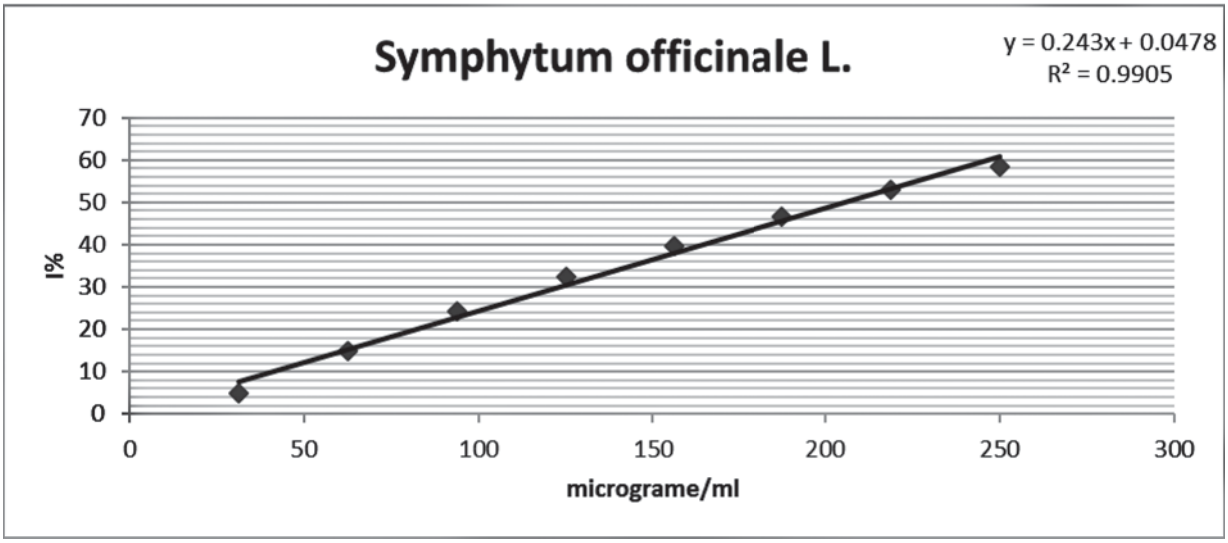


Figura 4. *Acțiunea antioxidantă pentru Symphytum officinale L.*

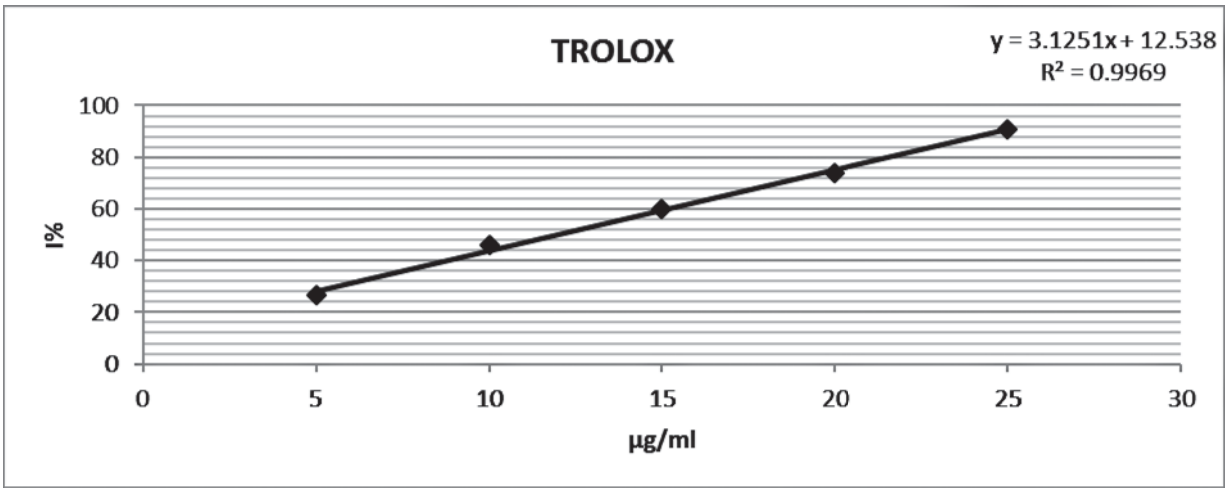


Figura 5. *Acțiunea antioxidantă pentru Ttrolox*

Concluzii:

1. Rezultatele studiului au pus în evidență acțiunea antioxidantă a unor plante medicinale din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu”, în baza unui spectru larg de principii active: polifenoli, substanțe tanante, flavonoide și vitamine.

2. Acrivitatea antioxidantă în produse vegetale, confirmată experimental prin metoda spectrofotometrică cu testul DPPH, denotă faptul că cu cât IC 50 este mai mic, cu atât acțiunea antioxidantă este mai mare.

3. Rezultatele obținute confirmă că părțile aeriene de turiță manifestă cea mai înaltă activitate antioxidantă, urmată de sclipeți, cicoare și tătăneasă: *Agrimonia eupatoria* L. (IC 50 = 45.557 µg/ml) > *Potentilla erecta* L. Rausch (60.647 µg/ml) > *Cichorium intybus* L. (IC 50 = 173.08 µg/ml) > *Symphytum officinale* L. (205,56 µg/ml).

Mulțumiri! Acest studiu a fost realizat în perioada de stagiere la Facultatea de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România.

Bibliografie

1. Amarowicz R., Pegg B., Barl B. et al. - *Antioxidant activity of extracts of phenolic compounds from selected plant species,* Biologicaly Active Phytochemicals in Food, 2003, 16, p. 124-128.

2. Arnao M., Canoa A., Alcolea A. *Estimation of free radical quenching activity of leaf pigment extracts.* Phytochem Anal., 12, 2001, p.138-143.

3. Brand-Williams W., Cuvelier M., Berset C. *Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. Lebensmittel-Wissen schaft und Technologie.* Food Science and Technology, 28, 1995, p. 25-30.

4. Cojocaru-Toma M., Matcovschi C., Nistreanu A. *Efectul hepatoprotector al alantoinei, prncipiul activ al speciei Symphytum officinale L. Probleme actuale în medicina modernă în pragul mileniului nou.* Chișinău, 2000, p.191-192.

5. Miliauskas G., Venskutonis P., Vanbeek T. *Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts.* Food Chem., 85, 2004. P. 231-237.

6. Nistreanu A. *Farmacognozie.* Chișinău, Tipografia Centrală, 2000, p. 354-356; 576.

7. Oniga I., Hanganu D., Benedec D., Toiu A. *Analiza produselor naturale medicinale, ed. III-a.* Editura Medicală Universitară. Iuliu Hațieganu. Cluj-Napoca. 2014, p. 138-39.

8. Sies H. Oxidative stress. *Oxidants and antioxidants,* Ed. Academic Press, San Diego, 1992, p. 75-79.

9. Vennat B., Bos M., Pourrat A., Bastide P. et al. *Procyanidins from tormentil fractionation and study of the anti-radical activity towards superoxide anion.* Biol Pharm Bull, 1994, 21, p. 1613-1615.

10. Vlase L., Mocan A., Hanganu D., Benedec D., Gheldiu A, Crisan G. *Comparative study of polyphenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of four Galium sp.* Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. Vol. 9, n3, 2014, p. 1085-1094.

11. William Ch. *Trease and Evans Pharmacognosy.* WB Saunders Company Ltd., London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo, 1989, p. 403-404; 474; 477.

DETERMINAREA TOXICITĂŢII CRONICE A UNUI NOU COMPUS MEDICAMENTOS COMBINAT

Sergiu Parii[1] – dr. în şt. med., conf. cercet., Vladimir Valica[1] – dr. hab. în şt. farm., prof. univ., Valentin Gudumac[2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Viorel Nacu[3] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Vladimir Carauş[4] – farmacist-diriginte, Eugeniu Nicolai[1] – cercet. şt., Alina Ungureanu[1] – cercet. şt., Valeriana Pântea[2] – cercet. şt., Adrian Cociug[3] – cercet. şt., Mariana Jian[3] – cercet. şt.

[1] Centrul Ştiinţific al Medicamentului (CŞM), [2]Laboratorul Biochimie, [3] Laboratorul Inginerie tisulară şi culturi celulare al IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, [4]SC „CSK Grup Plus” SRL

e-mail: sergiu.parii@usmf.md, tel. 0 696 16999

Rezumat

În cadrul studiului desfăşurat a fost determinată toxicitatea cronică pentru compusul medicamentos combinat ce conţine glicină, lecitină şi dihidroquercetină (CAF-01). Rezultatul investigaţiilor efectuate, conform recomandărilor internaţionale ICH M3(R2), care a inclus analiza parametrilor fiziologici (masă, comportament), hematologici, biochimici şi morfologici, indică nivele reduse de toxicitate. Datele obţinute în urma cercetării pot servi ca premiză pentru continuarea experienţelor preclinice şi iniţierea studiilor clinice de stabilire a eficacităţii şi inofensivităţii produsului CAF-01.

Cuvinte-cheie: toxicitatea acută, glicină, dihidroquercitină, compus medicamentos combinat

Summary. Determination of chronic toxicity of new combined drug

In the conducted study was determined to combine chronic toxicity of the drug compound which contains glycine, lecithin and dihidroquercetin (CAF-01). The results of investigations, according to international recommendations ICH M3 (R2), which included analysis of physiological (mass, behavior), hematological, biochemical and morphological parameters, indicate low levels of toxicity. Data from this research can serve as a premise for further preclinical experiments and initialization of clinical trials for establishing the efficacy and safety of CAF-01.

Key words: acute toxicity, glycine, dihidroquercitin, combined drug compound

Резюме. Определение хронической токсичности нового комбинированного лекарственного средства

В проведенном исследовании, была определена хроническая токсичность комбинированного лекарственного средства содержащего глицин, лецитин и дигидрокверцетин (CAF-01). Результаты проведенных исследований, в соответствии с международными рекомендациями ICH M3 (R2), которые включают анализ физиологических (масса, поведение), гематологических, биохимических и морфологических параметров, указывают на низкий уровень токсичности. Данные этого исследования могут служить в качестве предпосылки для дальнейших доклинических экспериментов и инициации клинических исследований для определения эффективности и безопасности препарата CAF-01.

Ключевые слова: острая токсичность, глицин, дигидрокверцетин, комбинированное лекарственное средство

Introducere. Preparatele medicamentoase combinate presupun asocierea într-un singur preparat a doi sau mai mulţi agenţi cu acţiune terapeutică diferită, acţionând asupra mai multor mecanisme ce intervin în declanşarea stării patologice. Aminoacidul **glicina** (metabolit natural) este un neuromediator de tip inhibitor şi reglator al proceselor metabolice în sistemul nervos central. Acest aminoacid reduce tensiunea psihoemoţională, creşte capacitatea de muncă intelectuală, manifestă acţiune neuroprotectoare, antistres, sedativă, ameliorează metabolismul cerebral, normalizează somnul, reduce acţiunea toxică a alcoolului, nu provoacă dependenţă [1]. **Dihidroquercitina** este un flavonoid derivat din tulpina copacilor *Larix sibirica Ledeb. si Larix Larix dahurica*. Dihidroquercitina posedă următoarele acţiuni: antioxidantă, capilaroprotectoare, regeneratoare, detoxifiantă şi antiinflamatoare [2]. În cadrul CŞM al IP USMF „Nicolae Testemiţanu” în colaborare cu SC ”CSK Grup Plus” (Chişinău, reprezentant oficial al companiei „Standart”) a fost elaborat un produs medicamentoas combinat **(denumirea de lucru: CAF-01).** La baza compusului propus pentru studiu se află cercetările şi elaborările efectuate în cadrul produselor companiei SRL „Standart”, Federaţia Rusă [3,4,5]. Compoziţia CAF-01 la 100 ml: glicină -1000 mg, lecitină –

1000 mg, dihidroquercetină – 130 mg, apă purificată – q.s. Forma de prezentare – suspensie în flacoane. Eventualele indicaţii: detoxifierea şi imunocorecţia în sindroame toxice de diferită etiologie, inclusiv toxicitatea medicamentoasă (chimioterapia). Anterior a fost determinată toxicitatea acută a CAF-01 conform recomandărilor *TG 423 Acute Toxic Class Method (OECD),* s-a menţionat toxicitate redusă fiind clasificată: CAF-01 clasa de toxicitate 5 şi DL50/LD50 estimat >5000 mg/kg *(practic netoxice)* [8].

Obiectivul. Determinarea toxicităţii cronice a compusului medicamentos combinat ce conţine glicină, lecitină şi dihidroquercetină (CAF-01).

Material şi metode. Concentraţiile farmaceutice cu dozele respective de 100 mg/kg şi 1000 mg/kg a CAF-01 au fost pregătite în cadrul Laboratorului Analiză, standardizare şi controlul medicamentelor al CŞM. Preparatul a fost diluat în volume constante cu soluţie fiziologică de 0,9% în funcţie de doza substanţelor şi cantitatea de lichid maximal admisibilă pentru administrare. Dozele au fost selectate conform recomandărilor metodice [3, 7, 9] şi datelor obţinute la determinarea toxicităţii acute. Toxicitatea cronică a fost determinată în cadrul Laboratorului Evaluare preclinică şi clinică a medicamentelor al CŞM pe 24 şobolani femele linia *Vistar* cu masa corporală între 210-240 g repartizaţi în 3 loturi a câte 8 animale, fiecare în celule separate. Substanţa cercetată CAF-01 s-a administrat în 2 doze (100 şi 1000 mg/kg) timp de 30 zile intern în terci alimentar. *Lotul de control a primit doar terci alimentar.* Animalele au fost supravegheate până la ingerarea completă a alimentelor. În ajun de prelevarea probelor de sânge de la şobolani au fost retrase recipientele cu mâncare. A doua zi la ora 9.00-10.00 a fost colectată proba de sânge după incizia mucoasei cavităţii bucale. La fiecare 7 zile animalele din toate loturile se cântăreau. Zilnic se urmărea comportamentul lor, culoarea pielii şi învelişul pilos. La începutul experimentului, prin incizia pielii în regiunea inferioară a mandibulei, s-a colectat sânge pentru examinare. Iniţial şi peste 30 zile s-a preluat frotiu pentru examinarea formulei leucocitare. Şobolanii au fost eutanaziaţi peste 30 zile respectând cerinţele etice. Sângele s-a colectat pentru analize biochimice (determinarea proteinei totale, albuminei, creatininei, ureei, glucozei, colesterolului, ASAT, ALAT, fosfatazei alcaline), iar animalele au fost disecate şi s-a efectuat studiul macroscopic al organelor interne. Inima, pulmonii, ficatul, splina şi rinichii au fost separate, cântărite şi folosite ulterior pentru studiul microscopic.

Cercetările hematologice şi biochimice au fost efectuate în cadrul Laboratorului Biochimie, iar cele morfologice şi histologice în Laboratorul Inginerie tisulară şi culturi celulare din cadrul Laboratorului Central al IP USMF „Nicolae Testemiţanu".

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul MS Excel şi Student T-test cu stabilirea semnificaţiei diferenţelor dintre loturile comparate, $P<0,05$ fiind considerat semnificativ. Investigaţiile preclinice au fost aprobate de Comitetul de Etică al Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemiţanu", nr. 1 din 23.09.2014.

Rezultatele studiului farmacologic

Influenţa asupra supravieţuirii şi masei corporale. Pe parcursul studiului nu s-au constatat decese, modificări în comportamentul şi activitatea motorie spontană a animalelor din grupul intact şi cele experimentale. Şobolanii erau în mişcare activă, întrebuinţau hrană şi apă. Starea mucoaselor şi învelişului cutanat era în normă, fără schimbări patologice. Culoarea urinei era galbenă deschisă. Blana animalelor avea un aspect îngrijit, lucios, fără focare de alopecie, dinţii păstraţi. Mucoasele vizibile erau palide, lucioase, netede. Glandele mamare ale femelelor la palpare fără induraţii şi fără eliminări. Organele genitale masculine normal exprimate. Deformări sau edeme a extremităţilor nu s-au remarcat.

Trebuie menţionat faptul, că în timpul desfăşurării experimentului nu s-a observat pierirea animalelor de laborator, ceea ce indică cumularea redusă a preparatului cercetat şi tendinţa de dezvoltare a dependenţei în dozele cercetate.

Rezultatele studierii dinamicii masei corporale a şobolanilor privind influenţa substanţei medicamentoase suspensie CAF-01 administrată timp de 30 zile sunt expuse în tabelele 1-2.

REZULTATELE INVESTIGAŢIILOR HEMATOLOGICE

Tabelul 1

Influenţa administrării CAF-01 şobolanilor albi asupra dinamicii masei corporale

Nr.	Grup. de studiu	masa 1 zi	masa 30 zi
1.	*Control*	226,9 ± 10,13 (100%)	235,6 ± 10,63 (100%)
2.	*susp. 1000 mg/kg CAF-01*	232,5 ± 7,50* (118,9%)	231,9 ± 6,88* (112,7%)
3.	*susp. 100 mg/kg CAF-01*	230 ± 8,24* (116,8%)	223,1 ± 8,01 (108,5%)

Tabelul 2

Influența CAF-01asupra indicilor de masă a organelor (raportul masa organului/masa corpului)

Nr.	Grup. de studiu	cord	ficat	pulmoni	rinichi	splina
1.	*Control*	1,36 ±0,09 (100%)	8,67±0,38 (100%)	2,12±0,09 (100%)	1,07±0,06 (100%)	0,92±0,06 (100%)
2.	*susp.1000 mg/kg CAF-01*	0,99 ±0,06* (72,8%)	7,06±0,48* (81,4%)	1,78±0,09* (84%)	0,83±0,01** (77,6%)	0,72±0,03** (78,3%)
3.	*susp. 100 mg/kg CAF-01*	1,06 ±0,03*# (77,9%)	8,87±0,27 (102,3%)	1,82±0,13 (85,9%)	0,99±0,01 (92,5%)	0,70±0,04** (76,1%)

Analiza datelor obţinute evidenţiază, că masa animalelor a crescut neînsemnat, uniform pe întreaga perioadă a studiului, precum în grupul de control aşa şi în grupurile care au primit doza de 100 mg/kg. În grupurile care au primit doza de 1000 mg/kg practic nu s-a constatat adăugare în masa corporală. Oricare altă diferenţiere, ce ţine de nivelul de dozare nu s-a remarcat. Însă nu în toate grupurile creşterea ponderală era veridică faţă de masa iniţială.

După decapitare şi prepararea organelor, s-a efectuat cântărirea lor, cu stabilirea următoarelor rezultate: în grupul CAF-01 100 mg/kg în comparaţie cu grupul de control după 30 zile s-a constatat o micşorare a masei rinichilor şi a splinei ($p<0,01$). În grupul CAF-01 1000 mg/kg în comparaţie cu grupul de control după 30 zile s-a constatat o micşorare a masei rinichilor, splinei ($p<0,01$) şi cordului ($p<0,05$).

Referitor la indicele raportului masa ficatului/masa corpului, putem constata tendința de creştere a indicelui respectiv în loturile experimentale, îndeosebi la cele cu doza de 1000 mg/kg şi mai puţin la cele cu doza de 100 mg/kg, dar aceste devieri s-au dovedit a fi fără relevanță statistică (tab. 2). Deci, produsul medicamentos testat posedă o acțiune slabă de majorarea masei ficatului.

Rezultatele investigațiilor hematologice

Rezultatele investigaţiilor hematologice sunt prezentate în tabelele 3 și 4. După cum se vede din datele prezentate, administrarea produsului medicamentos testat nu conduce la careva modificări ale indicilor eritrocitari. Numărul de eritrocite, hemoglobină (Hb), hematocrit (HCT), nu se modifică. Analiza rezultatelor obţinute demonstrează, că numărul de leucocite scade autentic faţă de valorile martorului la administrarea suspensiei CAF-01 1000 mg/kg şi 100 mg/kg (tab. 3).

În loturile de animale, supuse acţiunii suspensiei CAF-01 în ambele doze s-a înregistrat o limfopenie evidentă, manifestată prin micşorarea veridică a numărului absolut de limfocite. Influența substanţelor medicamentoase - suspensie CAF-01 asupra formulei leucocitare la șobolanii albi este prezentată în tabelul 4. Cercetările efectuate indică la o diminuare veridică a conținutului procentual de neutrofile segmentate și creșterea procentului relativ de limfocite la adminis-

Tabelul 3

Influența CAF-01 asupra indicilor sângelui periferic

Nr.	Grup. de studiu	Eritrocite $*10^{12}$	Hemoglobina g/L	Hematocritul l/L	Leucocite $*10^9$	Limfocite $*10^9$
1.	*Control*	8,18±0,36 (100%)	171,6±10,68 (100%)	0,47±0,02 (100%)	9,25±0,19 (100%)	4,60±0,12 (100%)
2.	susp. 1000 mg/kg CAF-01	8,28±0,52 (101%)	176,5±10,87 (103%)	0,49±0,03 (104%)	6,73±0,41*** (73%)	3,61±0,25 ** (78%)
3.	susp. 100 mg/kg CAF-01	8,28±0,16 (101,2%)	164,3±3,41 (96%)	0,49±0,01 (103%)	5,70±0,27*** (62%)	3,81±0,16 ** (83%)

Tabelul 4

Influența CAF-01 asupra formulei leucocitare

Grup. de studiu	Neseg	Segmen	Eozin	Bazof	Limfocit	Monocit
Control	3,63±0,46 (100%)	37,4±2,11 (100%)	4,71±0,61 (100%)	1,00±0,00 (100%)	47,3±1,75 (100%)	7,38±1,07 (100%)
Susp. 1000 mg/kg CAF-01	4,00±0,72 (110%)	31,4±1,71 (84%)	0,00±0,00 (0%)	0,00±0,00 (0%)***	57,5±1,78 (122%)**	7,63±0,78 (103%)
Susp. 100 mg/kg CAF-01	4,63±0,75 (127%)	33,4±2,76 (89%)	3,17±0,70 (67%)	0,00±0,00 (0%)	51,6±2,61 (109%)	7,75±0,84 (105%)

trarea suspensiei CAF-01, mai ales, a dozelor mari de preparat faţă de valorile martorului.

Făcând bilanţul celor expuse mai sus, putem conchide, că substanţa cercetată poate provoca o leucopenie şi limfopenie dozo-dependentă (mai evident la dozele 1000 mg/kg) cu o diminuare neesenţială a procentului formelor segmentate şi o creştere a procentului relativ de limfocite în comparaţie cu animalele din lotul intact după o lună de administrare.

Rezultatele investigaţiilor biochimice

În tabelele 5-11 sunt prezentate datele despre acţiunea CAF-01 asupra indicilor biochimici de bază ai sângelui şobolanilor albi la studierea toxicităţii subacute. În loturile experimentale şi cele de referinţă s-au determinat un şir de parametri ce caracterizează metabolismul glucidic, proteic şi lipidic, funcţiile ficatului, precum şi indicii de bază ai stresului oxidativ şi sistemului de protecţie antioxidantă. La administrarea preparatelor medicamentoase în toate dozele cercetate modificări relevante ale indicilor metabolismului proteic şi azotic în grupele animalelor luate în experienţă în raport cu martorul nu au fost înregistrate (tab. 5 și 6).

Influenţa preparatului medicamentos CAF-01 asupra stării funcționale a ficatului a fost evaluată prin studierea activităţii transaminazelor ALAT, ASAT şi fosfatazei alcaline (FA). Din datele prezentate în tabelul 7 și 8 reese, că suspensia CAF-01 în doza de

REZUTATELE INVESTIGAȚIILOR BIOCHIMICE

Tabelul 5

Influența administrării CAF-01 asupra indicilor metabolismului proteic și azotic

Grup. de studiu	Prot. tot., g/L	Albumina, g/L	Ureea, mM/L	Creatinina, µM/L
Control	64,1±0,76 (100%)	31,1±0,59 (100%)	4,67±0,26 (100%)	62±3,79 (100%)
susp. CAF-01 1000mg/kg	62,1±1,18 (97%)	33,9±0,69** (109%)	5,49±0,23** (118%)	64,2±3,28*** (104%)
susp. CAF-01 100mg/kg	63,3±1,33 (99%)	34,3±0,55*** (110%)	5,46±0,21*** (117%)	67,5±2,78*** (109%)

Tabelul 6

Influența CAF-01 asupra nivelului transaminazelor ALAT și ASAT și fosfatazei alcaline în serul sanguin

Grup. de studiu	ALAT, u/L	ASAT, u/L	Fosfataza alcalină, u/L
Control	22,1±0,68 (100%)	30,4±0,90 (100%)	206,5±11,24 (100%)
susp. CAF-01 1000mg/kg	15,8±0,61 (71%)	25±1,13** (82%)	208,5±11,41 (101%)
susp. CAF-01 100mg/kg	15,6±0,82 (70%)	25,6±1,63* (84%)	180,8±11,33 (88%)

Tabelul 7

Influența CAF-01 șobolanilor albi asupra principalilor indici ai metabolismului glucidic și lipidic

Grup. de studiu	Glucoza, mM/L	Colesterol, mM/L	Trigliceride, mM/L
Control	4,85±0,14 (100%)	4,71±0,07 (100%)	1,57±0,01 (100%)
susp. CAF-01 1000mg/kg	4,96±0,13 (102%)	4,92±0,07 (104%)	1,64±0,02** (104%)
susp. CAF-01 100mg/kg	4,95±0,10 (102%)	5,09±0,13* (108%)	1,59±0,01 (101%)

Tabelul 8

Influența administrării CAF-01 asupra principalilor indici ai metabolismului mineral

Grup. de studiu	Calciu, mM/L	Fosfor, mM/L	Grup. de studiu	Calciu, mM/L	Fosfor, mM/L
Control	2,41±0,03 (100%)	1,67±0,05 (100%)	gel contr. CAF-02	2,24±0,04 (100%)	1,88±0,12 (100%)
susp. CAF-01 1000mg/kg	2,23±0,08 (93%)	1,70±0,07 (102%)	gel CAF-02 1000mg/kg	2,47±0,04 (110%)	1,99±0,04 (106%)
susp. CAF-01 100mg/kg	2,29±0,03** (95%)	1,79±0,06 (107%)	gel CAF-02 100mg/kg	2,47±0,02 (110%)	1,99±0,05 (106%)

Tabelul 9

Influența administrării CAF-01 șobolanilor albi asupra principalilor indici ai stresului oxidativ

Grup. de studiu	AGEs, µg/ml	PPOA, µM/L	AIM, mM/L
Control	1435,8±23,76 (100%)	21,2±1,60 (100%)	0,54±0,01 (100%)
susp. CAF-01 1000mg/kg	1490,2±93,43 (104%)	24,2±1,70 (114%)	0,54±0,01 (100%)
susp. CAF-01 100mg/kg	1447,4±34,53 (101%)	29,9±3,41** (141%)	0,53±0,01 (98%)

AGEs - produşii finali de glicare avansată; PPOA - produşii proteici de oxidare avansată; AIM - albumina ischemic modificată

Tabelul 10

Influența administrării CAF-01 asupra principalilor indici ai sistemului antioxidant și asupra conținutului de SH-grupe ale proteinelor și albuminelor serice.

Grup. de studiu	AAT-ABTS mM/L	AAT-Cuprac nM/L	SH-grupe a prot. µM/g.Prot	SH-grupe albumine µM/g.album.
Control	3,58±0,07 (100%)	771,8±20,51 (100%)	7,59±0,56 (100%)	3,67±0,28 (100%)
susp. CAF-01 1000mg/kg	3,63±0,07 (101%)	418,5±46,30*** (54%)	8,37±0,70 (110%)	4,59±0,39 (125%)
susp. CAF-01 100mg/kg	3,65±0,08 (102%)	396,4±50,51*** (51%)	9,67±0,73* (127%)	5,33±0,48** (145%)

*NOTĂ: * - diferenţă statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 la CAF-01*

100 mg/kg şi 1000 mg/kg, determină micşorarea nesemnificativă a activităţii ALAT şi ASAT, iar funcţia FA nu se modifică. Deci, preparatul CAF-01 nu manifestă efecte hepatotoxice. CAF-01 la administrarea în dozele de 100 mg/kg şi 1000 mg/kg timp de 30 zile nu provoacă modificări cu semnificaţie statistică ale nivelului glicemiei, colesterolului total şi trigliceridelor serice. Această substanţă nu provoacă modificări esențiale ale concentrației de calciu și fosfor. De notat că, valorile medii ale acestui indice nu depășesc limita de sus al normei de referință pentru calciu care oscilează între 2,25 - 2,75 mmol/l. Astfel, administrarea în dozele cercetate timp de 30 zile nu provoacă tulburări ale metabolismului proteic, glucidic, lipidic, mineral şi funcţiilor ficatului.

Din datele expuse în tab.8 şi 9 rezultă că, administrarea CAF-01 şobolanilor albi timp de 30 zile nu influențează principalii indici ai stresului oxidativ – AGEs, PPOA și AIM. Excepție constituie PPOA care crește la administrarea în doza 100 mg/kg. Rezultatele investigațiilor expuse în tab.10 atestă că suspensia CAF-01 luată în studiu nu modifică AAT-ABTS, dar scade veridic AAT-Cuprac, ceea ce ar putea fi legată de reducerea rezervelor de antioxidanți (AO) hidrosolubili. Paralel se înregistrează creșterea statistic veridică a conținutului de SH-grupe ale proteinelor și albuminelor serice, mai pronunțată la administrarea suspensiei CAF-01 în doza 100 mg/kg, fapt ce potențează sistemul antioxidant prin reducerea deficitului de AO hidrosolubili. Astfel, administrarea CAF-01 în dozele cercetate timp de 30 zile nu manifestă acţiune toxică asupra metabolismului proteic, lipidic şi mineral, precum şi a funcţiilor ficatului organismului şobolanilor albi. Substanţele medicamentoase testate influențează pozitiv asupra echilibrului dintre sistemele pro-și antioxidante.

Rezultatele cercetării patomorfologice

Modificări patomorfologice vizuale ale creerului, inimii, trheei, bronhiilor, plămânilor, efofagului şi intestinelor, ficatului, pancreasului, splinei, rinichilor, vezicii urinare, ovarelor la animalele care au primit substanţa cercetată şi grupul de control nu au fost constatate. La examinarea cavităţii toracice şi abdominale exudat nu s-a depistat şi modificări în amplasarea organelor interne nu s-au observat. Foiţele parietală, viscerală a pleurei şi peritoneale sunt subţiri, lucioase şi netede.

Rezultatele cercetării histologice. Obiectele au fost fixate în formalină de 10% şi în parafină. Secţiunile organelor interne au fost colorate cu hematoxilină-eozină după Van Gison. La examinarea preparatelor histologice a organelor studiate a animalelor din grupul de control şi celor tratate cu produsele testate în doză de 100 mg/kg şi 1000 mg/kg – diferenţe nu s-au remarcat. Epiteliul traheii, bronhiilor mari – fără modificări, nucleele celulelor bine conturate. Alveolele lobilor plămânilor cu conţinut de aer. Nucleele epiteliului alveolar sunt clar delimitate, citoplasma

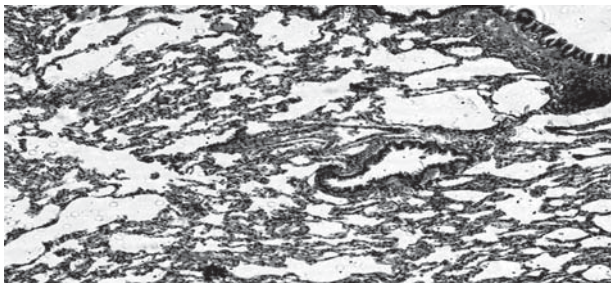


Fig. 1. *Şobolani 003-1000 mg/kg 14. pulmonii. a) sectoare cu emfizem cu dilatarea alveolelor, b) exfolierea epiteliului ciliar, d) congestie vasculară acută. H-Ex90.*

a) sectoare de emfizem cu dilatarea alveolelor, b) bronhiilor mari - fără modificări, nucleele celulelor bine conturate, epiteliul ciliar exfoliat, c) congestie venoasă acută, d) nucleele epiteliului alveolar sunt clar delimitate, citoplasma - oxifilă. Epiteliul bronhiilor intrapulmonare fără schimbări. Modificări inflamatorii acute în ţesutul pulmonar nu s-au depistat.

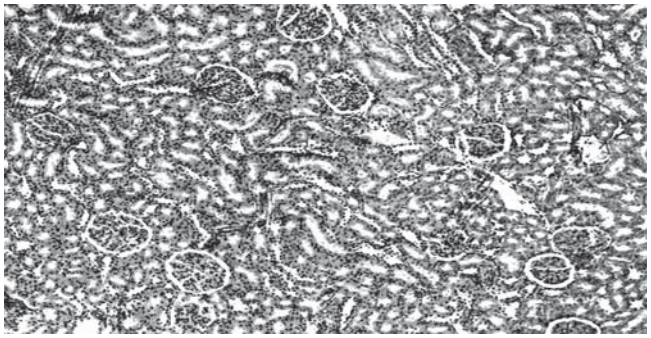


Fig. 2. *Şobolani 003-100 mg. Ficatul cu. a)tumiscenţa citoplasmei cu formare de granule în zonele perilobulare, b)dilatarea spaţiilor Disse, c)edem pericentrolobular. H-Ex90*

- oxifilă. Epiteliul bronhiilor intrapulmonare fără schimbări. Modificări inflamatorii acute în ţesutul pulmonar nu s-au depistat (fig. 1).

Structura trabeculară a ficatului în secţiune, obţinută din diferite obiecte a lobilor ficatului, modificări nu prezenta. Limitele hepatocitelor bine determinate, citoplasma granulară, slab oxifilă. Dereglări a proprietăţilor tinctoriale a citoplasmei nu s-au observat. Nucleele conţin nucleotide bine conturate şi cu suficientă cromatină. Membrana nucleară este subţire. Sinusoidele hepatice - pline cu sânge (fig. 2). Capilarele glomerulare şi a ţesutului interstiţial al rinichilor congestionate, citoplasma epiteliului tubilor proximali a rinichilor oxifilă, limitele celulelor se disting bine, nucleele nefroepiteliului sunt deschise şi clare. Elementele limforeticulare ale splinei - cu nuclee clar delimitate, distrugere sau atrofie de foliculi nu este. În pulpa roşie a splinei se observă focare de hematopoeză cu megacariocite unice.

Astfel, conform rezultatelor studiului histologic administrarea zilnică a preparatului testat în doza de 100 şi 1000 mg/kg timp de 30 zile şi a grupurilor de control la şobolani de ambele sexe nu cauzează iritaţii, inflamarea sau distrugerea ţesuturilor şi nu este însoţită de dezvoltarea modificărilor degenerative, distructive, modificări de focare sclerotice în celulele parenchimatoase şi stroma organelor interne.

Concluzii:

1. Conform studiului efectuat, am determinat, că preparatul CAF-01 suspensie este practic netoxic şi nu posedă proprietăţi cumulative. Administrarea îndelungată a produsului medicamentos elaborat nu duce la dezvoltarea proceselor toxice în organismul animalelor.

2. Rezultatele toxicităţii cronice ne permit să recomandăm produsul cercetat pentru continuarea studiilor preclinice farmacologice preclinice de determinare a eficacităţii şi inofensivităţii, precum şi planificarea ulterioară a strategiei studiului clinic.

Bibliografie

1. Смирнов, Л.Д. *Модуляция иммунного ответа антиоксидантами.* Химико-фармацевтический журнал. Москва, 1989, № 7. стр. 773-784.
2. Loke W.M., Proudfoot J.M., Stewart S., McKinley A.J., Needs P.W., Kroon P.A., Hodgson J.M., Croft K.D. *Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity*. Biochem. Pharmacol. 2008, 75(5):1045-1053.
3. Хабриев Р.У. и соавт. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* Москва, 2005, 827 стр.
4. C. Matcovschi, V. Procopişin, B. Parii. *Ghid farmacoterapeutic.* Chişinău, 2006, 1157 pag.
5. А. А. Уминский, Б. Х. Хавстеен, Б. Ф. Баканева. *Биохимия флавоноидов и их значение в медицине.* Монография. Пущино, 2007, 250 стр.
6. S.Parii, V.Valica, V.Caraus, A.Ungureanu, E.Nicolai, A.Cojocaru. *Evaluarea toxicităţii acute a unor noi compuşi medicamentoşi combinaţi.* În: Revista Farmaceutică a Moldovei, Chişinău, 2015, nr. 1-2, p. 35-38.
7. Committee of experts of dangerous goods and on the globally harmonized system of classification and labeling of chemicals of United Nations *Sub-Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods* (Twenty-first session, 1-10 July 2002, 8 p.
8. Oecd guideline for testing of chemicals. *Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method* 17th December 2001, 11 p.
9. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева и соавт. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях.* Москва. 2010, 358 стр.

INFLUENŢA POLIZAHARIDELOR SULFATATE DIN *SPIRULINA PLATENSIS* ASUPRA PROFILULUI CITOKINIC SANGUIN ÎN NORMĂ ŞI ASTMUL BRONŞIC ASOCIAT

Olga Mihalciuc[1,2] – doctorand, cercet. şt., Larisa Procopişin[2] – dr. în şt. med., conf. cercet., Valeriu Rudic[3] – dr. hab., prof. univ., acad.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Laboratorul Biochimie,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,
[3]Institutul de Microbiologie şi Biotehnologie AŞM
e-mail: olga.mihalciuc@usmf.md, tel. 079672727

Rezumat
S-a studiat influenţa polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) asupra profilului citokinic sanguin la testarea *in vitro* la persoane sănătoase şi în astmul bronşic (AB) de severitate diferită. PSS ameliorează balanţa citokinică sanguină în AB, ceea ce se manifestă prin: a) reducerea secreţiei şi eliberării mediatorilor inflamaţiei - IL-6, TNF-α şi TGF-β1 la pacienţii cu AB formele uşoare, moderate şi severe; b) mărjorarea semnificativă a nivelului citokinei antiinflamatorii IL-10 în AB formele uşoare şi severe, fapt ce demonstrează acţiunea benefică al acestui remediu în AB. La persoane sănătoase PSS determină reducerea pronunţată a valorilor TNF-α şi a IL-6.
Cuvinte-cheie: astm bronşic, polizaharide sulfatate, profil citokinic sanguin

Summary. Effect of *Spirulina platensis* sulfated polysaccharides on blood cytokine profile in healthy subjects and associated asthma
The influence of *Spirulina platensis* sulfated polysaccharides (SPS) on the blood cytokine profile *in vitro* testing in healthy individuals and asthma of varying severity was studied. The SPS improves blood cytokine balance in asthma, which is manifested by: a) the repression of the secretion and release of inflammatory mediators - IL-6, TNF-α and TGF-β1 in patients with mild, moderated and severe forms of asthma; b) the significantly increasing of the level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in mild and severe forms of asthma, which demonstrates the beneficial action of this remedy in asthma. In healthy individuals SPS significantly decrease the level of TNF-α and IL-6 values.
Key words: asthma, sulfated polysaccharides, blood cytokine profile

Резюме. Влияние сульфатированных полисахаридов из *Spirulina platensis* на цитокиновый профиль крови в норме и при бронхиальной астме
Было изучено влияние сульфатированных полисахаридов из спирулины (СПС) на цитокиновый профиль крови *in vitro* у здоровых людей и в бронхиальной астме (БА) различной степени тяжести. СПС улучшает цитокиновый баланс в крови при БА, что проявляется: а) снижением секреции и высвобождением медиаторов воспаления – интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и трансформирующего фактора роста-бета 1 (ТФР-β1) у больных с легкой, средней и тяжелой формами БА; б) значительное увеличение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в легкой и тяжелой формах БА, что свидетельствует благотворном действие этого препарата в БА. СПС у здоровых людей способствует значительному уменьшению уровня ФНО-α и ИЛ-6.
Ключевые слова: бронхиальная астма, сульфатированные полисахариды, цитокиновый профиль крови

Introducere. Identificarea, studiul şi testarea remediilor noi de corecţie a dezechilibrului imun în afecţiunile sistemului respirator, în special, astmul bronşic (AB) prezintă un interes deosebit datorită creşterii incidenţei acestei patologii şi severităţii procesului patologic cu dizabilitarea persoanelor apte de muncă. Ameliorarea rezultatelor curative pentru bolnavii cu AB poate fi atinsă prin elaborarea unor noi măsuri de corecţie imunologică bazată pe informaţiile complexe privind implicarea diferitor verigi patogenice la nivel molecular în evoluţia maladiei şi apariţia complicaţiilor. Realizările actuale privind conştientizarea evenimentelor inflamatorii şi imune implicate în cascada de citokine pot contribui la elaborarea unor noi ţinte pentru dezvoltarea şi implementarea de noi terapii biologice. Achiziţiile moderne în cunoaşterea patobiochimiei astmului atopic sugerează că medicaţia anticitokinică poate fi utilă pentru tratamentul acestei boli complexe şi eterogene ale căilor respiratorii. Pe de altă parte, tratamentele anti-Th2 citokinice pot avea şi efecte negative, având în vedere rolul fiziologic al unor citokine în supravegherea imunologică contra infecţiilor şi cancerului [3]. Acest fapt pune în evidenţă necesitatea elaborării şi implementării medi-

camentelor eficiente şi inofensive noi în baza materiei prime locale şi corespunde direcţiilor prioritare de dezvoltare a ştiinţei autohtone [4, 11].

Un interes deosebit în acest aspect prezintă polizaharidele sulfatate obţinute din cianobacteria *Spirulina platensis* la Institutul de Microbiologie şi Biotehnologie al AŞM, care după cum s-a dovedit, posedă multiple acţiuni sanogene asupra organismului [12]. Însă, până în prezent în literatura accesibilă nu am întâlnit studii detaliate privind influenţa polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) asupra nivelului citokinelor sanguine în AB la testarea *in vitro*.

Scopul studiului constă în evaluarea particularităţilor şi semnificaţiei modificărilor nivelului de citokine sub influenţa PSS în sângele persoanelor sănătoase şi la pacienţii cu AB de graviditate diferită la testarea *in vitro*.

Material şi metode. Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie (IF) „Chiril Draganiuc" şi în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemiţanu" în cadrul proiectului instituţional de cercetări fundamentale 11.817.09.07F „Identificarea mecanismelor biochimice ale acţiunii compuşilor biologic activi autohtoni şi argumentarea folosirii lor în profilaxia şi tratamentul unor boli hepatice, renale, osteopatii şi imunodeficite" finanţat de AŞM. Remediul autohton - PSS a fost oferit de către profesorul universitar, academicianul Valeriu Rudic. Studiile fundamentale de cercetare a remediului menţionat s-a efectuat *in vitro* pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane în standardizarea biologică a experienţelor, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemiţanu" (Aviz favorabil din 19.06.2011). Materialul studiului a fost colectat de la 40 persoane cu vârsta cuprinsă între 20 şi 74 ani (vârsta medie 47 ani), inclusiv 30 pacienţi aflaţi la evidenţă în IMSP IF „Chiril Draganiuc", secţia Ftiziopneumonologie, diagnosticaţi cu AB asociat, persistent uşor, moderat sau sever, faza de acutizare şi 10 persoane condiţionat sănătoase, care n-au prezentat simptome ale astmului bronşic niciodată în viaţă.

Persoanele incluse în studiu au fost divizate în următoarele loturi: Lotul I – 10 persoane condiţionat sănătoase (martorul); lotul II– 10 pacienţi cu AB asociat persistent forma uşoară; lotul III– 10 pacienţi cu AB asociat persistent forma moderată; lotul IV– 10 pacienţi cu AB asociat persistent forma severă.

Particularităţile tratamentului premergător colectării materialului biologic (timp de 1 săptămână) în funcţie de severitatea astmului:

Lotul I (Martorul): nu au administrat preparate medicamentoase.

Lotul II (AB persistent uşor): au efectuat terapie antiinflamatorie cu glucocorticosteroizi inhalatori (CSi) în doze mici (50-125 mcg) şi bronholitică la necesitate (Salbutamol). Lotul III (AB persistent moderat): toţi pacienţii au administrat CSi în doze medii (125-250 mcg) în calitate de terapie antiinflamatorie suplimentată cu bronholitice (Salbutamol sau Salmoterol). Lotul IV (AB persistent sever): toţi pacienţii au primit Csi în doze mari (250-500mcg), cu bronholitice (Salmoterol) şi corticosteroizi sistemici (Dexametazon, Prednizolon) timp de 4-5 zile.

Sângele de la persoanele incluse în studiu a fost recoltat dimineaţa *a jeun*, prin puncţia venei cubitale, în cantitate de 2ml. În condiţii sterile, sângele a fost introdus într-un flacon ce conţinea 8ml mediu nutritiv Eagle modificat după Dulbecco (DMEM), heparină (2,5un/ml), gentamicină (100µg/ml) şi L-glutamină (0,6mg/ml). Pentru studiul influenţei PSS asupra nivelului citokinic, s-a pipetat câte 1,0ml din acest amestec în 3 eprubete sterile. În prima eprubetă [1] pentru stabilirea nivelului iniţial al indicilor studiaţi s-a turnat ser fiziologic 0,9% – 0,1ml. În celelalte două eprubete s-a adăugat remediul testat, diluat în 0,1ml ser fiziologic în două doze diferite: 2) PSS 50µg/ml; 3) PSS 100µg/ml. După incubare la 37°C timp de 24h, eprubetele au fost centrifugate la 2000 tur/min, timp de 5min. Supernatantul obţinut a fost transferat în eprubete Eppendorf curate şi folosit ulterior pentru investigaţii. Determinarea citokinelor interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) şi factorul de transformare a creşterii beta (TGFβ) a fost efectuată cu ajutorul kiturilor de analize mini-ELISA sandwich ale firmei PeproTech Company (SUA), conform instrucţiunilor anexate. Pentru aprecierea diferenţei semnificative dintre indicii studiaţi ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric „*U* Mann-Whitney" şi pragul de semnificaţie $p<0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate şi discuţii. Rezultatele de evaluare a influenţei PSS în doze diferite (50µg/ml şi 100µg/ml) asupra profilului citokinic al sângelui periferic la testarea *in vitro* în condiţii fiziologice şi AB de graviditate diferită sunt reflectate în tabelele 1-4. Din datele prezentate în tabelul 1 reiese că concentraţia citokinei proinflamatorii IL-6 la persoanele practic sănătoase în supernatantul sanguin constituie 662,9±70,3pg/ml. Sub influenţa PSS în ambele doze (50 şi 100µg/ml) scade brusc secreţia citokinei IL-6 de către celulele mononucleare ale sângelui integral la persoanele sănătoase (reducere cu 45%-52%).

În AB persistent uşor nivelul iniţial al IL-6 (până la tratarea sângelui cu PSS) s-a diminuat cu 36% ($p<0,01$), la pacienţii cu AB persistent moderat nivelul IL-6 (până la tratarea sângelui cu PSS) depăşea cu

51% (p<0,01) indicele martorului, iar la bolnavii cu AB persistent grav nivelul iniţial practic nu se deosebea de cel înregistrat la persoanele sănătoase.

Aplicarea PSS condiţionează supresia pronunţată a secreţiei IL-6 de către celulele mononucleare ale sângelui periferic ale pacienţilor cu AB. În AB forma uşoară PSS în ambele doze induce scăderea veridică a nivelului IL-6 cu 51-52% faţă de nivelul atestat la persoanele sănătoase. Totodată, aceste valori erau cu 24-25% mai joase faţă de nivelul iniţial (până la tratarea cu PSS), dar aceste modificări erau fără relevanţă statistică. În AB persistent moderat şi grav PSS în ambele doze reduce pregnant statistic secreţia de IL-6 cu 48%-61% (p<0,001) comparativ cu indicii lotului martor.

Totodată, în AB persistent moderat şi grav sub influenţa PSS are loc suprimarea marcată a secreţiei IL-6 cu 71%-74% (p<0,001), şi respectiv, cu 48%-60% (p<0,01) faţă de nivelul iniţial. Aceste valori erau în medie de 2 ori mai joase, comparativ cu nivelul persoanelor practic sănătoase netratate cu PSS. Diminuarea evidentă a conţinutului de IL-6 în AB persistent moderat şi grav sub influenţa medicaţiei cu PSS în ambele doze denotă eficienţa acestui remediu în reducerea inflamaţiei în bolile alergice.

Rezultatele evaluării influenţei PSS asupra citokinei proinflamatorii - TNF-α în condiţii fiziologice şi la pacienţii cu AB sunt expuse în tabelul 2. Datele obţinute denotă că la persoanele practic sănătoase utilizarea PSS în ambele doze induce scăderea concludentă a conţinutului de TNF-α cu 61%-68%. Remarcăm că, nivelul iniţial al TNF-α în AB persistent uşor şi grav a fost cu 50% mai redus faşă de valorile martorului.

În AB persistent uşor PSS în ambele doze manifestă proprietatea de a menţine la valori scăzute secreţia de TNF-α de către celulele nucleate ale sângelui periferic, care erau inferioare în raport cu martorul. În acelaş timp, la pacienţii cu AB persistent moderat utilizarea PSS în ambele doze conduce la suprimarea secreţiei TNF-α cu 42%-47% faţă de nivelul iniţial. Nivelul de TNF-α în AB persistent grav sub influenţa PSS 100 μg/ml scade de 2 ori (p<0,05) în raport cu persoanele practic sănătoase. Bioremediul PSS în doza 50 μg/ml reduce şi mai mult cantitatea citokinei date, aceasta constituind 29% (p<0,001) din nivelul atestat în lotul martor.

Rezultatele obţinute demonstrează capacitatea PSS de a reduce semnificativ secreţia şi eliberarea citokinelor proinflamatorii IL-6 şi TNF-α în supernatantul sanguin la pacienţii cu AB de diferită gravitate şi la persoanele practic sănătoase, fapt ce corelează cu rezultatele altor studii. Astfel, într-un studiu recent, s-a demonstrat, că algele verzi-albastre reduc esen-

Tabelul 1

Influenţa PSS asupra nivelului IL-6 (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Martor	AB persistent uşor	% faţă de martor	AB persistent moderat	% faţă de martor	AB persistent sever	% faţă de martor
Iniţial	662,9±70,3 (100%)	426,5±33,1 (100%)	64% **	1003,1±76,4 (100%)	151% **	665,5±98,1 (100%)	100%
PSS 50μg/ml	319,1±36,4 (48%) ##	319,6±50,5 (75%)	48% ***	295,1±25,59 (29%) ###	45% ***	264,8±69,5 (40%) ##	40% ***
PSS 100μg/ml	362,7±22,9 (55%) #	324,9±57,4 (76%)	49% **	258,5±49,1 (26%) ###	39% ***	345,0±25,5 (52%) ##	52% ***

Notă: Nivel iniţial – până la tratarea eritrocitelor cu remediile studiate;
diferenţă statistic semnificativă faţă de lotul martor: *- p<0,05; **- p<0,01; *** - p<0,001;
diferenţă statistic semnificativă faţă de nivelul iniţial: #- p<0,05; # # - p<0,01; ### - p<0,001.

Tabelul 2

Influenţa PSS asupra nivelului TNF-α (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Martor	AB persistent uşor	% faţă de martor	AB persistent moderat	% faţă de martor	AB persistent sever	% faţă de martor
Iniţial	516,6±77,1 (100%)	272,5±15,3 (100%)	53% *	650,4±91,0 (100%)	126%	258,9±32,1 (100%)	50% *
PSS 50μg/ml	202,2±38,2 (39%) ##	318,8±4,9 (117%)	62% *	379,4±20,7 (58%) #	73%	151,3±39,3 (58%)	29% ***
PSS 100μg/ml	165,8±23,6 (32%) ###	352,6±13,7 (129%)	68%	343,7±46,1 (53%) #	67%	260,8±54,5 (101%)	50% *

Notă: vezi tab. 1

ţial expresia şi producţia de citokine pro-inflamatorii –TNF-α, IL-1β şi IL-6 prin inhibarea căii factorului nuclear de transcripţie kappa beta (NF-kB) în macrofagele şi splenocitele de şoarece, manifestând astfel efecte anti-inflamatorii pronunţate [7]. Într-un alt studiu, Eman et al., evidenţiază efectele benefice ale spirulinei care în modelul de artrită experimentală indusă la şobolan cu adjuvantul complet Freund revocă scăderea nivelului seric de TNF-α, IL-6, VEGF (factorul de creştere al endoteliului vascular), COX-2 (ciclooxigenaza 2) şi inhibă dezvoltarea leziunilor histopatologice [2].

TGF-β1 este un factor de creştere multifuncţional care modulează proliferarea celulară şi induce diferenţierea şi sinteza proteinelor matricei extracelulare, inclusiv colagen şi fibronectină, în multe tipuri de celule pulmonare [1]. Datele despre influenţa PSS asupra nivelului de TGF-β1 în supernatantul sanguin în condiţii fiziologice şi la pacienţii cu AB sunt relatate în tabelul 4. Conform datelor expuse, la pacienţii cu AB are loc creşterea marcată a mediatorului inflamaţiei TGF-β1 în supernatantul sanguin care depăşea de 2,3-2,5 nivelul martorului.

Aceste date se află în concordanţă cu studiile unor autori care au înregistrat creşterea nivelului TGF-β1 în fluidul de lavaj bronho-alveolar (BALF) la astmaticii atopici, comparativ cu subiecţii sănătoşi [10, 13]. Există date care relevă importanţa patogenetică a TGF-β, care, împreună cu IL-6, dirijează diferenţierea şi proliferarea celulelor T helper 17 (Th17), promovând astfel inflamaţia în bolile autoimune [6].

S-a constatat că PSS în doza 50 μg/ml practic nu modifică nivelul de TGF-β1 în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase (martorul), iar în doza 100 μg/ml creşte expresia acestei citokine cu 49% ($p<0,05$) faţă de valorile iniţiale. Totodată, în AB persistent uşor PSS în ambele doze reduce concludent expresia TGF-β1 cu 45-48%, dar aceste valori erau cu 26%-33% mai inalte faţă de martor. În AB persistent moderat PSS reduce expresia TGF-β1 cu 38-39% faţă de valorile iniţiale, dar valorile înregistrate depăşeau cu 41%-42% indicii martorului.

În AB persistent grav PSS în ambele doze posedă capacitatea de a diminua sugestiv statistic conţinutul de TGF-β1 cu 59%-62% ($p<0,05$) faţă de cel înregistrat până la tratarea sângelui cu acest remediu.

Astfel, rezultatele studiului efectuat atestă că, tratamentul AB cu PSS se soldează cu scăderea secreţiei TGF-β1 în toate grupele luate în studiu, fapt ce ar putea reduce inflamaţia şi fibrogeneza în AB, oferind o strategie nouă de tratament al acestei maladii. Datele noastre se află în concordanţă cu rezultatele unor cercetători care au înregistrat reducerea expresiei TGF-β1 în BALF şi plămâni în modelul experimental de astm alergic la şoarecii trataţi cu polizaharidele algei maritime Laminaria japonica comparativ cu grupul cu patologia netratată [8].

Unul din mecanismele posibile ale efectului supresiv exercitat de PSS asupra mediatorilor inflamaţiei în AB ar putea fi inhibarea NF-kB, probabil, datorită modificărilor epigenetice, exercitate de acest preparat. Un asemenea mecanism a fost descris în literatura de specialitate [7]. Pe de altă parte, PSS ar putea modula profilul Th în AB prin suprimarea diferenţierii celulelor Th2 mediate, ceea ce ar putea contribui la o abordare terapeutică eficientă al AB. Această supoziţie este susţinută de datele unor exploratori care au demonstrat că Spirulina poate modula profilul Th la pacienţii cu rinită alergică prin suprimarea diferenţierii celulelor Th2 mediate, parţial, prin reducerea semnificativă a nivelelor de IL-4 în celule mononucleare sanguine periferice umane [9].

Se ştie că, producţia de citokine anti-inflamatorii poate fi considerată ca un mecanism important pentru limitarea inflamaţiei şi restabilirea homeostaziei în diverse stări patologice. Interleukina-10 (IL-10) este o citokină pleiotropă cu funcţii imunoreglatoare importante, care inhibă producţia de citokine proinflamatorii, cum ar fi TNF-α, IL-6 şi IL-1β, manifestând proprietăţi anti-inflamatorii şi efecte supresive puternice în prevenirea bolilor autoimune [5, 14].

Tabelul 3

Influenţa PSS asupra nivelului TGF-β1 (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Martor	AB persistent uşor	% faţă de martor	AB persistent moderat	% faţă de martor	AB persistent sever	% faţă de martor
Iniţial	254,1±19,2 (100%)	615,5±99,8 (100%)	242% *	584,8±31,8 (100%)	230% ***	645,7±91,1 (100%)	254% *
PSS 50 μg/ml	279,0±21,9 (110%)	339,1±7,8 (55%)	133% ***	360,6±14,4 (62%) #	142% ***	262,6±49,5 (41%) #	103%
PSS 100 μg/ml	377,4±40,2 (149%) #	320,8±2,8 (52%)	126% **	358,5±9,9 (61%) #	141% ***	243,9±38,3 (38%) #	96%

Notă: vezi tab. 4

Tabelul 4

Influenţa PSS asupra nivelului IL-10 (pg/ml) în supernatantul sanguin la persoanele practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic (cercetări in vitro)

Grupele de studiu	Martor	AB persistent uşor	% faţă de martor	AB persistent moderat	% faţă de martor	AB persistent sever	% faţă de martor
Iniţial	115,8±18,2 (100%)	68,43±11,8 (100%)	59% *	148,2±24,5 (100%)	128%	81,42±7,9 (100%)	70%
PSS 50µg/ml	109,3±12,9 (94%)	153,4±24,6 (224%) #	132%	148,6±20,7 (100%)	128%	143,1±3,9 (176%) #	124%
PSS 100µg/ml	142,5±13, (123%)	163,8±27,1 (239%) #	141%	130,6±22,5 (88%)	113%	131,4±3,3 (161%) #	113%

Notă: vezi tab. 1

Rezultatele de evaluare a influenţei PSS asupra nivelului IL-10 în supernatantul sanguin în condiţii fiziologice şi la pacienţii cu AB sunt expuse în tabelul 3.

Utilizarea PSS nu a condus la careva modificări veridice ale concentraţiei IL-10 la persoanele sănătoase. În AB persistent uşor la etapa iniţială de cercetare se constată o diminuare statistic concludentă cu 41% a valorilor IL-10 în raport cu martorul, fapt ce indică la deficitul de sinteză şi secreţie al acestui mediator celular la aceşti pacienţi. Utilizarea PSS în ambele doze în AB persistent uşor nu numai că înlătură depresia IL-10, dar şi induce creşterea bruscă a secreţiei IL-10 care ajunge să depăşească cu 124%-139% nivelul iniţial al acestei citokine. În AB persistent grav PSS, de asemenea, induce creşterea statistic concludentă a conţinutului de IL-10 în supernatantul sanguin în raport cu nivelul iniţial. Astfel, PSS manifestă capacitatea de a intensifica cert expresia IL-10 în celulele nucleare sanguine la pacienţii cu AB, fapt ce indică la potenţialul anti-inflamator al acestui remediu şi confirmă perspectiva utilizării lui pentru medicaţia inflamaţiei şi imunoreglarea stărilor alergice.

Concluzii:

1. Polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) ameliorează balanţa citokinică sanguină în astmul bronşic (AB) de severitate diferită.

2. Tratamentul cu PSS determină supresia pronunţată a mediatorilor proinflamatori - IL-6, TNF-α şi TGF-β1 în AB formele uşoare, moderate şi severe. La persoanele practic sănătoase PSS inhibă semnificativ producerea IL-6 şi TNF-α.

3. PSS măjorează semnificativ producţia citokinei anti-inflamatorii IL-10 în AB persistent, formele uşoare şi severe, fapt ce demonstrează acţiunea benefică al acestui remediu în AB.

Bibliografie

1. Border W.A, Noble N. *Transforming growth factor-β in tissue fibrosis*. N.Engl.Med. 1994;331: 1286-1292.

2. Eman A. I., Bassant M., Barakat, Ranya Hassan. *Antioxidant and Angiostatic Effect of Spirulina platensis Suspension in Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Rats.* PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0121523 April 8, 2015.

3. Gallelli L., Busceti M. T., Vatrella A., Maselli R., Pelaia G. *Update on Anticytokine Treatment for Asthma.* Bio. Med.Reasearch International. 2013, Article ID 104315, 10 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2013/104315.

4. Ghicavîi V. *Noi direcţii de elaborare a medicamentelor autohtone*. Academos. 2013; 2(29):74-79.

5. Iyer S. S., Cheng G. *Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease*. Crit. Rev. Immunol. 2012, 32(1):23-63.

6. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V. K. *IL-17 and Th17 cell*. Annu Rev. Immunol. 2009; 27: 485-517.

7. Ku C. S., Pham T. X., Park Y. et al. *Edible blue-green algae reduce the production of pro-inflammatory cytokines by inhibiting NF-κB pathway in macrophages and splenocytes.* Biochim.Biophys. Acta. 2013, 30:2981–2988.

8. Lin R., Liu X., Meng Y., Xu M., Guo J. *Effects of Laminaria japonica polysaccharides on airway inflammation of lungs in an asthma mouse model*. Multidiscip.Respir.Med. 2015; 10(1):20.

9. Mao T. K., Van de Water J., Gershwin M. E. *Effects of a Spirulina-Based Dietary Supplement on Cytokine Production from Allergic Rhinitis Patients*. J. Med. Food. 2005, 8(1): 27-30.

10. Redington A. E., Madden J., Frew A. J. et al. *Transforming growth factor-β1 in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage fluid*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1977;156:642-647.

11. Rincon M. *Role of IL-6 in Asthma and Other Inflammatory Pulmonary Diseases*. Int. J. Biol. Sci. 2012, 8(9): 1281–1290.

12. Rudic V. *BioR – Studii biomedicale şi clinice*. Chişinău: Elena VI SRL, 2007, 376 p.

13. Tillie-Leblond I., Pugin J., Marquette C. H. et al. *Balance between proinflammatory cytokines and their inhibitors in bronchial lavage from patients with status asthmaticus.* Am J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159(2):487-94.

14. Williams L. M., Ricchetti G., Sarma U., Smallie T., Foxwell B. M. *Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation-a continuing puzzle.* Immunology 2004;113(3):281-92.

MODIFICĂRILE SISTEMULUI GLUTATIONIC ERITROCITAR ÎN NORMĂ ŞI ASTM BRONŞIC ASOCIAT SUB ACŢIUNEA UNOR COMPUŞI BIOLOGICI ACTIVI AUTOHTONI

Valeriana Pantea[1] – doctorand, Olga Tagadiuc[1] – dr. hab. în şt. med., conf. univ., Larisa Procopişin[2] – dr. în şt. med., conf. cercet., Lilia Andronache[1] – cercet. şt., Aurelian Gulea[3] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., acad., Valentin Gudumac[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[2]IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,
[3]IP Universitatea de Stat a Moldovei
e-mail: valeriana.pantea@usmf.md, tel. (37322) 205-136

Rezumat

S-a studiat influenţa compuşilor biologic activi (CBA) autohtoni - CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 asupra indicilor sistemului glutationic eritrocitar (GSH, GR, GPO, GST, G-6-PDH) *in vitro* în condiţii normale şi în astmul bronşic (AB) de severitate diferită. S-a stabilit că CBA autohtoni exercită efecte modulatoare relevante asupra pricipalelor enzime ale metabolismului GSH, preponderent stimulatoare, fapt ce ar putea fi apreciat ca un răspuns pozitiv ce poate proteja celulele de efectele toxice ale stresului oxidativ specific pentru AB. Indicii studiaţi pot fi folosiţi ca biomarcheri informativi pentru monitorizarea procesului patologic şi aprecierea eficienţei preparatelor noi la restabilirea biochimică şi funcţională a sistemelor de protecţie celulare în AB şi diverse leziuni pulmonare.

Cuvinte-cheie: compuşi biologic activi, astmu bronşic, glutation, enzime glutationice

Summary. The modification of erythrocyte glutathione system in normal conditions and asthma, and the influence of some local biologically active compounds

The influence of local biologically active compounds (CBA) - CMD-4, CMD-8, CMJ-33 and CMJ-23 on the indices of erythrocytes glutathione system (GSH, GR, GPO, GST, G-6-PDH) *in vitro* in normal conditions and asthma (AB) of varying severity was studied. It was established that the local CBA exercises relevant modulatory, mainly stimulants, effects on the key enzymes of the glutathionic metabolism, which could be appreciated as a positive response that can protect cells from the toxic effects of specifically for AB oxidative stress. The studied indices can be used as informative biomarkers for monitoring of the pathological process and for assessing of the effectiveness of new compounds for the biochemical and functional restoration of the cellular protection systems in various lung injury.

Key words: biologically active compounds, asthma, glutathione, glutathione enzymes

Резюме. Изменения глутатионовой системы эритроцитов в норме и бронхиальной астме под влиянием некоторых биологически активных соединений

Было изучено влияние биологически активных соединений (БАС) - CMD-4, CMD-8, CMJ-33 и CMJ-23 на показатели глутатионовой системы эритроцитов (восстановленный глютатион, глютатион редуктаза, глютатион пероксидаза, глютатион-S-трансфераза, глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа) *in vitro* в норме и при бронхиальной астме (БА) различной степени тяжести. Установлено, что отечественные БАС оказывают модулирующие в основном стимулирующие эффекты на ключевые ферменты метаболизма глутатиона, что можно считать как положительный сдвиг, направленный на защиту клеток от токсического воздействия оксидативного стресса, специфичного для БА. Изученные показатели могут быть использованы в качестве информативных биомаркеров для мониторинга патологического процесса и оценки эффективности новых препаратов для биохимического и функционального восстановления защитных клеточных систем при БА и других легочных заболеваниях.

Ключевые слова: биологически активные соединения, астма, глутатион, глутатионовые ферменты

Introducere. Astmul se caracterizează printr-un dezechilibru între sistemele de reducere şi oxidare (redox), ce favorizează crearea unui mediu prooxidativ [3]. S-a constatat că reprezentanţii esenţiali ai primei linii de protecţie antioxidantă – superoxiddismutaza şi catalaza au activitatea redusă în astm comparativ cu valorile depistate la persoanele sănătoase, cu nivel minim la pacienţii cu formele grave [2, 11]. Un rol important în protecţia antioxidantă îl deţine glutationul (GSH) şi enzimele glutationice. Glutationul este un antioxidant masiv exprimat în lichidul ce căptuşeşte epiteliul pulmonar şi în celulele căilor respiratorii, în care funcţionează ca reglator al ciclului celular şi substrat enzimatic [5]. Epiteliul alveolar

şi lichidul ce-l căptuşeşte conţine nu doar GSH, dar şi cantităţi importante de glutation peroxidază (GPO) şi γ-glutamil transferază (γ-GT) care se utilizează în reacţiile de neutralizare a peroxizilor GSH din celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Activitatea enzimelor glutationdependente este diminuată în astmul bronşic, ceea ce dezechilibrează raportul GSH/GSSG şi afectează capacitatea de protecţie antioxidantă a căilor respiratorii [3, 5, 6].

Identificarea, studiul şi testarea unor remedii noi de corecţie a dereglărilor sistemului glutationic în afecţiunile sistemului respirator, inclusiv, astmul bronşic prezintă un interes deosebit datorită creşterii incidenţei acestei patologii şi severităţii procesului patologic cu dizabilitarea persoanelor apte de muncă. Totodată, nu se cunosc în detaliu multe mecanisme de acţiune biochimică a unor compuşi biologic activi (CBA) autohtoni, în special, asupra nivelului GSH şi activităţii enzimelor metabolismului glutationic în normă şi la pacienţii cu astm bronşic.

Scopul studiului constă în elucidarea mecanismelor de acţiune a unor compuşi biologic activi autohtoni asupra indicilor sistemului glutationic eritrocitar la testarea *in vitro* în condiţii normale şi în astmul bronşic (AB) de graviditate diferită.

Material şi metode. Cercetările au fost efectuate pe eşantioanele de sânge periferic colectat de la 40 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 20 şi 74 ani (vârsta medie 47 ani) care s-au aflat la evidenţă în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc", secţia Pulmonologie, diagnosticaţi cu astm bronşic asociat persistent. Lotul-martor a fost constituit din 10 persoane practic sănătoase. Pacienţii au fost divizaţi în următoarele loturi: I - pacienţi cu astm bronşic persistent uşor; II - pacienţi cu astm bronşic persistent moderat; III - pacienţi cu astm bronşic persistent grav.

În studiu s-au utilizat compuşii: CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 sintetizaţi la Catedra Chimie anorganică, Universitatea de Stat din Moldova) [8].

Sângele a fost recoltat dimineaţa *a jeun*, prin puncţia venei cubitale, în cantitate de 2 ml. În condiţii sterile, sângele a fost introdus într-un flacon ce conţinea 8 ml mediu nutritiv Eagle modificat după Dulbecco (DMEM), heparină (2,5 un/ml), gentamicină (100 μg/ml) şi L-glutamină (0,6 mg/ml). Pentru studiul influenţei remediilor autohtone asupra sistemului glutationic s-a pipetat câte 1,0 ml din acest amestec în 6 eprubete sterile. În prima eprubetă (1) pentru stabilirea nivelului iniţial al indicilor studiaţi s-a turnat ser fiziologic 0,9% – 0,1 ml. În celelalte s-au adăugat remediile testate, diluate în 0,1 ml ser fiziologic: 2) CMD-4 50 ng/ml; 3) CMD-8 50 ng/ml; 4) CMJ-23 50ng/ml; 5) CMJ-33 50 ng/ml. După incubare la 37°C timp de 24 h, eprubetele au fost centrifugate la 5000 tur/min, timp de 5 min. Masa eritrocitară obţinută a fost diluată cu 0,5 ml H_2O distilată şi congelată la -40°C până la efectuarea investigaţiilor.

În lizatele eritrocitare prin micrometode spectrofotometrice adaptate la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA) au fost evaluaţi următorii indici: conţinutul de glutation (GSH), activitatea glutationreductazei (GR), glutationperoxidazei (GPO), precum şi a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G-6-P DH) [7]. Pentru testarea diferenţei semnificative dintre indicii studiaţi ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric „*U* Mann-Whitney" şi pragul de semnificaţie $p<0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate. Influenţa remediilor studiate asupra indicilor sistemului glutationic eritrocitar la testarea *in vitro* în condiţii normale şi în astmul bronşic (AB) de graviditate diferită este reflectată şi prezentată în tabelele 1-5.

Cercetările efectuate denotă că toate remediile testate induc majorarea conţinutului de GSH în eritrocitele pacienţilor, cele mai veridice faţă de lotul martor fiind înregistrate în cazul tratării cu CMJ-33 ($p<0,01$ în AB gravitate uşoară; $p<0,001$ în AB gravi-

Tabelul 1

Influenţa compuşilor CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 asupra conţinutului de glutation redus (GSH, μmol/g Hb) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic

Loturile de studiu	Martor	AB persistent uşor	AB persistent moderat	AB persistent grav
Iniţial	0,38±0,013	0,44±0,021	0,41±0,025	0,38±0,011
CMD-4	0,38±0,013	0,40±0,002	0,38±0,019	0,38±0,014
CMD-8	0,36±0,016	0,60±0,092 *,##	0,38±0,012	0,36±0,015
CMJ-33	0,29±0,011 ***	0,43±0,007 ##	0,47±0,042 ###	0,35±0,014 #
CMJ-23	0,30±0,005 **	0,38±0,01 *-3,##	0,41±0,020 ###	0,34±0,007 **,##

Notă: Nivel iniţial – până la tratarea eritrocitelor cu remediile studiate; diferenţă statistic semnificativă faţă de nivelul iniţial:* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$; diferenţă statistic semnificativă faţă de lotul martor (persoane practic sănătoase): ## - $p<0,01$; ### - $p<0,001$.

Tabelul 2

Influenţa remediilor CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 asupra activităţii glutation reductazei (GR, nM/s.g Hb) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic

Loturile de studiu	Martor	AB persistent uşor	AB persistent moderat	AB persistent grav
Iniţial	58,46±4,02	96,35±7,51 ###	81,61±14,17	53,59±4,48
CMD-4	62,90±4,0	133,55±18,41 *##	61,92±5,13	51,07±5,74
CMD-8	62,90±4,0	97,81±16,63	55,83±5,29	48,99±5,88
CMJ-33	64,75±14,54	125,09±8,41 *###	62,25±7,76	57,06±10,50
CMJ-23	51,96±6,68	113,22±15,81 ##	40,82±9,38 *	48,89±4,66

Notă: vezi tab. 1.

tate medie; p<0,05 în AB grav) şi, CMJ-23 (p<0,01 în AB gravitate uşoară; p<0,001 în AB gravitate medie; p<0,01 în AB grav).

Totodată, se evidenţiază scăderea conţinutului de GSH în eritrocite sub influenţa preparatelor testate în comparaţie cu nivelul iniţial, şi excepţia lotului cu CMD-8 în cazul AB uşor şi lotului cu CMJ-33 în cazul AB moderat, unde are loc creşterea neconcludentă a GSH.

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele evaluării influenţei remediilor testate asupra activităţii GR din care reiese că, nivelul funcţional al acestei enzime la persoanele sănătoase practic nu este influenţat de remediile cercetate. Modificări veridice în sensul majorării GR au fost înregistrate în AB forma uşoară sub influenţa CMD-4 comparativ cu nivelul iniţial (p<0,05) şi lotul-martor (p<0,01), CMJ-23 comparativ cu martorul (p<0,01) şi CMJ-33 comparativ cu nivelul iniţial (p<0,05) şi lotul-martor (p<0,001).

În AB moderat are loc reducerea GR sub influenţa CMJ-23 comparativ cu nivelul iniţial (p<0,05).

În AB forma gravă tratarea sângelui cu remediile testate practic nu influenţează asupra activităţii GR, aceasta menţinându-se în limitele valorilor iniţiale înregistrate la incubarea sângelui cu ser fiziologic fără remedii.

Rezultatele evaluării influenţei remediilor studiate asupra activităţii G-6-PDH denotă o diminuare veridică a acestei enzime la persoanele practic sănătoase comparativ cu valorile iniţiale (tabelul 3).

Incubarea sângelui pacienţilor cu AB în mediu nutritiv şi ser fiziologic fără remedii timp de 24 ore induce shimbări esenţiale ale activităţii G-6-PDH – creşterea pregnantă de 6,5 ori în AB forma uşoară, de 4,6 ori în AB forma moderată şi de 2 ori în cea gravă în comparaţie cu valorile martorului (p<0,001).

La tratarea cu substanţele studiate, în toate formele de AB acest indice atinge un nivel net superior martorului (p<0,001 şi p<0,01 în toate loturile), dar practic nu se deosebeşte de valorile iniţiale.

Rezultatele evaluării influenţei remediilor studiate asupra activităţii GPO denotă o diminuare veridică a acestei enzime sub influenţa CMD-4 şi CMJ-23 la persoanele practic sănătoase comparativ cu valorile iniţiale (tabelul 4).

Incubarea sângelui pacienţilor cu AB în mediu

Tabelul 3

Influenţa remediilor CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 asupra activităţii glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G-6-PDH, nM/s.g Hb) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic

Loturile de studiu	Martor	AB persistent uşor	AB persistent moderat	AB persistent grav
Iniţial	20,15±0,84	130,16±3,63 ###	92,08±1,08 ###	41,83±1,71 ###
CMD-4	14,87±1,49 **	126,45±4,84 ##	109,65±9,46 ###	36,31±2,98 ###
CMD-8	15,67±1,24 **	135,08±7,48 ###	84,56±9,45 *, ###	35,18±1,92 *,###
CMJ-33	15,58±0,76 **	131,1±8,4 ###	90,09±9,95 *,###	34,26±1,17 **,###
CMJ-23	15,97±1,03 *	128,2±6,03 ##	90,20±7,77 ###	31,78±2,38 **,###

*Legendă:*vezi tab.1.

Tabelul 4

Influenţa remediilor CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 asupra activităţii glutationperoxidazei (GPO, nM/s.g Hb) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic

Loturile de studiu	Martor	AB persistent uşor	AB persistent moderat	AB persistent grav
Iniţial	69,39±1,95	92,88±0,83 ##	97,42±3,15 ###	67,86±4,18
CMD-4	60,65±2,01 **	95,10±4,26 ###	94,07±2,68 ###	64,19±2,14
CMD-8	65,56±3,70	95,01±1,43 ##	92,29±1,57 ###	72,54±2,48
CMJ-33	66,62±5,26	96,75±3,60 ##	89,31±2,62 ###	67,52±1,06
CMJ-23	55,67±3,79 **	94,38±3,21 ###	87,09±5,27 ###	65,55±3,77

Legendă: vezi tab. 1.

Tabelul 5

Influenţa remediilor CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 asupra activităţii glutation-S-transferazei (GST), nM/s.g Hb) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase şi la pacienţii cu astm bronşic

Loturile de studiu	**Martor**	**AB persistent uşor**	**AB persistent moderat**	**AB persistent grav**
Iniţial	8,85±1,11	7,00±0,65	7,94±0,74	9,34±0,89
CMD-4	7,50±0,43	5,80±0,16	7,12±0,83	10,13±1,11#
CMD-8	7,73±0,51	4,01±0,67 *,##	7,12±0,83	10,70±0,94 #
CMJ-33	7,73±0,51	12,71±0,60 *,##	6,59±1,24	9,76±0,45 #
CMJ-23	6,41±0,50	10,22±1,24 *,##	11,04±1,06 *,##	8,94±1,15

Legendă: vezi tab. 1.

nutritiv şi ser fiziologic fără remedii timp de 24 ore induce creşterea statistic semnificativă a GPO în AB forma uşoară şi moderată în comparaţie cu valorile martorului.

În AB forma uşoară şi moderată toate substanţele testate menţin veridic la nivel sporit funcţionalitatea enzimei comparativ cu nivelul martor, aflându-se totodată la acelaşi nivel cu cel iniţial. În AB forma gravă remediile testate nu induc schimbări esenţiale ale nivelului GPO în eritrocite în raport cu indicii martorului.

Rezultatele evaluării influenţei remediilor studiate asupra activităţii GST denotă o tendinţă de diminuare fără semnificaţie statistică a acestei enzime la persoanele practic sănătoase comparativ cu valorile iniţiale (tabelul 5).

Incubarea sângelui pacienţilor cu AB în mediu nutritiv şi ser fiziologic fără remedii timp de 24 ore nu induce careva modificări statistic semnificative ale funcţiei catalitice ale GST, de notat doar o tendinţă slabă de reducere a GST în AB forma uşoară în comparaţie cu valorile martorului.

În AB forma uşoară CMD-8 scade veridic, iar substanţele CMJ-23 şi CMJ-33 induc creşterea relevantă a GST în raport cu indicii martorului şi valorile iniţiale.

În AB persistent moderat s-a constatat că doar CMJ-23 creşte semnificativ veridic funcţionalitatea enzimei, comparativ cu nivelul iniţial şi cel al martorului. În AB forma gravă toate remediile testate induc creşterea esenţială a nivelului GST în eritrocite în raport cu indicii martorului, cu excepţia CMJ-23 care influenţează neimportant activitatea enzimei menţionate.

Discuţii. Tulburările metabolismului GSH-lui alveolar şi pulmonar sunt recunoscute ca o caracteristică centrală a multor boli pulmonare inflamatorii, inclusiv, astmul bronşic [5, 6, 10]. După cum se ştie, eritrocitele sunt echipate cu un sistem eficient de apărare antioxidantă. Protecţia enzimatică este asigurată de mai multe sisteme enzimatice, precum GR, GPO, GST, superoxid dismutază, catalaza şi alt., sistemul enzimatic legat de GSH fiind una dintre cele mai importante sisteme de protecţie în celule, în special, în hematii. Cunoaşterea mecanismelor de reglare a sistemului GSH şi echilibrului redox tiolic ar putea conduce la dezvoltarea de noi terapii bazate pe manipularea farmacologică a producţiei acestui antioxidant

important în AB şi diverse leziuni pulmonare [5, 9].

Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează că remediile studiate manifestă proprietatea de a menţine la valori sporite şi chiar de a induce activitatea principalelor enzime ale sistemului glutationic – GR, GPO şi GST, precum şi a enzimei şuntului pentozic - G-6-PDH în eritrocite la pacienţii cu AB. GSH este un produs al reacţiei catalizată de GR, iar creşterea activităţii G-6-PDH poate fi privită drept o reacţie de adaptare orientată spre sporirea fondului de NADPH redus necesar pentru menţinerea potenţialului înalt reducător celular, cât şi al homeostaziei celulare. De menţionat, că NADPH, regenerat de către G-6-PDH este folosit nu numai pentru regenerarea GSH de către GR, dar şi pentru funcţionarea eficientă a GPO, care necesită două enzime secundare (GR şi G-6-PDH) şi cofactori (GSH, NADPH şi glucozo-6-fosfat). Din aceste considerente, GR şi G-6-PDH sunt considerate enzime antioxidante secundare, deoarece ele nu acţionează asupra RLO direct, ci permit GPO să funcţioneze eficient [6]. GSH redus este utilizat pentru protecţia grupărilor tiolice ale proteinelor intracelulare, captarea de H_2O_2 şi altor peroxizi organici, in detoxifierea xenobioticelor şi contracararea evenimentelor oxidative. În eritrocite GSH detoxifică radicalii liberi prin intermediul GST care are, de asemenea, activitate peroxidazică şi poate ataca direct peroxizii. Interacţiunea hemoglobinei (Hb) cu radicalii liberi poate denatura Hb. Denaturarea oxidativă a Hb duce la eliberarea de hemină capabilă să oxideze proteinele membranare. GST poate lega hemina şi reduce daunele cauzate membranei eritrocitare [9].

Putem conchide că CBA autohtoni - CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 exercită efecte modulatoare relevante asupra pricipalelor enzime ale metabolismului GSH, preponderent stimulatoare, fapt ce ar putea fi apreciat ca un răspuns pozitiv ce poate proteja celulele de efectele toxice ale stresului oxidativ specific pentru AB.

Concluzii:

1. Au fost elucidate particularităţile acţiunii unor CBA autohtoni noi asupra indicilor sistemului glutationic eritrocitar la testarea *in vitro* în normă şi în astmul bronşic de graviditate diferită.
2. Compuşii bioactivi autohtoni - CMD-4, CMD-8, CMJ-33 şi CMJ-23 determină scăderea nivelului GSH redus, a activităţii GPO şi funcţionalitatea G-6PDH, asociate cu tendinţa de majorare a activităţii GR în eritrocitele persoanelor sănătoase.
3. În forma uşoară a astmului bronşic (AB) toate remediile studiate exercită efecte modulatoare potente, asupra enzimelor metabolismului glutationului, fapt confirmat prin majorarea conţinutului de GSH, creşterea activităţii GR, G-6-PDH şi GPO comparativ cu cele specifice persoanelor sănătoase.
4. În formele moderate şi grave ale AB remediile testate influenţează important doar activitatea G-6-PDH care se menţine la valori majorate şi, condiţionează reducerea până la valorile martorului sau menţinerea la acest nivel a funcţionalităţii GPO.
5. Indicii studiaţi pot fi folosiţi ca biomarcheri informativi pentru monitorizarea procesului patologic în AB şi aprecierea eficienţei preparatelor noi la restabilirea biochimică şi funcţională a sistemelor de protecţie celulare în AB şi diverse leziuni pulmonare.

Bibliografie

1. Biswas S. K., Rahman I. *Environmental Toxicity, Redox Signaling And Lung Inflammation: The Role Of Glutathione.* In: Mol. Aspects Med. 2009 ; 30(1-2): 60–76.

2. Comhair S. A., Erzurum S. C. *Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases*. In: Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 283: L246–255.

3. Deveci F., Ilhan N., Turgut T. et al. *Glutathione and nitrite in induced sputum from patients with stable and acute asthma compared with controls*. In: Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2004;93(1):91-97.

4. Fitzpatrick A. M., Teague W. G., Holguin F., Yeh M., Brown L. A. *Airway glutathione homeostasis is altered in children with severe asthma: evidence for oxidant stress*. In: J. Allergy Clin Immunol. 2009;123(1):146-152.

5. Fitzpatrick A. M., Jones D. P., Brown L. A. *Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*. In: Antioxid. Redox. Signal. 2012 15;17(2):375-408.

6. Franco R., Schoneveld O. J., Pappa A. et al. *The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases*. In: Arch. Physiol. Biochem. 2007;113(4-5):234-58.

7. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V. et al. *Investigaţii biochimice. Elaborare metodică. Micrometode.* Vol.II. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010, 104 p.

8. Gulea A., Poirier D., Roy J. et al. *In vitro antileukemia,antibacterial and antifungal activities of some3d metal complexes: Chemical synthesis and structure activity relationships*. In: J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2008, vol. 23, no. 6, pp. 806-818.

9. Ruscoe J. E., Rosario L. A., Wang T. et al. *Pharmacologic or Genetic Manipulation of Glutathione S-Transferase P1–1 (GSTπ) Influences Cell Proliferation Pathways*. JPET. 2001; 298 (1):339-345.

10. Murdoch J. R., Lloyd C. M. *Chronic inflammation and asthma*. In: Mutation Research. 2010; 690(1-2):24–39.

11. Mak J. C.W., Chang-Yeung M. W. *Reactive oxidant species in asthma*. In: Curr. Opinion Pulm Med. 2006;12:7-11.

12. Vural H., Uzun K. *Serum and red blood cell antioxidant status in patients with bronchial asthma.* In: Can. Respir. J. 2000;7(6):476-80.

INFLUENŢA REMEDIILOR CIANOBACTERIENE AUTOHTONE ASUPRA HIDROLAZELOR LIZOZOMALE ÎN MĂDUVA OSOASĂ ÎN IMUNODEFICIENŢA INDUSĂ CU *CICLOFOSFAN*

Olga Mihalciuc – doctorand, cercet. şt.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Laboratorul Biochimie
e-mail: olga.mihalciuc@usmf.md, tel. 079672727

Rezumat

Scopul studiului a fost cercetarea influenţei remediilor cianobacteriene autohtone - polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) şi remediului BioR-Ge asupra activităţii enzimelor lizozomale (EL) în măduva osoasă în imunodeficienţa indusă cu ciclofosfan (ID). S-a stabilit că în ID au loc modificări pronunţate ale EL, care se manifestă prin activizarea notabilă a catepsinei (cat) D (de 2 ori) şi reducerea (cu 38%) a activităţii cat H şi β-glucuronidazei (β-glu). PSS şi BioR-Ge posedă capacitatea de a modula starea funcţională a aparatului lizozomal, ceea ce se manifestă prin atenuarea discretă a activităţii cat D şi menţinerea la valori reduse ale cat. H, reactivarea notabilă a cat. G, normalizarea β-glu, fosfatazei acide, β-galactozidazei şi β-glicozidazei. Dinamicul divers al activităţii EL demonstrează sensibilitatea lor diferită la medicaţia cu remedii cianobacteriene şi este determinat de specificul lor conformaţional, raportul dintre activatori şi inhibitori, caracterul legăturii cu membranele lizozomale, pH mediului, inducţia şi suprimarea la nivel genetic şi alte momente.

Cuvinte-cheie: polizaharide sulfatate, imunodeficit, ciclofosfan, măduva osoasă, hidrolaze lizozomale

Summary. Influence of local cyanobacterian remedies on lysosomal hydrolases in the bone marrow in ciclofosfan induced immunodeficiency

The aim of the prezent study was to evaluate the influence of local cyanobacterial remedies - sulfated polysaccharides from spirullina (SPS) and BioR-Ge on the activity of lysosomal enzymes (LE) in bone marrow in ciclofosfan induced immunodeficiency (ID). It was established that in ID the pronounced changes in LE activity are occurred, which is manifested by the notable activation of cathepsin (cat) D (increase 2 times) and reduction (with 38%) of the activity of cat H and β-glucuronidase (β-Glu). The SPS and BioR-Ge possess the ability to modulate the lysosomal functional status, which is manifested by discrete reducing of cat D activity and maintaining at low values of the cat H level, notable reactivation of the cat G, normalization of β-glu, acid phosphatase, β-galactosidase and β-glycosidase activity. The diverse dynamics of LE activity demonstrates their different sensitivity to cyanobacterian remedies, what is determined by conformational specificity of LE, ratio of their activators and inhibitors, character of their connection to lysosomal membranes, induction and suppression at the genetical level and other moments.

Key words: sulfated polysaccharides, immunodeficiency, ciclofosfan, bone marrow, lysosomal enzymes

Резюме. Влияние отечественных цианобактериальных препаратов на лизосомные гидролазы костного мозга при иммунодефиците индуцированном циклофосфаном

Целью исследования было изучение влияния цианобактериальных препаратов - сульфатированных полисахаридов из спирулины (СПС) и препарата BioR-Ge на активность лизосомальных ферментов (ЛФ) костного мозга при иммунодефиците (ИД) индуцированном циклофосфаном**.** Установлено, что при ИД имеют место выраженные изменения активности ЛФ, что проявляется значительной активации катепсина (кат.) Д (в 2 раза) и уменьшением (на 38%) активности кат. Н и бета-глюкуронидазы (β-ГЛУ). СПС и BioR-Ge обладают способностью модулировать функциональное состояние лизосом, что проявляется слабой тенденцией к снижению активности кат. Д и поддержанием низкой активности кат. Н, выраженной реактивацией кат G и нормализацией β-ГЛУ, кислой фосфатазы, β-галактозидазы и β-гликозидазы. Различия в динамике активности ЛФ связаны с их различной чувствительностью к изученным препаратам, и связано с конформационной спецификой ЛФ, различиями в отношении между активаторами и ингибиторами ферментов, характером связи с лизосомальными мембранами, их индукцией и репрессией на генетическом уровне и другими моментами.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды, иммунодефицит, циклофосфан, костный мозг, лизосомальные гидролазы.

Introducere. Bolile inflamatorii şi alergice sunt printre cele mai frecvente patologii din întreaga lume. Prevalenţa, severitatea şi complexitatea acestor boli sunt în ascensiune permanentă, ele majorând considerabil povara costurilor de asistenţă medicală. Deşi, chimia sintetică şi combinatorie a dat naştere unor succese notabile în dezvoltarea de noi medicamente antiinflamatorii şi antialergice eficiente, utilizarea lor

extensivă în clinică a condus la apariţia unor efecte adverse nedorite. Un chimioterapic eficient des aplicat, cu o gamă largă de indicaţii (boli maligne, limfoame non-Hodgkin, sindrom nefrotic, lupus nefrita, artrita/vasculita juvenilă idiopatică, scleroza sistemică, prevenirea rejetului de transplant etc.) este ciclofosfamida (CF). CF poate produce efecte secundare grave, inclusiv mielo-şi imunosupresie, nefrotoxicitate, cistită hemoragică şi afectarea gonadelor. Iată de ce, studii ample au fost iniţiate în ultimul deceniu pentru a identifica diverşi agenţi de detoxifiere şi de protecţie care ar reduce sau elimina efectele secundare ale CF [7].

În acest aspect, un interes deosebit prezintă bioremediile obţinute din cianobacteria *Spirulina platensis* - polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) şi BioR-Ge (conţine microelementul Ge legat organic) cu proprietăţi terapeutice valoroase. Multiple studii au pus în evidenţă efectele antivirale, antitumorale, antiinflamatoare, antiproliferative, antioxidante etc. ale polizaharidelor sulfatate din cianobacterii [9]. Germaniul legat organic exercită efecte imunostimulatoare şi antiinflamatoare remarcabile [5].

Unul din mecanismele adaptive metabolice şi structurale declanşate de agresiunea substanţelor chimice exogene îl constituie activarea aparatului lizozomal al celulei cu complexul său puternic de hidrolaze. Modularea activităţii acestor enzime în măduva osoasă în imunodeficienţa indusă cu CF sub acţiunea bioremediilor obţinute din *Spirulina platensis* nu a fost elucidată şi prezintă un mare interes pentru optimizarea chimioterapiei diferitor maladii.

Scopul studiului constă în elucidarea mecanismelor de acţiune a bioremediilor obţinute din *Spirulina platensis* asupra activităţii unor enzime lizozomale în măduva osoasă în imunodeficienţa indusă cu ciclofosfan (CF).

Material şi metode. Experimentele au fost efectuate pe 32 şobolani adulţi, fără pedigriu, cu masa corporală cuprinsă între 110 şi 230g, care au fost divizaţi egal în următoarele loturi: 1) lotul-martor; 2) şobolani cu imunodeficienţă (ID) indusă cu ciclofosfan (CF); 3) şobolani cu ID, cărora li s-a administrat PSS 50mg/kg; 4) şobolani cu ID, cărora li s-a administrat PSS 125 mg/kg; 5) şobolani cu ID, cărora li s-a administrat BioR-Ge, 1 mg/kg.

ID a fost modelată la animalele de laborator prin metoda clasică de injectări subcutate a soluţiei de CF în doză de 50 mg/kilocorp de două ori pe săptămână, în decurs de 14 zile. Remediul autohton PSS, diluat în 20 ml bulion de vită, s-a administrat enteral în doza 50 şi 125 mg/kilocorp zilnic timp de 14 zile. Lotul-martor a fost întreţinut la un regim obişnuit alimentar de vivariu cu administrarea zilnică perorală a 20ml bulion de vită în decursul a 14 zile. După 24 de ore de la ultima administrare a CBA autohtoni, animalele au fost sacrificate sub narcoză uşoară cu eter sulfuric şi extrasă măduva osoasă, iar în calitate de mediu de suspensie a fost utilizată soluţia tampon fosfat 0,1M (pH 7,4), ce conţinea 1mM EDTA, astfel ca diluţia finală a suspensiei să constituie 1:10. Toate operaţiile s-au executat în mediu glacial. Pentru distrugerea completă a membranelor celulare suspensia a fost prelucrată cu triton X-100 în concentraţia finală 0,1% şi supuse procedurii repetate de îngheţare-dezgheţare. Ulterior, suspensia de celule a fost supusă centrifugării timp de 15 min la 3000 tur/min, iar supernatantul a fost transferat în eprubete curate şi până la examinare păstrat în congelator la minus 40^0C.

În supernatantul obţinut s-a determinat activitatea principalelor hidrolaze lizozomice - catepsinelor D, H, G, fosfatazei acide, β-glucuronidazei, β-galactozidazei, β-glucozidazei şi arilsulfatazei A şi B, şi elastază [3]. Toate procedeele de determinare a activităţii enzimelor şi a conţinutului de substanţe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Cercetarea a fost realizată în cadrul proiectului de cercetări fundamentale 11.817.09.07F „Identificarea mecanismelor biochimice ale acţiunii compuşilor biologic activi autohtoni şi argumentarea folosirii lor în profilaxia şi tratamentul unor boli hepatice, renale, osteopatii şi imunodeficite” şi aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemiţanu” (Aviz favorabil din 19.06.2011).

Evaluarea statistică a datelor obţinute a fost efectuată în baza programului computerizat „StatsDirect statistical software” (2001). Pentru testarea diferenţei semnificative dintre indicii studiaţi ai loturilor comparate a fost aplicat testul statistic nonparametric „*U* Mann-Whitney” cu pragul de semnificaţie p mai mic de 0,05 ($p<0,05$).

Rezultate. Influenţa remediilor studiate asupra activităţii enzimelor lizozomale în măduva osoasă în condiţiile ID este prezentată în tabelul 1. Remarcăm că în ID activitatea catepsinei D este deosebit de înaltă, ea depăşind de 2 ori valorile lotului-martor, iar după remedierea animalelor cu preparatele studiate, tinde spre normalizare doar în cazul administrării PSS în doza de 50 mg/kg. După medicaţia cu PSS 125 mg/kg şi BioR-Ge funcţia enzimei se temperează uşor, dar nu revine în cadrul normal. Activitatea catepsinei H scade veridic (cu 38%) în patologia modelată ($p<0,05$) şi nu se normalizează sub influenţa tratamentului cu PSS şi BioR-Ge.

Tabelul 1

Activitatea hidrolazelor lizozomale în măduva osoasă în imunodeficitul experimental şi influenţa unor remedii de origine cianobacteriană

Loturi de studiu	Catepsina D, ng/s.gprot	Catepsina H, nkat/g prot	Catepsina G, nkat/g prot	Elastaza, nkat/g prot
Martor	0,45±0,11 (100%)	5,81±0,36 (100%)	2,4±0,23 (100%)	14,66±1,89 (100%)
Ciclofosfan 50mg/kg	0,91±0,15* (200%)	4,19±0,13* (72%)	2,2±0,34 (92%)	16,99±1,93 (116%)
Ciclofosfan+ PSS 50mg/kg	0,55±0,13 (123%)	3,95±0,26** (68%)	3,94±0,36* (164%)	13,47±1,32 (92%)
Ciclofosfan+ PSS 125mg/kg	0,83±0,03* (184%)	4,34±0,38* (75%)	4,68±0,41* (195%)	17,45±2,73 (119%)
Ciclofosfan+ BioR-Ge 1mg/kg	0,81±0,14* (181%)	4,26±0,61* (73%)	3,78±0,26* (155%)	13,98±1,21 (95%)

Notă: * - diferenţă statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01.

În ID experimental activitatea catepsinei G scade neimportant (-8%), însă tratamentul cu remediile studiate induce majorări esenţiale ale activităţii acestei catepsine în toate cazurile. Se observă creşterea discretă a elastazei în lotul cu ciclofosfan şi la acţiunea PSS în doza de 125mg/kg, iar la administrarea PSS în doza de 50mg/kg şi a BioR-Ge, nivelul elastazei practic nu se modifică comparativ cu lotul-martor.

Conform rezultatelor expuse în tabelul 2, activitatea β-glucuronidazei scade veridic în ID şi se normalizează la administrarea PSS în doza de 125mg/kg şi a BioR-Ge. Activitatea β-galactozidazei şi β-glucozidazei scade neimportant în ID experimental şi revine în cadru normativ la tratarea cu PSS în doza de 125 mg/kg şi BioR-Ge. La administrarea BioR-Ge se înregistrează creşterea valorilor fosfatazei acide cu 35% în raport cu valorile martor.

Activitatea arilsulfatazei A şi B nu se modifică în patologia modelată şi la tratarea cu PSS în doza de 125 mg/kg, însă manifestă tendinţa de micşorare în cazul administrării PSS în doza de 50mg/kg şi a BioR-Ge. Astfel, remediile studiate, PSS şi BioR-Ge posedă capacitate diversă de acţiune asupra enzimelor lizozomale.

Discuţii. Lizozomii sunt organite citoplasmatice care conţin enzime hidrolitice şi care controlează turnover-ul macromoleculelor intracelulare [6]. În condiţii fiziologice catepsinele lizozomale sunt verigi reglatoare importante ale diferenţierii celulare, angiogenezei, renovării ţesuturilor prin degradarea elementelor matricei extracelulare şi distrugerea celulelor îmbătrânite sau deteriorate etc., totodată, ele fiind responsabile şi de inducţia proceselor distructive, apoptotice [2]. Activitatea enzimelor hidrolitice şi, în special, proteolitice intracelulare creşte frecvent la acţiunea factorilor extremali [1, 4].

Sporirea activităţii catepsinei D la intoxicarea cu CF, stabilită în cercetările noastre, denotă inducţia selectivă a enzimei şi reprezintă unul din factorii ce iniţiază leziunile celulare, fapt ce conduce la mielosu-

Tabelul 2

Activitatea hidrolazelor lizozomale în măduva osoasă în imunodeficitul experimental şi influenţa unor remedii de origine cianobacteriană

Loturi de studiu	F. acidă, nkat/g prot	β-glucuronidaza, nkat/g prot	β-galactozidaza, nkat/g prot	β-glucozidaza, nkat/g prot	Arilsulfataza A şi B, nkat/g prot
Martor	104,6±3,46 (100%)	5,68±0,48 (100%)	6,5±0,87 (100%)	1,97±0,13 (100%)	19,91±3,01 (100%)
Ciclofosfan 50mg/kg	101,2±11,2 (97%)	4,06±0,21 (71%)*	5,57±0,65 (86%)	1,59±0,09 (81%)	20,68±2,78 (104%)
Ciclofosfan+ PSS 50 mg/kg	98,73±7,48 (94%)	4,25±0,09 (75%)	5,28±0,29 (81%)	1,45±0,12 (74%)	16,95±1,91 (85%)
Ciclofosfan+ PSS 125 mg/kg	115,2±12,0 (110%)	5,68±0,14 (100%)	6,36±0,72 (98%)	1,58±0,18 (80%)	20,22±2,58 (102%)
Ciclofosfan+ BioR-Ge 1 mg/kg	141,0±13,2 (135%)	5,72±0,9 (101%)	7,0±0,72 (108%)	2,30±0,43 (117%)	17,4±0,78 (87%)

Notă: * - diferenţă statistic semnificativă faţă de lotul-martor.

presie la acţiunea acestei substanţe. Medicaţia cu PSS a relevat o tendinţă de reducere a gradului de activitate a catepsinei D faţă de animalele intoxicate cu CF şi denotă o acţiune stabilizatoare asupra membranelor lizozomale, ceea reduce apoptoza celulară. De notat că, pe lângă activitatea enzimatică, catepsina D interacţionează cu diverse molecule de semnalizare care influenţează variate funcţii celulare [10], astfel, îndeplinind multiple roluri în homeostazia şi remodelarea tisulară postnatală.

Studiul nostru demonstrează că intoxicaţia cu CF induce supresia pronunţată a catepsinei H şi care nu se normalizează sub influenţa tratamentului cu PSS şi BioR-Ge. Catepsinele cisteinice, la care se referă catepsina H, sunt regulatori importanţi şi molecule de semnalizare a unui număr mare de procese biologice. Mai mult decât atât, s-a stabilit că ele joacă un rol esenţial in progresia cancerului, invazia celulelor tumorale şi formarea metastazelor [1, 13]. Este interesant de notat, că curcumina, un polifenol din Curcuma longa, inhibă în mod eficient proteazele cisteinice lizozomale - catepsina B, catepsina H şi fosfatazele acide şi alkaline, fapt ce stă la baza diferitelor utilizări terapeutice ale curcuminei, inclusiv, prevenţia şi medicaţia cancerului [8]. Aceste rezultate subliniază oportunitatea continuării cercetărilor orientate spre descifrarea mecanismelor de acţiune a bioremediilor cianobacteriene luate în studiu asupra catepsinelor cisteinice.

Remediile testate, PSS şi BioR-Ge, acţionează pozitiv asupra expresiei catepsinei G, producând activizarea ei de 1,6-2 ori, moment important, deoarece acestă protează serinică participă, atât în calea non-oxidativă de distrugere a patogenilor, cât şi în mecanismele de modulare a răspunsului imun prin procesarea citokinelor, chemokinelor, factorilor de creştere şi activarea receptorilor celulari etc. [11]. Proteazele serinice ale neutrofilelor joacă un rol important în inflamaţie prin modularea funcţiilor neutrofilelor efectoare [4].

Dinamicul divers al activităţii hidrolazelor lizozomale demonstrează, probabil, sensibilitatea lor diferită la medicaţia cu PSS şi BioR-Ge şi este determinat de specificul conformaţional al diferitor enzime, raportul dintre activatori şi inhibitori, caracterul legăturii cu membranele lizozomale, inducţia şi suprimarea la nivel genetic şi alte momente.

Concluzii:

1. În imunodeficienţa (ID) experimentală au loc modificări pronunţate ale hidrolazelor lizozomale care se manifestă prin activizarea notabilă a catepsinei D şi reducerea (cu 38%) activităţii catepsinei H şi β-glucuronidazei.
2. Remediile cianobacteriene - PSS şi BioR-Ge posedă capacitatea de a modula starea funcţională a aparatului lizozomal, ceea ce manifestă prin atenuarea discretă a activităţii catepsinei D şi menţinerea la valori reduse ale catepsinei H, reactivarea notabilă a catepsinei G, normalizarea β-glucuronidazei, fosfatazei acide, β-galactozidazei şi β-glucozidazei în măduva osoasă în ID experimentală.

Bibliografie

1. Chapman H. A., Munger J. S., Shi G. P. *The role of thiol proteases in tissue injury and remodeling.* In: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994;150(6 Pt 2):155-159.

2. Conus S., Simon H. U. *Cathepsines: key modulators of cell death and inflammatory responses.* In: Biochem. Pharmacol. 2008; 76(11):1374-82.

3. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L., Ştârba O. *Investigaţii biochimice.* Elaborare metodică. Vol. II, 2010. Ch.: Elena V. I. SRL, 104 p.

4. Korkmaz B., Horwitz M. S., Jenne D. E., Gauthier F. *Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases.* In: Pharmacol. Rev. 2010;62(4):726-59.

5. Lee J. S., Park J. I., Kim S. H. et al. *Oral single- and repeated-dose toxicity studies on Geranti Bio-Ge Yeast, organic germanium fortified yeasts, in dogs*. In: J. Toxicol. Sci. 2004;29(5):555-569.

6. Luzio J. P., Pryor P. R., Bright N. A. *Lysosomes: fusion and function*. In: Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2007; 8: 622–632.

7. Ramadan G., El-Beih N. M., Zahra M. M. *Egyptian sweet marjoram leaves protect against genotoxicity, immunosuppression and other complications induced by cyclophosphamide in albino rats*. In: British Journal of Nutrition. 2012; 108:1059–1068.

8. Ravish I., Raghav N. *Curcumin as inhibitor of mammalian Cathepsin B, Cathepsin H, acid phosphatase and alkaline phosphatase: a correlation with pharmacological activities*. In: Med. Chem. Res. 2014;23(6):2847-2855.

9. Rudic V., Cojocari A., Cepoi L. şi alţii. *Ficobiotehnologie - cercetări fundamentale şi realizări practice.* Chişinău: Editura Elena-V.I., 2007, 364 p.

10. Vashishta A.,Ohri S. S., Vetvicka V. *Pleiotropic effects of cathepsin D*. In: Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2009;9(4):385-91.

11. Woloszynek J. C., Hu Y., Pham C. T. *Cathepsin G-regulated release of formyl peptide receptor agonists modulate neutrophil effector functions.* In: J Biol. Chem. 2012;287(41):34101-9.

12. Герасимова А. М., Борзова Н. Ю., Керимкулова Н. В. и др. *Катепсин D – его физиологическая роль и использование в медицине.* В: Клиническая лабораторная диагностика. 2009, № 3, с. 3-5.

13. Короленко Т. А., Филатова Т. Г., Черканова М. С. и др. *Цистатины: регуляция цистеиновых протеаз и нарушения при опухолевых и воспалительных заболеваниях*. В: Биомед. химия, 2008, том 54, вып. 2, с. 210-218.

INFLUENŢA REMEDIILOR CIANOBACTERIENE ASUPRA METABOLISMULUI GLUCIDIC ŞI ADENILIC ÎN MĂDUVA OSOASĂ ÎN INTOXICAŢIA CU *CICLOFOSFAN*

Olga Mihalciuc – doctorand, cercet. şt.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Laboratorul Biochimie
e-mail: olga.mihalciuc@usmf.md, tel. 079672727

Rezumat

Scopul studiului a fost de a cerceta influenţa remediilor cianobacteriene autohtone - polizaharidelor sulfatate din spirulină (PSS) şi remediului BioR-Ge asupra activităţii enzimelor glicolitice (EG) şi adenilice (EL) în măduva osoasă în imunodeficienţa indusă cu ciclofosfan (ID). S-a stabilit că în ID au loc modificări pronunţate ale EG, care se manifestă prin reducerea notabilă a activităţii glutamatdehidrogenazei (GLDH) şi succinatdehidrogenazei (SDH) şi activizarea neconcludentă a LDH. PSS şi BioR-Ge acţionează pozitiv asupra metabolismului glucidic prin readucerea tuturor indicilor studiaţi practic către valorile martorului. BioR-Ge majorează considerabil expresarea SDH. Remediile testate, în special PSS, posedă acţiune protectoare asupra proceselor de asigurare cu energie, ceea ce se manifestă prin menţinerea la valori sporite a AMP-azei şi atenuarea discretă a activităţii ADA-zei şi fosfatazei alcaline în măduva osoasă.

Cuvinte-cheie: remedii cianobacteriene, imunodeficit, ciclofosfan, măduva osoasă, enzime glicolitice, nucleotide adenilice

Summary. Influence of local cyanobacterian remedies on carbohydrate and adenylate cycle metabolism in the bone marrow in ciclofosfan induced immunodeficiency

The aim of the study was to investigate the influence of local cyanobacterial remedies - sulfated polysaccharides from spirullina (PSS) and BioR-Ge on the glycolytic enzyme activity (GE) and adenylate cycle enzyme activity (AE) in bone marrow in ciclofosfan induced immunodeficiency (ID). It was established that in ID pronounced changes in GE are occured, manifested by significantly reducing of glutamate dehydrogenase (GLDH) and succinate dehydrogenase (SDH) activity and inconclusive activation of LDH. PSS and BioR-Ge act favorably on carbohydrate metabolism by normalyzation of all studied indices. BioR-Ge considerably increase the expression of SDH. The tested remedies, especially PSS, possess protective action on the energy asiguration processes, which is manifested by keeping increased AMP-ase values and discrete reducing of the ADA-ase and alkaline phosphatase level in the bone marrow.

Key words: cyanobacterian remedies, immunodeficiency, ciclofosfan, bone marrow, glycolytic enzymes, adenylate enzyme

Резюме. Влияние отечественных цианобактериальных препаратов на углеводный и аденилатный метаболизм костного мозга при иммунодефиците индуцированном циклофосфаном

Целью исследования было изучение влияния цианобактериальных препаратов - сульфатированных полисахаридов из спируллины (СПС) и препарата BioR-Ge на активностьгликолитических ферментов (ГФ) и ферментов аденилатного цикла (ФА) костного мозга при иммунодефиците (ИД) индуцированном циклофосфаном. Установлено, что при ID имеют место выраженные изменения ГФ, что проявляется значительным снижением глутаматдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) активности и невыраженной активацией ЛДГ. СПС и BioR-Ge благоприятно влияют на углеводный обмен, что проявляется нормализацией всех изученных показателей. BioR-Ge значительно увеличивает экспрессия СДГ. Изученные средства, особенно СПС, обладают протективным действием на процессы энергетического обеспечения, которое проявляется повышением аденилатдезаминазы и незначительным снижением уровня щелочной фосфатазы в костном мозге.

Ключевые слова: цианобактериальные препараты, иммунодефицит, циклофосфамид, костный мозг, ферменты гликолиза, ферменты аденилатного цикла

Introducere. Cercetările din ultimii ani, orientate spre studiul patogenezei maladiilor sistemului imunitar au determinat rolul diferitor modificări ale homeostaziei tisulare, fapt ce contribuie la cunoaşterea mecanismelor care participă în dezvoltarea lor, cât şi la elaborarea strategiilor de combatere a acestor maladii. Dat fiind că în celulele proliferative procesul glicolitic are o amploare deosebită şi că glicoliza şi nucleotidele adenilice asigură cu energie procesele biosintetice, cercetarea metabolismului glucidic şi energetic în măduva osoasă la modelarea patologiei imune prezintă un mare interes teoretic şi practic [4].

În studiile ştiinţifice cu referinţă la problema în cauză lipsesc datele ce relevă modificările enzimelor glicolitice, precum şi ale ciclului adenilic în imunodeficitul (ID) experimental indus prin administrarea ci-

clofosfanului. Rămân departe de a fi soluţionate problemele elaborării metodelor eficiente de tratament şi de corecţie a dereglărilor metabolice caracteristice ID.

În acest aspect, un interes deosebit prezintă bioremediile obţinute din cianobacteira *Spirulina platensis* - polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) şi BioR-Ge (conţine PSS şi microelementul Ge legat organic cu proprietăţi imunostimulatoare şi antiinflamatoare remarcabile [3, 8, 9].

Pornind de la aceste premize s*copul studiului* a fost de a cerceta mecanismele de acţiune a unor substanţe de origine cianobacteriană asupra metabolismului glucidic şi adenilic în măduva osoasă la modelarea ID experimentale şi argumentarea utilităţii folosirii lor în prevenţia şi tratamentul oportun al dereglărilor depistate.

Material şi metode. Studiul a fost efectuat în cadrul proectului de cercetări fundamentale (11.817.09.07F) „Identificarea mecanismelor biochimice ale acţiunii compuşilor biologic activi autohtoni şi argumentarea folosirii lor în profilaxia şi tratamentul unor boli hepatice, renale, osteopatii şi imunodeficite". Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemiţanu".

Modelarea imunodeficitului pe animale de laborator s-a efectuat prin administrarea parenterală a ciclofosfanului. Medicaţia imunodeficitului s-a efectuat cu bioremediile PSS şi BioR-Ge, elaborate la Institutul de Microbiologie şi Biotehnologie al AŞ PM sub conducerea academicianului V. Rudic.

Activitatea biologică a compuşilor menţionaţi a fost evaluată în experienţă pe un lot de 33 şobolani albi masculi linia Wistar cu masa 160 – 180 g divizaţi în 5 loturi a câte 6-7 animale în fiecare. Primul lot-martorul, a fost constituit din 6 animale, întreţinute la un regim obişnuit alimentar de vivariu, cărora li se administra zilnic soluţie fiziologică timp de 14 zile. Animalelor din loturile experimentale 2-5 li s-a administrat sol. Ciclofosfan în doză 50 mg/kg de 2 ori pe săptămână timp de 14 zile. Lotul 2 l-a format animalele intoxicate cu ciclofosfan, cărora în decursul a 14 zile li se injecta i/m soluţie fiziologică. Animalele din loturile 3-5 au fost supuse tratamentului respectiv cu PSS în două doze diferite (50 şi 125 mg/kg) şi cu BioR-Ge în doză de 1 mg/kg timp de 14 zile.

După 24 de ore de la ultima administrare a CBA autohtoni, animalele au fost sacrificate sub narcoză uşoară cu eter sulfuric şi extrasă măduva osoasă, iar în calitate de mediu de suspensie a fost utilizată soluţia tampon fosfat 0,1 M (pH 7,4), ce conţinea 1 mM EDTA, astfel ca diluţia finală a suspensiei să constituie 1:10. Toate operaţiile s-au executat în mediu glacial.

Pentru distrugerea completă a membranelor celulare suspensia a fost prelucrată cu triton X-100 în concentraţia finală 0,1% şi supuse procedurii repetate de înghețare-dezghețare. Ulterior, suspensia de celule a fost supusă centrifugării timp de 15 min la 3000 tur/min, iar supernatantul a fost transferat în eprubete curate şi până la examinare păstrat în congelator la minus 40^0C.

În supernatantul obţinut s-au determinat indicii metabolismului glucidic: hexokinaza (HK), piruvatkinaza (PK), lactatdehidrogenaza (LDH), glutamatdehidrogenaza (GLDH) şi succinatdehidrogenază (SDH) conform procedeelor descrise [6].

Toate procedeele de determinare a activităţii enzimelor şi a conţinutului de substanţe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la riderul multifuncţional cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA). Evaluarea statistică a datelor obţinute a fost efectuată în programul computerizat „StatsDirect statistical software" (2001). Pentru testarea diferenţei semnificative dintre indicii studiaţi ai loturilor comparate a fost aplicat testul statistic nonparametric „*U* Mann-Whitney" şi pragul de semnificaţie „$p<0,05$".

Rezultate. Datele privind relaţiile funcţionale ale enzimelor metabolismului glucidic din elementele celulare ale măduvei osoase în ID sunt expuse în statistica tabelului 1.

După cum se vede, activitatea SDH şi GLDH în rezultatul acţiunii CF scade marcat cu 61% şi, respectiv, 38%, activitatea HK şi PK discreşte neimportant, adică statistic neconcludent. În acelaşi timp nivelul funcţional al LDH creşte cu 25% în raport cu indicele martor, dar această modificare s-a dovedit a fi fără relevanţă statistică.

Medicaţia animalelor cu PSS în doza de 50 mg/kg conduce la activizarea SDH, care practic nu se deosebea de nivelul martorului. Activitatea GLDH a rămas la nivel scăzut, similar celui înregistrat în lotul animalelor cu patologia netratată. Administrarea PSS în doza de 125 mg/kg s-a dovedit a fi mai eficientă, deoarece practic toţi indicii metabolismului glucidic studiaţi în măduva osoasă revin către valorile martorului. Tratamentul ID cu BioR-Ge, de asemenea, contribuie la normalizarea activităţii enzimelor metabolismului glucidic, cu excepţia SDH, activitatea căreia se majorează cu 167% în raport cu martorul.

Modificările activităţii enzimelor metabolismului adenilic la şobolani cu ID experimental sunt prezentate în figura 1. În condiţiile imunodeficitului activitatea AMP-azei se majorează veridic cu 133% ($p<0,05$), iar activitatea ADA-azei scade neimportant cu 16%. După medicaţia cu PSS în doza de 50mg/kg şi 125 mg/kg, activitatea AMP-azei discreşte cu

Tabelul 1

Modificările indicilor metabolismului glucidic în măduva osoasă în imunodeficitul experimental şi influenţa unor remedii de origine cianobacteriană

Loturi de studiu	HK, µkat/g prot	PK, nkat/g prot	LDH, µkat/g prot	GLDH, µkat/g prot	SDH, ncat/g prot
Martor	214,0±2,5 (100%)	5,05±0,12 (100%)	1,3±0,17 (100%)	165,7±20,5 (100%)	0,43±0,11 (100%)
Ciclofosfan 50mg/kg	176,0±20,3 (82%)	4,32±0,6 (85%)	1,63±0,16 (125%)	102,1±3,2* (62%)	0,17±0,02* (39%)
CF+ PSS 50mg/kg	171,0±16,5 (80%)	4,91±0,94 (97%)	1,12±0,19 (86%)	105,3±13,3* (64%)	0,38±0,11 (89%)
CF+PSS 125mg/kg	192,8±25,3 (90%)	6,0±0,81 (119%)	1,17±0,28 (90%)	147,2±20,8 (89%)	0,36±0,04 (86%)
CF+BioR-Ge 1mg/kg	205,3±28,0 (96%)	5,39±0,57 (107%)	1,26±0,23 (97%)	167,7±26,4 (101%)	1,14±0,34** (267%)

Notă: * - diferenţă statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

85-80% în raport cu patologia netratată, dar rămâne totuşi la nivel înalt comparativ cu martorul (p<0,05). Activitatea ADA-azei se reduce discret în raport cu martorul după medicaţia cu PSS în doza de 50mg/kg. Administrarea BioR-Ge minimalizează insugestiv activitatea ambelor enzime ale metabolismului NA comparativ cu lotul-martor. În ID s-a constatat scăderea neesenţială a valorilor FA, care se normalizează la tratarea cu PSS în doza de 125 mg/kg şi BioR–Ge.

Discuţii. Efectele toxice ale CF asupra măduvii osoase se manifestă prin reducerea pronunţată a activităţii enzimelor mitocondriale - GLDH şi SDH, ceea ce afectează intensitatea reacţiilor ciclului acizilor tricarboxilici şi metabolismul energetic oxidativ.

Reducerea notabilă a enzimoactivităţii SDH la animalele intoxicate cu CF poate conduce la creşterea nivelului de succinat, ceea ce se manifestă prin efecte diferite. Succinatul poate acţiona ca moleculă de semnalizare prin expresarea factorului de inducere a hipoxiei 1-alfa (HIF-1α), care, la rândul său, reglează în mod specific expresia genelor citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1β şi altor gene HIF-1α-dependente şi, totodată, el poate modifica activitatea proteinelor prin succinilizarea lor [5]. Creşterea succinatului induce procesul inflamator. Se consideră că identificarea succinatului ca semnal inflamator, prin urmare, poate fi importantă pentru înţelegerea rolului imunităţii înnăscute în bolile inflamatorii şi cancer [10-12]. Se ştie că pacientii cu mutaţii în gena succinat dehidrogenazei au valori crescute ale succinatului plasmatic circulant [2].

Remediul de origine cianobacteriană – PSS reuşeşte să reducă intensitatea efectelor toxice ale CF asupra măduvii osoase prin tendinţa de normalizare şi chiar aducerea la valori normale a enzimelor glicolitice celulare, ameriorând astfel, metabolismul energetic oxidativ. Asemenea proprietăţi, dar la un grad mai pronunţat, manifestă şi remediul BioR-Ge, care nu numai că anulează deficitul de enzime glicolitice, dar şi influenţează substanţial gradul de inducere (mai mult de 2,5 ori) a SDH. Activizarea SDH sub acţiunea remediului BioR-Ge, înregistrată în cercetările

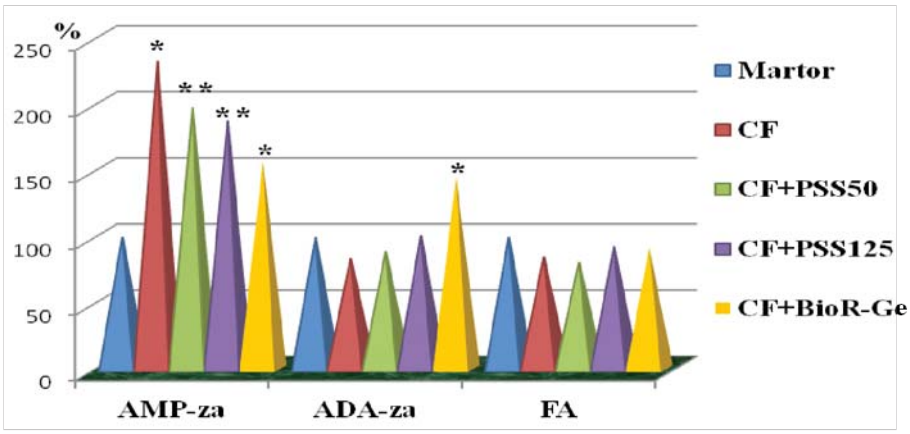


Figura 1.2. *Activitatea adenilatdezaminazei (AMP-aza), adenozindezaminazei (ADA-aza) şi fosfatazei alcaline (FA) în măduva osoasă în imunodeficitul experimental şi influenţa unor remedii de origine cianobacteriană. Diferenţă statistic semnificativă cu lotul-martor, *- p<0,05; ** - p<0,01.*

noastre, prezintă un mare interes, deoarece creşterea SDH ar putea reduce nivelul succinatului, moleculă de semnalizare endogenă, care joacă un rol important în bolile inflamatorii şi cancer [11, 12].

Printre multiplii factori, care reglează intensitatea proceselor metabolice celulare, un loc deosebit le revine nucleotidelor adenilice (NA), angajate în realizarea unor funcţii extrem de importante şi diverse. Reglarea metabolismului NA în ţesuturi este realizată de sisteme fermentative a căror enzime-cheie sunt adenilatdezaminaza (AMP-aza) şi, adenozindezaminaza (ADA-aza). Fosfataza alcalină (FA) este responsabilă pentru îndepărtarea grupărilor fosfat (defosforilarea) din mai multe tipuri de molecule, inclusiv nucleotide. Aceste enzime controlează nivelul de AMP şi adenozină în celulă, fiind implicate în multiple căi de semnalizare, precum şi în modularea proceselor energo-dependente din celule [1, 7]. În ID indusă de CF are loc activizarea principalelor enzime ale metabolismului adenilic – AMP-azei şi ADA-zei, cât şi a FA. Remarcăm, că menţinerea la valori sporite a expresiei AMP-azei şi supresia insugestivă a ADA-zei la administrarea remediilor cianobacteriane, în special PSS, înregistrate în cercetările noastre, influenţează pozitiv asupra concentraţiei extracelulare de adenozină în măduva osoasă, fapt ce poate fi apreciat drept o reacţie pozitivă, orientată nu numai spre menţinerea nivelului înalt de adenozină – un puternic agent anti-inflamator endogen, dar şi de modulare a metabolismului energetic şi nucleotidic, care la rândul lor, asigură procesele de protecţie şi reparaţie în măduva osoasă. De notat că adenozina prin intermediul receptorilor adenozinici A1, A2A, A2B şi A3 mediază numeroase căi de semnalizare intracelulară [1, 13]. Studiile efectuate permit de a recomanda cercetarea metabolismului glucidic şi sistemului nucleotidelor adenilice pentru aprecierea acţiunii selective ale CBA asupra măduvei osoase în diverse stări patologice.

Concluzii:

1. În imunodeficienţa ciclofosfanică în măduva osoasă au loc tulburări profunde ale metabolismului glucidic - scăderea marcată a activităţii SDH şi GLDH (cu 61% şi, respectiv, 38%), micşorarea discretă a HK şi PK şi creşterea insugestivă a nivelului funcţional al LDH în raport cu martorul.

2. Remediile cianobacteriene PSS şi BioR-Ge acţionează pozitiv asupra metabolismului glucidic prin readucerea tuturor indicilor studiaţi practic către valorile martorului. BioR-Ge majorează considerabil de 2,6 ori expresarea SDH în raport cu martorul.

3. Administrarea remediilor cianobacteriene, în special PSS, menţine la valori sporite expresia AMP-azei şi reduce insugestiv activitatea ADA-zei, fapt ce poate fi apreciat drept acţiune protectoare asupra proceselor de asigurare cu energie, de menţinere a metabolismului energetic şi nucleotidic, care la rândul lor, asigură procesele de protecţie şi reparaţie în măduva osoasă.

Bibliografie

1. Combault Aurelie, Baron Ludivine, Couillin Isabelle. *ATP release and purinergic signaling in NLRP3 inflammasome activation.* In: Front. Immunol. 2012; 3: 414.

2. Hobert J. A., Mester J. L., Moline J. & Eng C. *Elevated plasma succinate in PTEN, SDHB, and SDHDmutation-positive individuals.* In: Genet. Med. 2012;14:616–619.

3. Lee J. S., Park J. I., Kim S. H., Lee H. Y. et al. *Oral single- and repeated-dose toxicity studies on Geranti Bio-Ge Yeast, organic germanium fortified yeasts, in dogs.* In: J. Toxicol. Sci. 2004; 29(5):555-69.

4. Kramer Ph. A., Ravi S., Chacko B. et al. *A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: Implications for their use as bioenergetic biomarkers.* In: Redox Biology. 2014;2:206.

5. Koivunen P. et al. *Inhibition of hypoxia-inducible factor (HIF) hydroxylases by citric acid cycle intermediates: possible links between cell metabolismand stabilization of HIF.* In: J. Biol. Chem. 2007;282: 4524–4532.

6. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O., Sardari V., Rîvneac E., Andronache L., Ştârba O.,. Pantea V, Popa V. *Metode de cercetare a metabolismului hepatic*. Sub red. Valentin Gudumac. Elaborare metodică. USMF „Nicolae Testemiţanu". Ch.: S.n. Tipogr. „Tehnica-Info", 2012, 162 p.

7. Rashida M., Iqbal J. *Therapeutic potential of ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase, ecto-nucleotide pyrophosphate/phosphodiesterase, ecto-5'-nucleotidase*. In: Medicinal Research Reviews (Impact Factor: 8.43). 07/2014; 34(4). DOI: 10.1002/med.21302.

8. Rudic V. *BioR – Studii biomedicale şi clinice*. Chişinău: Elena VI SRL, 2007, 376p. ISBN 978-9975-9548-8-4.

9. Rudic V., Cojocari A., Cepoi L. ş. a. *Ficobiotehnologie - cercetări fundamentale şi realizări practice.* Editura Elena-V.I. Chişinău, 2007, 364 p. ISBN: 978-9975-9892-5-1.

10. Sadagopan N. et al. *Circulating succinate is elevated in rodent models of hypertension and metabolic disease.* In: Am. J. Hypertens. 2007;20:1209–1215.

11. Selak M. A. et al. *Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-a prolyl hydroxylase.* In: Cancer Cell. 2005;7, 77–85.

12. Tannahill G. M., Curtis A. M., Adamik J., et al. *Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1b through HIF-1a.* In: Nature. 2013; 496**:**238–242.

13. Yegutkin G. *Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: Important modulators of purinergic signalling cascade.* In: Biochimica et Biophysica Acta. 2008; 1783:673–694.

EVALUAREA INDICILOR BIOCHIMICI AI SERULUI SANGUIN LA FEMELE DE ŞOBOLAN GESTANTE EXPUSE CRONIC LA BIFENILI POLICLORURAŢI

Raisa Sîrcu – dr. în șt. biol., Mariana Zavtoni – cercet. șt.,
Iurie Pânzaru – dr. în șt. med., conf. univ., Octavian Grama – cercet. șt.,
Centrul Național de Sănătate Publică
e-mail: rsircu@cnsp.md, tel. 022 57-46-34

Rezumat

S-a efectuat evaluarea indicilor biochimici ai serului sanguin la femele de șobolan gestante expuse cronic la bifenili policlorurați. S-a stabilit, că la acțiunea dozelor mici de xenobiotic studiat, în organismul animalelor de laborator au loc modificări ale proceselor metabolice, care se caracterizează prin micșorarea activității transaminazelor hepatice, ALT și AST. Veridic a scăzut conținutul de creatinină și fosfor în grupul experimental de animale.

Cuvinte-cheie: bifenili policlorurați, expunere cronică, animale de laborator, parametrii biochimici, procese metabolice

Summary. Assessment of biochemical parameters of blood pregnant rats under chronic exposure of the polychlorinated biphenyls

The assessment of biochemical parameters in pregnant rats was carried out at chronic exposure of polychlorinated biphenyls. According to the obtained rezults, small doses of mentioned xenobiotic induce metabolic changes in the organism of experimental animals. These changes are manifested through decrease of the transamination enzymes activity (ALT, AST) and also of creatinine and phosphorus content.

Key words: polychlorinated biphenyls, chronic exposure, experimental animals, biochemical parameters, metabolic processes

Резюме. Оценка биохимических показателей сыворотки крови беременных крыс при хроническом воздействии полихлорированных бифенилов

В статье представлена оценка биохимических параметров основных видов обмена веществ беременных крыс при хроническом воздействии полихлорированных бифенилов. Показано, что при воздействии малых доз изучаемого ксенобиотика в организме экспериментальных животных происходят метаболические изменения, характеризующиеся снижением активности ферментов трансаминирования, АЛТ и АСТ, а также достоверным снижением содержания креатинина и фосфора.

Ключевые слова: полихлорированные бифенилы, хроническое воздействие, экспериментальные животные, биохимические параметры, метаболические процессы

Introducere

Impactul expunerii cronice a bifenililor policlorurați (BPC) asupra organismului femelelor de șobolan gestante a fost studiat în cadrul proiectului instituțional ,,Estimarea nivelului contaminării mediului înconjurător şi organismului uman cu bifenili policlorurați și alți compuși organici persistenți și elaborarea măsurilor de diminuare a impactului lor nociv".

BPC sunt compuşi izomerici complecşi cu număr diferit de atomi de clor. Bifenilii policlorurați au fost intens utilizați în diferite ramuri ale economiei naţionale, în special ca dielectric la transformatoare şi condensatoare. BPC se formează nu doar în procesele de sinteză chimică, ci şi în timpul arderii materialelor şi substanţelor ce conţin compuşi organoclorurați, precum și în timpul arderii deșeurilor menajere.

BPC sunt produse periculoase, datorită persistenței acestora în mediul înconjurător, capacității lor de bioacumulare, faptul că nu se degradează în mediul ambiant și cauzează efecte adverse și toxice asupra organismelor expuse la aceste substanțe [8].

În literatura de specialitate nu sunt date suficiente privind impactul toxic al dozelor mici de BPC (care nu depășesc limitele stabilite) asupra organismului femelelor de șobolani gestante. În acest context, scopul acestei lucrări a fost de a evalua parametrii biochimici a principalelor procese metabolice la expunerea cronică a xenobioticelor din grupul BPC asupra organismului femelelor de șobolan gestante.

Material și metode

Au fost utilizate metode standardizate aprobate pentru determinarea parametrilor biochimici [1,3]. Concentrațiile parametrilor studiați au fost determinate la analizatoarele biochimice STAR DUST MC 15 (Germania) și STAT FAX 3300 (USA). Au fost folosite seturi biochimice ale companiei ELITECH diagnostics.

În modelul experimental au fost incluse femelele

gestante de şobolan tratate cu BPC în concentraţie de 1 mg/kg de greutate corporală. Soluţia apoasă de BPC a fost întrodusă *per os* timp de 3 luni [6].

Rezultate şi discuţii

Studierea metabolismului proteic. Starea metabolismului proteic la expunerea cronică de BPC a fost estimată după conţinutul de proteine totale, albumină, uree, creatinină şi acid uric.

După cum este remarcat în tabelul 1, în timpul expunerii cronice la BPC conţinutul *de proteine totale* are tendinţe de micşorare. În grupul experimental de animale, acest indicator a constituit 66,6 ± 3,4 g/l, în grupul martor - 70,8 ± 1,1 g/l. Conţinutul de *albumină* în aceleaşi condiţii experimentale s-a modificat în felul următor: în grupul martor, fiind egal cu 29,2 ± 2,8 g/l, în grupul experimental – 25,8 ± 1,0 g/l.

Tabelul 1

Parametrii biochimici ai serului sanguin la şobolani în cadrul expunerii la BPC

Indicii studiaţi	Grupul	
	Control	BPC
proteine totale, g/l	70,8 ± 1,1	66,6 ± 3,4
albumine, g/l	29,2 ± 2,8	25,8 ± 1,0
uree, mmol/l	7,5 ± 0,8	6,7 ± 0,6
creatinina, mmol/l	61,5 ± 1,5	53,1 ± 0..
acid uric, mkmol/l	382,8 ± 92,6	721,9 ± 444,6
ALT, mkat/l	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1
AST, mkat/l	1,4 ± 0,1	0,6 ± 0,3
FA, U/l	159,3 ± 15,9	176,7 ± 31,1
GGT, U/l	2,3 ± 0,2	2,322 ± 1,1
alfa-amilaza, U/L	793,4 ± 84,0	753,4 ± 67,7
glucoză, mmol/l	6,9 ± 0,4	7,5 ± 0,6
acidul lactic, mmol/l	7,5 ± 0,8	8,9 ± 2,3
colesterolul, mmol/l	1,9 ± 0,2	1,5 ± 0,1
trigliceride, mmol/l	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,9
Ca, mmol/l	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,2
P, mmol/l	2,9 ± 0,5	1,6 ± 0,2
Mg, mmol/l	1,1± 0,2	1,3 ± 0,1

Evaluarea modificărilor produselor finale a metabolismului proteic, după cum ureea, creatinina, acidul uric, demonstrează că la expunerea cronică la BPC se reduce semnificativ nivelul *creatininei* serice (53,1 ± 0,0 mmol/l, **P<0,001**), în comparaţie cu valorile de control (61,5 ± 1,5 mmol). Conţinutul de *uree* în grupul BPC se micşorează şi constituie 6,7 ± 0,6 mmol/l în comparaţie cu grupul martor egal cu 7,5 ± 0,8 mmol/l.

Nivelul conţinutului de *acid uric* în grupul expus cronic la BPC diferă în mod semnificativ de nivelul de control, dar aceste diferenţe nu poartă un caracter veridic din cauza naturii variaţiilor individuale în conţinutul acestui parametru. Astfel, în grupul martor conţinutul de acid uric este egal cu 382,8 ± 92,6 mkmol/l, în grupul experimental - 721,9 ± 444,6 mkmol/l.

De menţionat, acţiunea cronică a BPC cauzează anumite modificări ale metabolismului proteic la femelele de şobolan gestante. Dintre indicii studiaţi a scăzut veridic conţiutul de creatinină.

Studierea activităţii enzimatice. În cadrul expunerii cronice la BPC în serul femelelor de şobolan gestante s-a studiat activitatea enzimatică a următorilor fermenţi: *alaninaminotransferaza* (ALT), *aspartataminotransferaza* (AST), *fosfataza alcalină (FA)*, g*amma- glutamiltransferaza* (GGT), a*lfa –amilaza*. În tabelul 1 sunt prezentate datele privind studierea modificărilor indicatorilor enumeraţi în expunerea cronică la BPC a organismului femelelor de şobolan gestante.

Analiza datelor arată, că activitatea transaminazelor *ALT* şi *AST* variază în mod similar, şi scade veridic în grupul experimental de animale în comparaţie cu grupul martor. Activitatea ALT în acest caz se micşorează până la 0,2±0,1 mkat/l, **P<0,05,** comparativ cu controlul - 0,4±0,1 mkat/l. Activitatea AST în condiţii experimentale se micşorează până la 0,6 ± 0,3 mkat/l, **P<0,05,** în comparaţie cu activitatea din grupul martor, egală cu 1,4 ± 0,1 mkat/l.

Activitatea *fosfatazei alcaline* a serului sanguin la şobolani în procesul de expunere cronică la BPC, comparaţiv cu nivelul de control egal cu 159,3 ± 15,9 U/l, se măreşte şi constituie 176,7 ± 31,1 U/l. Activitatea enzimei *gammaglutamiltransferaza* în grupul de animale experimentale şi martor nu diferă şi este egală cu 2,32 U/l. Activitatea enzimei *alfaamilaza* în serul sanguin a femelelor de şobolan la expunere cronică la BPC diferă în mod neesenţial de nivelul de control. Se observă tendinţă de micşorare a activităţii acestei enzime la otrăvire cu BPC. Valoarea înregistrată constituie 753,4 ± 67,7 U/l cu 793,4 ± 84,0 U/l în control.

Astfel, în procesul de expunere cronică la BPC a organismului femelelor de şobolan gestante se înregistrează o creştere semnificativă a activităţii enzimelor ALT şi AST.

Studierea metabolismului glucidic. După conţinutul de *acid lactic* şi *glucoză* se apreciază starea metabolismului glucidic al organismului. În tabelul 1sunt prezentate datele cu privire la shimbarea glucozei şi acidului lactic în serul sanguin la femelele de şobolan în procesul de expunere cronică la BPC.

În condiţiile acţiunii cronice a BPC se inregistrează modificări minore ale metabolismului glucidic în organismul animalelor din grupul experimental. Conţinutul de glucoză din sânge în procesul de expunere

la BPC creşte până la 7,5± 0,6 mmol/l, iar controlul constitie 6,9 ± 0,4 mmol/l. Conţinutul de acid lactic, de asemenea, se măreşte la animalele din grupul experimental şi constituie 8,9 ± 2,3 mmol/l.

Studierea metabolismului lipidic. Starea metabolismului lipidic în condiţii experimentale a fost evaluată după datele modificărilor *colesterolului* şi *trigliceridelor*. Din tabelul 1 se observă că conţinutul de colesterol la animalele din grupul experimental se reduce până la 1,5± 0,1mmol/l în comparaţie cu conţinutul din grupul martor – 1,9±0,2 mmol/l. Însă datele modificărilor nu au caracter veridic. Modificarea conţinutului de trigliceride în expunerea cronică la BPC are loc în felul următor. În grupul experimental de animale şi cel martor nivelul de trigliceride în serul sanguin nu au diferenţe. Astfel, valorile stabilite pentru ambele grupe se află practic în aceleaşi limite, corespunzător 1,6 ± 0,9 mmol/l şi 1,6 ± 0,3 mmol/l.

Starea metabolismului pigmentar a fost evaluată prin modificarea *bilirubinei* în serul sanguin al şobolanilor. Analiza conţinutului de bilirubină indică faptul, că în comparaţie cu control (1,8±0,2 mmol/l), în expunerea cronică la BPC nivelul acestui indicator tinde să se micşoreze şi constituie 1,6 ± 0,9 mmol/l.

Astfel, în expunerea cronică la BPC nu au loc schimbări esenţiale în conţinutul de bilirubină a serului sanguin la femelele de sobolan gestante.

După modificarea conţinutului de calciu, magneziu şi fosfor în sângele animalelor experimentale se poate evalua starea *metabolismului mineral.*

Modificările *calciului* şi *fosforului* în procesul de expunere cronică la BPC posedă tendinţe de descensiune (tabelul 1). Conţinutul de calciu se micşorează până la 1,9 ± 0,2 mmol/l atunci când conţinutul în control este 2,3 ± 0,1 mmol/l. Nivelul fosforului se micşorează până la 1,6 ± 0,2 mmol/, **P<0,05,** comparativ cu conţinutul în control, egal cu 2,9±0,5 mmol/l. Conţinutul de *magneziu* în grupurile experimentale se măreşte neesenţial şi este egal cu 1,3 ± 0,1 mmol/l. În grupul martor de animale conţinutul acestui indice este de 1,1± 0,2 mmol/l.

Compararea parametrilor studiaţi indică că în expunerea cronică la BPC nu au loc schimbări semnificative în metabolismul mineral din organismul femelelor de şobolan gestante.

Astfel, studierea indicatorilor biochimici ai serului sanguin a femelelor de şobolan gestante expuse cronic la BPC, demonstrează că se modifică veridic indicatorul metabolismului proteic, şi anume creatinina. Dintre enzimele studiate se modifică în mod veridic activitatea transaminazelor ALT şi AST. Activitatea enzimelor menţionate se diminuează în comparaţie cu activitatea în grupul martor de animale. Analiza metabolismului mineral indică, că în cazul expunerii cronice la BPC se micşorează semnificativ nivelul de fosfor în sângele animalelor experimentale.

În expunerea cronică a organismului femelelor de şobolan gestante la BPC se inregistrează o diminuare statistic veridică a activităţii enzimelor ALT şi AST. Diminuarea activităţii enzimelor sub acţiunea xenobioticilor poate fi consecinţa a trei efecte: suprimarea procesului de sinteză a apoenzimei şi cofactorilor, activarea de distrugere, inhibarea activitatăţii specifice. Este posibil să presupunem că în acest caz există un prim efect, ca consecinţă a deficitului de vitamina B_6 care serveşte ca cofactor pentru enzimele ALT şi AST. Modificările nivelului de vitamina B_6 (piridoxal) sunt sezoniere, care coincid cu timpul experimentului, conţinutul de piridoxal, de asemenea, se modifică în timpul sarcinii. Activitatea fosfatazei alcaline este testul cel mai specific al funcţiei hepatice. Reacţia de răspuns a organismului la expunerea cronică la BPC, se manifestată prin schimbarea activităţii enzimelor fosfataza alcalină şi gamma-glutamiltransferaza. Modificările activităţii ale alfa-amilazei în aceste condiţii experimentale nu sunt esenţiale.

Scăderea conţinutului de creatinină în expunerea cronică la BPC, probabil, are loc ca urmare a reducerii conţinutului de fosfor în sângele animalelor din grupurile experimentale. Micşorarea conţinutului acestui macroelement afectează procesele de fosforilare în ficat, care duc la diminuarea sintezei creatininfosfatului în ţesutul muscular, apoi şi a creatininei.

În urma analizei investigaţiilor biochimice a serului sanguin la femelele de şobolan gestante expuse la BPC a fost stabilit tipul de modificări biochimice în: metabolismul proteic, exprimat printr-o schădere veridică a conţinutului de creatinină; metabolismul glucidic, însoţit de instabilitatea nivelului de glucoză şi acid lactic; metabolismul lipidic; metabolismul bilirubinei; metabolismul mineral cu o scădere a nivelului de fosfor; activitatea enzimelor studiate, exprimate, practic, prin reducerea activităţii enzimelor de transaminare, ALT şi AST. Administrarea dozelor mici de BPC afectează parenchimul hepatic la animalele experimentale şi, în consecinţă, duc la schimbarea profilului biochimic în organismul animalelor experimentale. Astfel, influenţa factorilor de mediu de intensitate scăzută asupra organismului animalelor experimentale, contribuie la apariţia unor reacţii nespecifice care se află la limita dintre normă şi patologie. Procesul patologic care se dezvoltă în ficat, de obicei, este urmare a dezechilibrului metabolismului celular şi diminuare a proceselor de detoxifiere. Starea premorbidă este specifică pentru bolile cronice, care se dezvoltă într-o perioadă considerabilă de timp [2,4,5,7].

Concluzii:

1. A fost dovedit, că în organismul animalelor de laborator expuse cronic la bifenili policloruraţi au loc modificări ale proceselor metabolicie. Sub acţiunea acestor poluanţi se observă modificări în profilul biochimic, care se caracterizează prin micşorarea activităţii transaminazelor hepatice, ALT şi AST. La fel au scăzut veridic conţinutul de creatinină şi fosfor în grupul experimental de animale.

2. Impactul xenobioticilor studiaţi se exprimă prin modificări în profilul biochimic a organismului cu declanşarea proceselor patologice hepatice şi dezvoltarea starii premorbide a organismului.

Bibliografie

1. Gudumac V., Niguleanu V., Andrieş L. *Bazele normative ale activităţii laboratoarelor de diagnostic clinic.* Chişinău, 2006; p. 256-276.

2. Coe J.E., Ishak K.G., Ross M.J. *Estrogen-induced hepatic toxicity and hepatic cancer: differences between two closely related hamster species*. *Liver*, 1998; v.18, N.5: 343-51.

3. Gudumac V., Baciu E., Marin V. şi al. *Investigaţii enzimologice*. Elaborare metodică. Chişinău, p.37.

4. Бреслер В.М., *Организм защищается от загрязнений*. Наука и жизнь, 1989; № 7: 45-8.

5. Кузьмина Л.П., Тарасова Л.А., *Биохимический профиль организма: теоретические и практические аспекты изученпия и оценки в медицине труда.* Медицина труда и промышленная экология, 2000; № 7: 1-7.

6. Куценко С.А., *Основы токсикологии*. Санкт-Петербург, 2003; т.4: 720.

7. Оковитый С.В., *Клиническая фармакология гепатопротекторов.* Фарминдекс, М., 2002; № 3: 28-38.

8. *Полихлорированные бифенилы и терфенилы*. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной Организации Здравоохранения. Женева, ВОЗ, 1980; с. 98.

EVALUAREA RETROSPECTIVĂ A CONŢINUTULUI DE PLUMB ÎN FACTORII DE MEDIU ŞI PRODUSELE ALIMENTARE

Elena Jardan – cercet. şt. stagiar,
Centrul Naţional de Sănătate Publică

Rezumat

Articolul prezintă o evaluare a datelor de laborator privind conţinutul de compuşi ai plumbului în mediu (aer, sol, apă) şi produsele alimentare. Analiza rezultatelor de cercetare denotă faptul existenţei unei probleme actuale de sănătate publică cauzată de poluarea mediului prin compuşii de plumb. Evaluarea expunerii organismului uman la compuşii plumbului prin monitorizarea continuă a substratelor biologice ale organismului uman constituie una din sarcinile actuale ale cercetărilor viitoare în domeniul estimării concentraţiei de plumb

Cuvinte-cheie: plumb, expunere, factorii de mediu, sănătate publică

Summary. Retrospective evaluation of lead in the environment and food products

The article provides an assessment of laboratory data on the content of lead compounds in the environment (air, soil, water) and food products. Analysis of the researched results points to the existence of an actual public health problems caused by pollution of lead compounds. An actual task for further research in order to assess the exposure of human organism to lead compounds is to conduct a continuous monitoring in the biological substrates of the human body.

Key words: lead, exposure, environmental objects, public health

Резюме. Ретроспективная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды и продуктах питания

В статье представлена оценка лабораторных данных по содержанию соединений свинца в объектах окружающей среды (атмосферный воздух, почва, вода) и продуктах питания. Анализ результатов исследований указывает на существование актуальной проблемы общественного здоровья, обусловленной загрязнением окружающей среды соединениями свинца. Актуальной задачей дальнейших исследований в оценке экспозиции организма человека соединениями свинца является проведение постоянного мониторинга в биологических средах организма.

Ключевые слова: свинец, экспозиция, объекты окружащей среды, общественное здоровье

Introducere

Odată cu explozia dezvoltarea tehnologiilor industriale a crescut şi gradul de poluare a mediului înconjurător cu compuşi care au impact negativ asupra sănătăţii umane. Printre cele mai importante componente ale mediului înconjurător afectate în urma

modernizării sunt aerul, apa şi solul. Dintre poluanţii chimici cu acţiune directă asupra organismului uman se enumeră şi plumbul, care produce dereglări în starea de sănătate a oamenilor, în special a copiilor [3]. Nivelul de plumb din mediul înconjurător a sporit de peste 1000 de ori în ultimii 300 de ani. Cea mai mare creştere a fost realizată în perioada 1950-2000, în mare parte din cauza folosirii combustibililor cu plumb. În prezent pe teritoriul Republicii Moldova nu se utilizează combustibili pe bază de plumb, dar există încă multiple surse de poluare, printre care: vopsele, produsele cosmetice, bateriile şi acumulatoarele auto, vasele din lut etc. Nimerind în sol, plumbul are proprietatea de acumulare, cât şi de migrare în apele de suprafaţă.

Cu toate acestea, problema poluării mediului înconjurător cu metale grele este focusată doar asupra regiunilor industriale, iar cercetările în domeniul poluării factorilor de mediu cu plumb în activitatea de supraveghere de stat a sănătăţii publice poartă caracter mai mult informaţional şi de documentare. Nu se iau în calcul cantităţile semnificative de plumb care au fost utilizate în trecut în construcţii, transport şi alte ramuri ale economiei naţionale.

Scopul actualei lucrări constă în evaluarea retrospectivă a conţinutului de plumb în factorii de mediu şi produsele alimentare din Republica Moldova, cât şi estimarea riscului pentru sănătatea populaţiei, condiţionat de compuşii plumbului.

Material şi metode

Cercetarea conţinutului de plumb în factorii de mediu şi produsele alimentare au fost efectuate prin metoda spectrofotometrică cu absorbţie atomică, iar evaluarea gradului de contaminare a acestora a avut loc în corespundere cu standardele naţionale în vigoare. Totodată, au fost analizate datele din indicaţiile metodice privind activitatea Centrelor de Sănătate Publică (CSP) din cele două urbe: Chişinău şi Bălţi, anii de referinţă au constituit 2007-2014 (Paşapoartele). Datele colectate au fost procesate prin intermediul metode statistice computerizate: Excel şi Epi Info.

Rezultatele obţinute

În prezent populaţia Republicii Moldova este expusă unui impact continuu a factorilor chimici parveniţi din aer, apă, produse alimentare, condiţii de muncă şi habitat (pesticide, nitraţi, conservanţi, metale toxice), care pot avea influenţă semnificativă asupra stării de sănătate, îndeosebi a copiilor. Conform datelor din literatura de specialitate, plumbul este atribuit clasei I de pericol, CMA unică în aerul atmosferic constituie 0,001 mg/m^3 şi cea medie 0,003 mg/m^3 [8]. Cercetările din trecut au demonstrat că cele mai poluate zone ale Moldovei prin conţinutul de plumb le reprezintă urbele.

Metalele grele ajung în sol în urma poluării aerului atmosferic, de unde nimeresc în vegetaţii, după care se acumulează în organismele animalelor şi oamenilor.

În acest context au fost analizate datele cu privire la conţinutul plumbului în **aerul zonei de muncă** denotă faptul că pe parcursul anilor 2007-2014 în or. Chişinău au fost cercetate 688 probe şi în or. Bălţi – 249 (figura 1). În anul 2008 în Chişinău au fost înregistrare 9 probe ale aerului zonei de muncă cu depăşiri ale Concentraţiei Maximal Admisibile (CMA).

Plumbul este element toxic şi poate pătrunde în organismul uman prin **produsele alimentare** ingerate. Cercetările conţinutului de plumb în produsele alimentare efectuate în trecut denotă faptul că în fructe şi pomuşoare CMA constituie 0,5 mg/kg. Investigaţiile efectuate în produsele alimentare demonstrează faptul că în 65% din produsele investigate se conţin concentraţii de plumb ce depăşesc CMA. Concentraţii mărite de plumb au fost depistate în frunze de salată, pătrunjel, măcriş. Totodată s-a observat concentraţii scăzute de plumb în rădăcinile plantaţiilor, aceasta denotă faptul că, la moment, poluarea era prin intermediul frunzelor, nu prin sol [10, 11].

Conform Paşapoartelor analizate, din totalul de 41710 probe la care s-au efectuat 80439 investigaţii în perioada anilor 2007-2014, 6593 probe au fost testate la conţinutul de plumb în produsele alimentare în

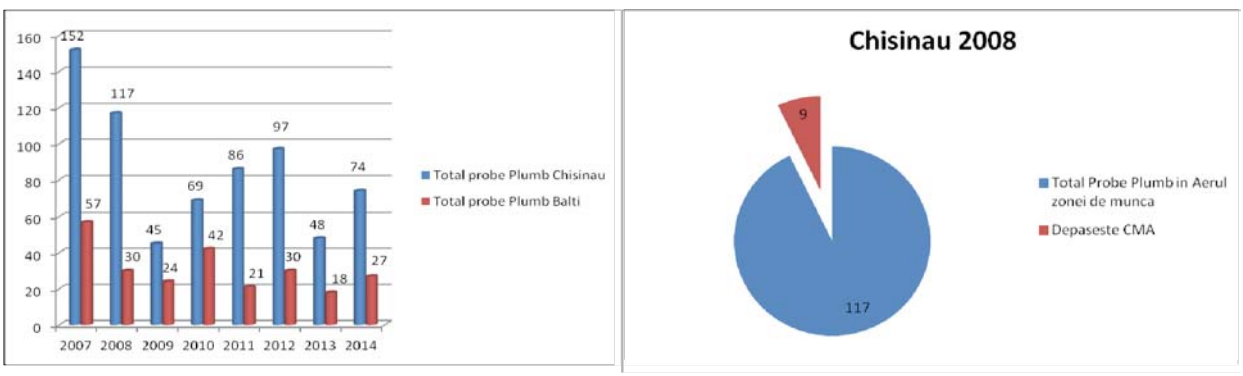


Figura 1. *Numărul probelor şi investigaţiilor efectuate la conţinutul plumbului în aerul zonei de muncă, inclusiv ce depăşesc CMA*

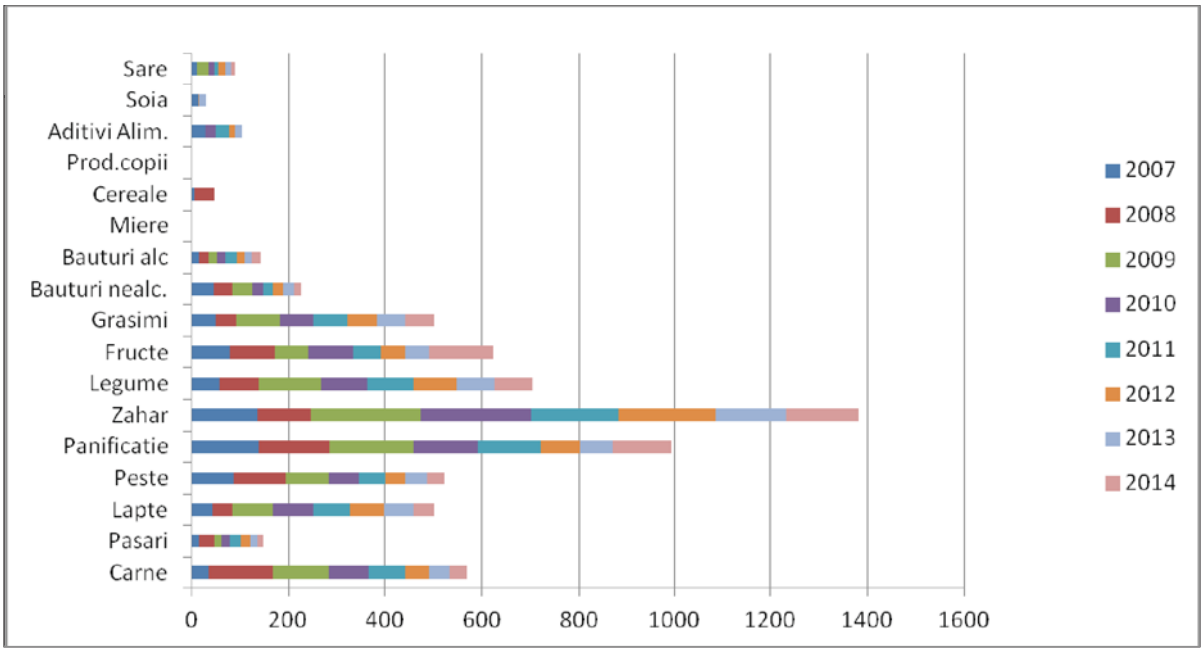


Figura 2. *Rata probelor de produse alimentare investigate la conţinutul de plumb, anii 2007-2014 în or. Chişinău*

cadrul laboratorului sanitaro-igienic din CSP Chişinău (figura 2).

În cadrul laboratorului din CSP Bălţi au fost efectuate 199 investigaţii la conţinutul de plumb în produsele alimentare, din totalul de 10501 probe şi 38294 investigaţii. În ambele cazuri nu s-au depistat depăşiri ale CMA.

Conform datelor aduse de unii cercetători, în anul 1992 nivelul plumbului în **apele subterane** a constituit 0,25 mg/l [2]. CMA a plumbului în apele de suprafaţă pentru ţările Uniunii Europene constituie 0,5 mg/m^3, Federaţia Rusă – 0,03 mg/m^3 [8]. În perioada anilor 2007-2014 au fost organizate investigaţii la conţinutul de plumb în apele de suprafaţă, după cum urmează: 677 investigaţii în sursele de aprovizionare centrală, 312 – punctele de control ale reţelei de distribuţie, 8 – surse de aprovizionare locală, 5 – ape minerale, 191 – apă din r. Nistru, 203 – lacuri şi râuri (figura 3). Rezultatele acestor investigaţii nu au înregistrat depăşiri ale CMA.

Poluarea **solului** din urbe cu plumb are loc şi prin sedimentarea acestui element cu depunerile atmosferice. Conţinutul de plumb în sol provine din emisiile mijloacelor de transport, materialele de construcţie (material de finisare), nămolurile apelor uzate, deşeurile, preparatele de uz fitosanitar şi fertilizanţi etc. Totodată a fost stabilit că în or. Chişinău concentraţiile de plumb sunt de 10 ori mai înalte decât normativele igienice adoptate în anii precedenţi. Zonele cele mai contaminate constituie cele rezidenţiale unde este stabilită necorespunderea a 17,9% de probe (13,3% în a. 2010), teritoriile instituţiilor pentru copii – 7,3%, şi terenurile de joacă pentru copii – 30,2% [4-6]. La evaluarea rezultatelor investigaţiilor efectu-

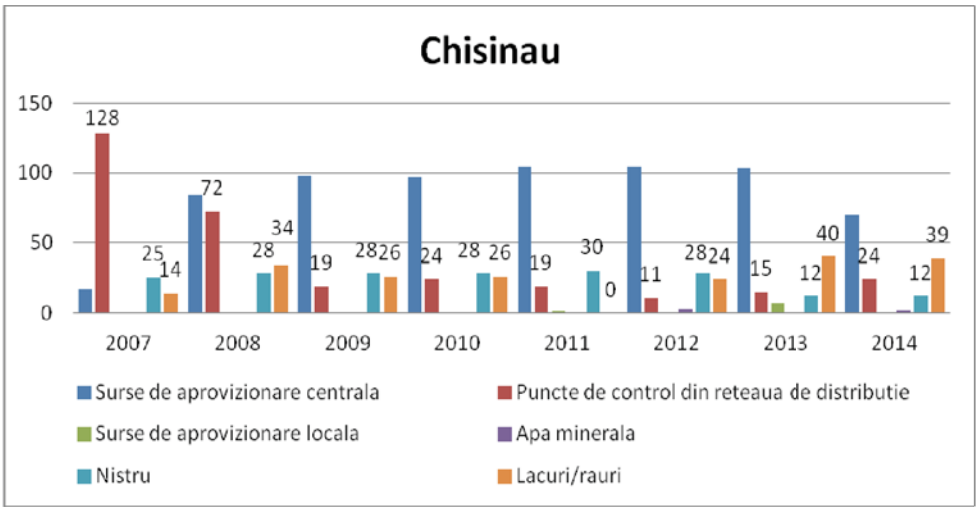


Figura 3. *Conţinutul de plumb în apele de suprafaţă a or. Chişinău, anii 2007-2014*

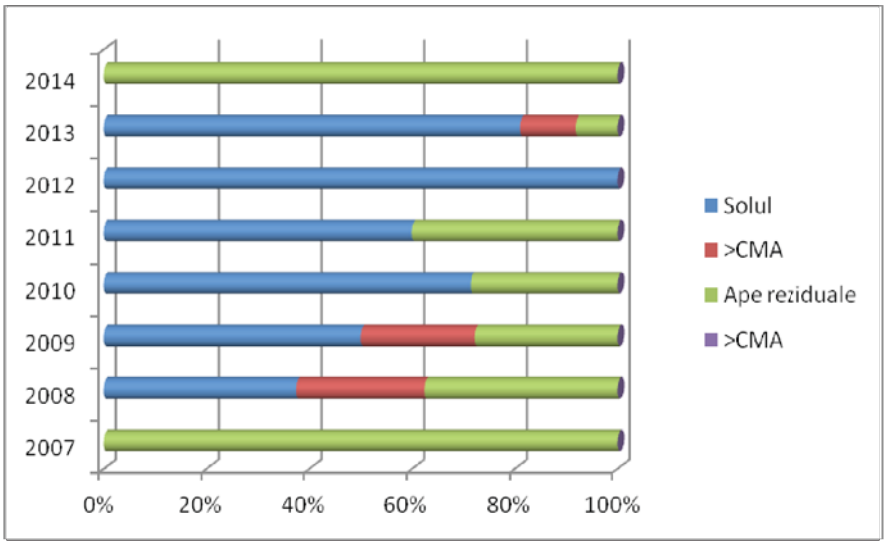


Figura 4. *Cercetări ale solului şi apelor reziduale la conţinutul de plumb în or. Chişinău, anii 2007 – 2014*

ate în perioada de referinţă s-a observat că din totalul de 325 probe de sol şi 1050 investigaţii, 51 au fost investigate la conţinutul de plumb, dintre care 10 au remarcat depăşiri ale CMA. Pe când apele reziduale au fost cercetate la conţinutul de plumb în 18 probe din totalul de 250, depăşiri ale CMA nu s-au înregistrat (figura 4).

Frunzele sunt o parte a regnului vegetal care atrag concentraţii de plumb. Astfel, conform surselor de literatură este demonstrat faptul că pe străzile unde sunt copaci concentraţiile de plumb în sol sunt mai mari decât unde este iarbă. Totodată s-a dovedit că din toate tipurile de copaci, teiul atrage cel mai mult concentraţiile de plumb [10, 11]. Un studiu realizat în anii 1990 de către un grup de autori privind concentraţiile de plumb în frunzele copacilor de nuci şi măr din preajma unei zone agricole din apropierea or. Tiraspol demonstrează concentraţii mărite de plumb pe o rază de 45 m în frunzele de nuci. În anul 2012 conform planului de activitate al laboratorului ştiinţific pericole chimice şi toxicologie au fost investigate probe de frunze colectate în zonele de agrement ale or. Chişinău şi au fost depistate concentraţii de 0,24-0,43 mg/kg ceea ce se încadrează în limitele admise.

Concluzii:

1. În rezultatul evaluării datelor din centrul urbei poluarea solului cu plumb trebuie să fie evaluată ca critică. Toate acestea impun necesitatea de a monitoriza calitatea factorilor de mediu, ca urmare a evaluării stării de sănătate a populaţiei din Republica Moldova. Analiza retrospectivă a rezultatelor investigaţiilor menţionate mai sus vorbesc despre existenţa unei probleme actuale de sănătate publică condiţionată de contaminarea factorilor de mediu cu compuşi ai plumbului. Pe parcursul ultimilor ani în mediul înconjurător au fost degajate cantităţi mari de compuşi a plumbului, care au suplimentat fondul existent al acestui element toxic. Necătând la aceasta, studii recente privind încărcătura reală a factorilor de mediu cu plumb nu au fost efectuate.

2. Astfel, evaluarea impactului asupra organismului uman al metalelor grele, în special al compuşilor plumbului, reprezintă una dintre cele mai actuale sarcini de asigurare a sănătăţii umane, în special, a copiilor de vârstă fragedă. În acest context, odată cu estimarea igienică a încorporării plumbului din factorii de mediu şi produsele alimentare va fi posibilă evaluarea riscului prin intermediul metodei de biomonitoring al expunerii la substanţe periculoase şi cercetarea indicatorilor clinico-biochimici – ca semnal de perturbare a sănătăţii umane.

Bibliografie

1. Jardan Elena, Sîrbu Svetlana. *Concentraţiile reale de Plumb în factorii de mediu şi argumentarea perspectivei de studiere în RM.* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei 5 (41). Chişinău, 2013. p. 208-212.20.

2. Mârlean N. *Atlasul geochimic al oraşului Chişinău.* Chişinău: Ştiinţa, 1992. p. 4-113.

3. Nicolae Mărunţelu, *Poluarea chimică şi sănătatea*. Rrevista de informare profesională, Bucureşti 2010, 6p.

4. Raportul naţional situaţional privind managementul durabil al substanţelor chimice din Republica Moldova. UNDP, MM, EPPO, 2012.115-131 p.

5. Supravegherea de stat a sănătăţii publice în Republica Moldova (raport naţional), Chişinău 2011. 140 p.

6. *Supravegherea de stat a sănătăţii publice în Republica Moldova* (raport naţional), Chişinău 2012. 105 p.

7. *Supravegherea de stat a sănătăţii publice în Republica Moldova* (raport naţional), Chişinău 2013. 173 p.

8. World Health Organisation. *Regional Office for Europe. Water and health in Europe.* Report No. 93. 2000. p. 127-129.

9. Бурма В., Энхцэцэг Ш. *Гигиеническая оценка*

загрязнения окружающей среды свинцом, влияние на здоровье и профилактические методы. Тезисы научных трудов. N. 2, 2000, с. 137-139.

10. Мырлян Н.Ф., *Геохимия агроландшафтов Молдавий,* Кишинев «Штиинца», 1989, с. 3-74.

11. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мес: Гигиенические нормативы ГН 2.1.6.1338-03 утв. Гл. Гос. Сан. Вр. РФ, 21 мая 2003, 86 с.

ELABORAREA METODEI SPECTROFOTOMETRICE UV-VIS DE DETERMINARE CANTITATIVĂ A IZOHIDRAFURALULUI, METILURACILULUI ŞI BENZOCAINEI DIN UNGUENTUL COMBINAT

Elena Donici,
Catedra Chimie farmaceutică şi toxicologică,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Utilizarea medicamentelor combinate în tratamentul plăgilor infectate facilitează cu mult farmacoterapia. Izohidrafural este un compus organic care are acţiune antibacteriană, metiluracilul este o substanţă regenerantă şi benzocaina este un anestezic local. Combinaţia acestor trei substanţe medicamentoase într-un unguent combinat are un efect mai benefic şi mai rapid în tratarea plăgilor purulente. S-a elaborat metoda spectrofotometrică UV-VIS de determinarea cantitativă a izohidrafuralului, metiluracilului şi benzocainei din unguentul combinat. Metoda este exactă şi precisă, erorile fiind în limitele admise de exigenţele controlului medicamentelor pentru substanţele active (valorile RSD pentru izohidrafural – 1,464%, metiluracil – 0,554% şi benzocaină – 0,392%).

Cuvinte-cheie: metoda spectrofotometrică UV-VIS, benzocaină, metiluracil, izohidrafural

Summary. Development of UV-VIS spectrophotometric method for quantitative determination of izohydrafural, methyluracil and benzocaine in combined ointment

The use of combined drugs for the treatment of infected wounds facilitates the pharmacotherapy.Izohydrafural is an organic compound that has antibacterial effect, methyluracil is a regenerating substance and benzocaine is a local anesthetic. The combination of these three drugs in a combined ointment has a beneficial effect in treating more easily the purulent wounds. It was developed the UV-VIS spectrophotometric method for the quantitative determination of izohydrafural, methyluracil and benzocaine in the combined ointment. The method is accurate and precise, the errors are within the limits of drug control requirements for active substances (RSD values for izohydrafural - 1,464% methyluracil – 0,554% and benzocaine – 0,392%).

Key words: UV-VIS spectrophotometric method, benzocaine, methyluracil, izohydrafural

Резюме. Разработка спектрофотометрического метода в УФ- и видимой области для количественного определения изогидрафурала, метилурацила и бензокаина в комбинированной мази

Применение комбинированных препаратов для лечения инфицированных ран значительно облегчает фармакотерапии. Изогидрафурал это органическое соединение, которое обладает антибактериальными свойства, метилурацил является регенерирующим веществом и бензокаин – местным анестетиком. Сочетание этих трех препаратов в комбинированной мази оказывает благотворное действие при лечении гнойных ран. Был разработан спектрофотометрический метод о в УФ - и видимой области для количественного определения изогидрафурала, метилурацила и бензокаина в комбинированной мази. Метод является верным и точным, погрешности находятся в пределах требований по контролю активных веществ (значения RSD для изогидрафурала – 1,464% метилурацила – 0,554% и бензокаина – 0,392%).

Ключевые слова: УФ-В спектрофотометрический метод, бензокаин, метилурацил, изогидрафурал

Introducere

Terapia plăgilor infectate continuie să fie o problemă actuală din mai multe considerente: incidenţa înaltă, dezvoltarea rezistenţei microorganismelor la antibiotice dar şi necesitatea administrării mai multor medicamente. Metodele contemporane de tratament în plăgi infectate includ diverse combinaţii medicamentoase, care asigură tratarea rănii în toate fazele sale. În prima fază, exudativă, este necesar administrarea preparatelor antiinflamatoare, antibacteriene

şi analgezice care ar reduce inflamaţia, durerea şi ar asigura distrugerea bacteriilor. În fazele de proliferare şi epitelizare sunt necesare preparate cu acţiune regenerantă pentru a stimula formarea ţesutului nou [9].

Astfel, au fost selectate următoarele substanţe active pentru formularea medicamentelor combinate pentru tratamentul plăgilor infectate: izohidrafural, metiluracil şi benzocaină.

Izohidrafural (izonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice) este un compus organic nou, din rândul nitrofuranilor, care se caracterizează prin acţiune antibacteriană pronunţată, toxicitate joasă şi stabilitate înaltă [6]. Acest principiu activ a fost deja inclus în formele farmaceutice: soluţia „Izofural" 0,05% şi unguent Izofural 0,1%, ambele fiind pentru uz extern. Metiluracil (6-methylpirimidine-2,4-diol) este un derivat al pirmidinei, folosit pentru tratarea diferitor forme de leucopenie, plăgi şi arsuri [3]. Benzocaina, un ester al acidului para-aminobenzoic, este un anestezic local utilizat pentru anestezia de suprafaţă [4, 5]. Substanţele medicamentoase descrise au fost combinate în aceeaşi formă farmaceutică – unguent, care are un efect benefic în afecţiunile inflamatorii dermatologice asociate cu infecţii bacteriene. Elaborarea metodelor de analiză calitativă şi cantitativă a unguentului elaborat va permite standardizarea acestuia şi întocmirea documentelor analitice de normare a calităţii [7].

Metoda spectrofotometrică în ultraviolet şi vizibil este considerată una dintre metodele clasice de analiză a medicamentelor, deşi importanţa ei nu s-a diminuat în timp [7].

În contextul celor menţionate, scopul lucrării a fost elaborarea metodei spectrofotometrice UV-VIS de determinare cantitativă simultană a benzocainei, metiluracilului şi izohidrafuralului din unguentul combinat.

Material şi metode

În calitate de substanţe medicamentoase, reactivi şi solvenţi s-au folosit: izohidrafural, sintetizat la Catedra Chimie organică a USM; metiluracil (Sigma Aldrich), benzocaină (Sigma Aldrich), dimetilformamidă (Reag.Ph.Eur. for analysis, ACS, ISO). A fost utilizat spectrofotometrul Agilent Technologies 95-00.

S-au preparat soluţiile standard de izohidrafural, metiluracil şi benzocaină cu concentraţiile 5 µg/ml în dimetilformamidă.

Tehnica de preparare a soluţiei standard de izohidrafural: 0,005 g (masă exactă) substanţă standard de izohidrafural se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 50 ml, se aduce la cotă cu acelaşi solvent (sol. A). 2,5 ml sol. A se plasează în balon cotat de 50 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent (sol. etalon B).

Tehnica de preparare a soluţiei standard de metiluracil: 0,005 g (masă exactă) substanţă standard de metiluracil se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 50 ml, se aduce la cotă cu acelaşi solvent (sol. A). 2,5 ml sol. A se plasează în balon cotat de 50 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent (sol. etalon B).

Tehnica de preparare a soluţiei standard de benzocaină: 0,005 g (masă exactă) substanţă standard de benzocaină se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 25 ml, se aduce la cotă cu acelaşi solvent (sol. A). 2,5 ml sol. A se plasează în balon cotat de 50 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent (sol. etalon B).

Se măsoară absorbanţa soluţiilor standard la spectrofotometru în cuvele cu grosimea 1 cm, în regiunea 200 – 350 nm. În calitate de soluţie de referinţă a servit dimetilformamida (figurile 1,2,3).

Pentru stabilirea intervalului de concentraţii în care se respectă legea absorbanţei s-a construit curba de etalonare pentru izohidrafural, metiluracil şi benzocaină. Pentru aceasta s-a preparat soluţiile etalon de bază (sol. A) pentru fiecare substanţă standard: 0,005 g (masă exactă) de fiecare substanţă standard se dizolvă în dimetilformamidă în câte un balon cotat de 50 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent. Soluţiile etalon de lucru s-au preparat prin diluarea soluţiei A într-o regresie pătratică. Pentru izohidrafural s-au obţinut 4 soluţii cu concentraţiile de 2, 4, 6 şi 8 µg/ml. Pentru metiluracil s-au obţinut 4 soluţii cu concentraţiile de 5, 10, 15 şi 20 µg/ml. Pentru benzocaină s-au obţinut 4 soluţii cu concentraţiile de 1, 5, 10 şi 15 µg/ml. S-au obţinut spectrele de absorbţie ale acestor soluţii. S-a urmărit variaţia lungimii de undă la absorbanţa maximă şi valoarea maximelor de absorbanţă.

Pentru a elabora tehnica de dozare spectrofotometrică a benzocainei, metiluracilului şi izohidrafuralului din unguentul combinat, s-a efectuat extracţia principiilor active din unguent. Astfel, 0,5 g de unguent (masă exactă), se pune în patentulă de porţelan, se adaugă 10 ml de dimetilformamidă şi se încălzeşte pe baia de apă până la topirea excipientului, amestecând cu bagheta de sticlă. După răcire se separă stratul de dimetilformamidă într-un balon cotat de 25 ml. Extracţia cu dimetilformamidă se repetă de 3 ori cu câte 5 ml de dimetilformamidă, unind fracţiunile, apoi se aduce la cotă cu acelaşi solvent. În rezultat s-a obţinut o extracţie limpede şi transparentă, de culoare galben-oranj.

Tehnica de preparare a probei de izohidrafural: 4 ml de extract se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 10 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent.

Tehnica de preparare a probei de metiluracil: 0,2 ml de extract se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 10 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent.

Tehnica de preparare a probei de benzocaină: 0,5 ml de extract se dizolvă în dimetilformamidă într-un balon cotat de 10 ml şi se aduce la cotă cu acelaşi solvent.

Au fost obţinute spectrele UV-VIS ale soluţiilor obţinute în regiunea 200-350 nm, în cuva cu grosimea 1 cm. În calitate de soluţie de referinţă a servit dimetilformamida (figurile 1,2,3).

Conţinutul de substanţă medicamentoasă în unguent s-a calculat conform formulei:

$$X = \frac{A_x * m_{st} * V_{pst}}{A_{st} * m_{ung} * V_{px}} * P$$, în care:

A_x – absorbanţa soluţiei probă de analizat;

A_{st} – absorbanţa soluţiei substanţei standard;

m_{st} – masa substanţei medicamentoase standard, g;

m_{ung} – masa unguentului luat pentru analiză, g;

V_{pst}, V_{px} – diluţiile folosite prepararea probelor şi soluţiilor standard, ml

P – masa totală a unguentului, g.

Rezultate

Au fost obţinute spectrele UV-VIS ale soluţiilor probe şi ale substanţelor standard de izohidrafural, metiluracil şi benzocaină în regiunea 200-350 nm (figurile 1,2,3).

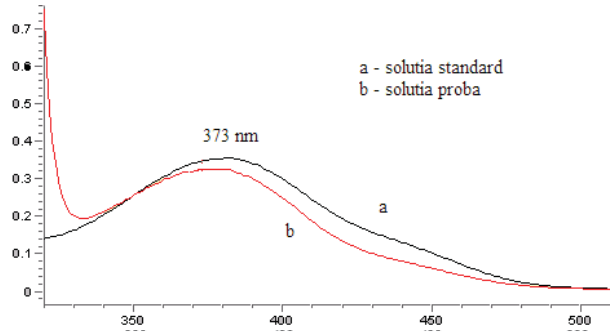


Figura 1. *Spectrul de absorbţie al soluţiei standard de izohidrafural 5 µg/ml şi soluţiei probă de izohidrafural 4 µg/ml*

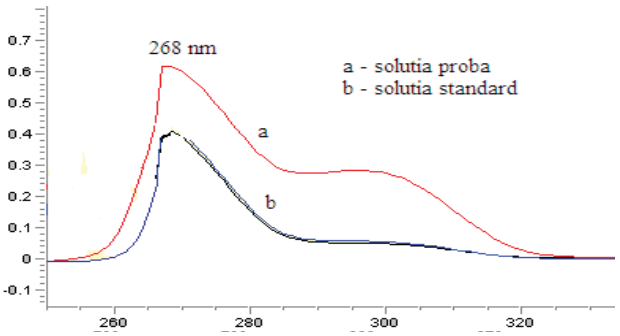


Figura 2. *Spectrul de absorbţie al soluţiei standard de metiluracil 5 µg/ml şi soluţiei probă de metiluracil 10 µg/ml*

Tabelul 1

Rezultatele determinării cantitative ale izohidrafuralului, metiluracilului şi benzocainei din unguentul combinat

Parametrii statistici / Unguentul combinat		Izohidrafural probă	Metiluracil probă	Benzocaină probă
Numărul de măsurători	n	5	5	5
Valoarea medie a conţinutului de substanţă, g	$\overline{X}$	0,104	5,05	1,011
Abaterea standard	^2S	$2*10^{-5}$	$8*10^{-4}$	$2*10^{-5}$
	S	0,004	0,028	0,004
Coeficientul Student, 95%	t	2,776	2,776	2,7764
Abaterea medie pătratică	$S_{\overline{x}}$	0,0007	0,013	0,0018
Abaterea standard relativă	RSD,%	1,464	0,554	0,392
Intervalul de încredere	$\overline{\Delta X}$	0,002	0,035	0,0049
Rezultatul final	$\overline{X}-\overline{\Delta X}$	0,102	5,015	1,0059
	$\overline{X}+\overline{\Delta X}$	0,105	5,086	1,0157
Eroarea relativă	*E%*	1,818	0,688	0,4867

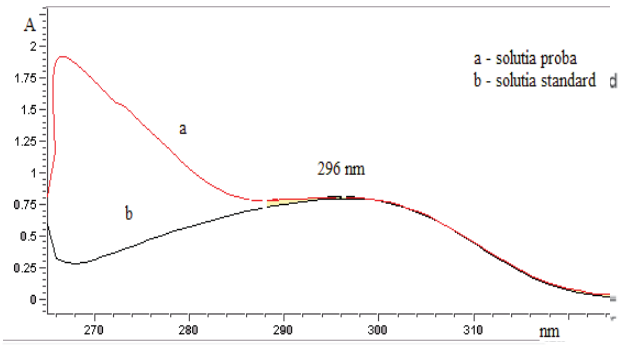


Figura 3. *Spectrul de absorbție al soluției standard de benzocaină 5 µg/ml și soluției probă de benzocaină 5 µg/ml*

Rezultatele determinării cantitative ale substanțelor active din unguentul combinat sunt redate în tabelul 1.

Discuții

S-a cercetat posibilitatea determinării cantitative a izohidrafuralului (0,1%), metiluracilului (5%) și benzocainei (1%) din unguentul combinat prin metoda spectrofotometrică.

S-au analizat trei probe, pentru fiecare din acestea efectuându-se câte cinci determinări conform metodei descrise la dozare. Rezultatele obținute au fost supuse evaluării statistice (tabelul 1). S-a determinat pentru izohidrafural: valoarea medie 0,104 g; coeficientul de variație (abaterea relativă standard) este 1,464%. După cum se observă, această condiție este îndeplinită, aşa dar metoda este precisă (tabelul 1). Pentru metiluracil: valoarea medie 5,05 g; coeficientul de variație (abaterea relativă standard) este 0,554%. Pentru benzocaină: valoarea medie 1,011 g; coeficientul de variație (abaterea relativă standard) este 0,392%. Condiția de admisibilitate prevede, că o metodă poate să fie considerată reproductivă dacă coeficientul de variație este mai mic sau egal cu 2%. Astfel, metoda spectrofotometrică UV-VIS elaborată poate fi considerată reproductivă.

Concluzie

A fost elaborată metoda spectrofotometrică UV-VIS de determinare cantitativă simultană a benzocainei, metiluracilului și izohidrafuralului din unguentul combinat. Eroarea relativă la dozarea izohidrafuralului a fost 1,818%, metiluracilului a fost 0,688% și benzocainei: 0,4867%.

Bibliografie

1. George C.S. Hoffman, Melmon BB Kenneth L., Nierenberg D.W. *Melmon and morrelli's clinical pharmacology*. 4th ed. Mcgraw Hill Publishers. 2000; 713-733.

2. Goyal R.K. *Derasari and gandhi's elements of pharmacology*. 16th ed. BS Shah Prakashan. 2007; 228, 567.

3. I.I. Brekhman. *Man and biologically active substances*: *The Effect of Drugs, Diet and Pollution on Health.* 1st ed. Pergamon, 1980, 102.

4. Jelvehgaria M., Mohammad-Reza R., Hedayte S., *Mucoadhesive and Drug Release Properties of Benzocaine Gel*. Ir. J. of Pharm. Sciences, 2006: 2(4): 185-194.

5. Martindail the extra Pharmacopeia, London: Pharmaceutical Press, 2005; Vol.2; p. 1370.

6. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Stoleicov S., Diug E., *Izohidrafural – remediu nou antibacterian.* Comunicare I. Studiul acțiunii antibacteriene, Anale şt. ale USMF „Nicolae Testemiţanu", Chişinău, 2003, 240-243.

7. Tihon I., Uncu L., Valica V., Vâslouh O., Ciobanu R., *Elaborarea metodei spectrofotometrice de dozare a metiferonului*. Anale şt. ale USMF „Nicolae Testemiţanu", ed. IX (1), 2008, 279-282.

8. United States Pharmacopoeia 30, NF 25. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 2007; 2263-2264.

9. Привольнев В.В., Каракулина Е.В., *Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции*. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия, Том 13 (3), 2011, 210.

PARTICULARITĂŢI MEDICO-SOCIALE ALE MALADIILOR CARDIOVASCULARE LA VÂRSTNICI DIN MEDIUL RURAL

Anatol Negară – dr. în şt. med., conf. univ., Tudor Grejdian – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Vlad Badan – lector superior, Felicia Lupaşcu-Volontir – cercet. şt., Viorica Mazniuc – rezident, Gabriela Şoric – cercet. şt., IP USMF „Nicolae Testemiţanu"

"Mai important decât să dai ani vieţii, este să dai viaţă anilor"
Ana Aslan

Rezumat

Problema abordată în acest articol constă în analiza situaţiei privind morbiditatea şi mortalitatea prin maladii cardiovasculare a populaţiei vârstnice din Republica Moldova, identificarea şi estimarea impactului factorilor de risc cardiovas-

culari, precum şi elaborarea unor metode şi strategii de prevenire şi promovarea acestora în contextul îngrijirii primare şi secundare.

Cuvinte-cheie: morbiditate, mortalitate, determinanţi, prevenire

Summary. Particulars of medical social cardiovascular diseases in rural areas to elderly

The problem addressed in this article is to analyze the situation regarding cardiovascular disease morbidity and mortality of the elderly population in Moldova, identifying and assessing the impact of cardiovascular risk factors and developing methods and strategies for prevention and promotion in the context of primary care and side.

Key words: morbidity, mortality, promotion, prevention

Резюме

Проблема рассматривается в этой статье, чтобы проанализировать ситуацию с сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди пожилого населения в Молдове, выявления и оценки влияния факторов сердечно-сосудистого риска и разработки методов и стратегий для профилактики и укрепления в контексте первичной помощи и сторона.

Ключевые слова: заболеваемости, смертности, оценки, профилактики

Actualitatea temei

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de deces, internare în spital şi handicap fizic la nivelul populaţiei adulte şi vârstnice din întreaga lume. Potrivit estimărilor, anual se înregistrează circa 17.3 mln de decese prin boli cardiovasculare.

Rata mortalităţii CV variază cu vârsta, statutul socio-economic, etnia şi regiunea geografică, fiind mai crescută la vârstnici, bărbaţi şi la persoanele cu stare socio-economică precară. Deoarece aproximativ 85% din populaţia lumii aparţine ţărilor slab dezvoltate sau cu nivel mediu de dezvoltare, rata globală a evenimentelor cardiovasculare este foarte crescută şi într-o continuă ascensiune. Mortalitatea cardiovasculară cea mai crescută se înregistrează în ţările Europei de Est, aproximativ 58%, iar cea mai scăzută de 10%, în unele ţări din Africa. În ţările puternic dezvoltate din punct de vedere economic acest procent ajunge la 38%.Vulnerabilitatea ţărilor cu venit mic şi mediu pe cap de locuitor, precum este Republica Moldova, depăşeşte considerabil riscul ţărilor cu economii avansate.

În Europa BCV este responsabilă de aproximativ ½ din totalul deceselor, cauzând peste 4,35 milioane de decese în fiecare an în cele 53 de state membre ale Organizatiei Mondiale a Sănătaţii - Regiunea Europeană şi peste 1,9 milioane de decese în fiecare an în Uniunea Europeană. BCV reprezintă cauza a 42% dintre decesele înregistrate în rândul populaţiei masculine şi respectiv 55% din decesele din rândul femeilor din Uniunea Europeană.

În Republica Moldova, în structura mortalităţii generale a populaţiei, maladiile cardiovasculare se situează pe primul loc, constituind 57,5% din numărul total de decese pe parcursul ultimilor 10 ani. Numărul celor decedaţi rămâne la un nivel înalt în ultimii 5 ani, cu o uşoară scădere în anul 2013 (în 2009 – 663,2; în 2010 – 688,1; în 2011 – 633,4; în 2012 – 641,6 şi în 2013 – 621,9 cazuri de deces la 100 000 de populaţie) [2]. Mortalitatea cardiovasculară înaltă din Republica Moldova depăşeşte nivelul mediu global aproape de două ori.

Conform datelor Biroului Naţional de Statistică, estimativ numărul total al persoanelor cu diferite maladii cardiovasculare constituie– 539,3 mii de bolnavi în anul 2013, dintre care 69,4 mii fiind depistaţi primar. În raport cu locul de reşedinţă, mortalitatea generală este semnificativ mai sporită în mediul rural. În raport cu zona geografică, mortalitatea generală este mai sporită în raioanele de Nord.

Incidenţa şi prevalenţa bolilor cresc odată cu înaintarea în vârstă. În general, circa 70% din vârstnici suferă de boli cronice, cele mai mari rate de prevalenţă fiind înregistrate pentru bolile aparatului circulator (45,0%)[2]. În localităţile rurale prevalează infarctul miocardic (239,4‰ faţă de urban 205,8‰), pe când în mediul urban o prevalenţă mai mare o are hipertensiunea arterială (632,6 cazuri faţă de 549,9 cazuri la 1000 vârstnici din rural).

Morbiditatea cardiovasculară înaltă în Republica Moldova se asociază cu adresabilitatea redusă pentru asistenţă la etapele precoce ale maladiei, ceea ce conduce la depistarea tardivă, pierderea capacităţii de muncă şi apariţia frecventă a complicaţiilor cu risc vital. La începutul anului 2014 în Republica Moldova locuiau 559,5 mii persoane în vârstă de 60 ani şi peste, ce constituie circa 15 la sută din numărul total al populaţiei stabile. Aproximativ două treimi din numărul total al vârstnicilor locuiesc în mediul rural. În funcţie de vârstă, se constată că fiecare a treia persoană este în vârsta cuprinsă între 60-64 ani, iar 13,7% sunt persoanele care au mai mult de 80 ani.

La etapa actuală studierea patologiilor cu incidenţă înaltă la vârstnici, precum BCV, este de o însemnătate deosebită având în vedere atât speranţa scurtă de

viaţă a populaţiei Republicii Moldova, cât şi creşterea demografică a populaţiei vârstnice, ceea ce impune eforturi susţinute pentru spitalizarea şi îngrijirea acestei categorii cu risc, extrem de vulnerabilă biologic, economic şi social.

Factorii de risc:

Bolile cardiovasculare au o etiologie multifactorială şi rezultă din interacţiunile complexe dintre indivizi şi mediu, din caracteristicile individuale ale persoanei (sexul, etnia, predispoziţia genetică), din influenţa determinanţilor sociali, economici şi de mediu ai sănătăţii, cât şi din insuficienţa factorilor de protecţie a sănătăţii. BCV sint legate de factori de risc care stau la baza determinanţilor acestor boli şi care oferă oportunităţi pentru intervenţie.

Factorii de risc asociaţi cu riscul pentru evenimente cardiovasculare pot fi divizaţi în 3 categorii:

1) Determinanţi biologici;
2) Determinanţi ai stilului de viaţă;
3) Determinanţi generali: Modificabili, Nemodificabili.

Tabelul 1

Factorii de risc cardiovasculari

1. Determinanți biologici	2. Determinanți ai stilului de viață	3. Determinanți generali	
		nemodificabili	modificabili
TA ↑	Fumat	Vârsta	Venit
Glicemia ↑	Dieta nesănătoasă	Sex	Educaţie
Colesterolul sanguin ↑	Abuz de alcool	Predispoziție genetică	Condiţii de viaţă
Exces ponderal/obezitate	Inactivitate fizică	Etnie	Condiţii de muncă

Mecanismele care leagă factorii psihosociali de creşterea riscului pentru BCV includ stilul de viaţă nesănătos (mai frecvent fumatul, alegeri alimentare nesănătoase şi mai puţin efort fizic), creşterea accesărilor serviciilor de ingrijiri pentru sănătate şi scăderea aderenţei la recomandările de schimbare a stilului de viaţă sau la medicaţia cardiacă. Se estimează ca numai pe baza vârstei şi sexului (în special, de sex masculin) riscul de deces prin BCV creşte peste pragul de 5-10%.

Evidenţierea factorilor de risc ai bolilor cardiovasculare, monitorizarea şi evaluarea impactului acestora asupra stării de sănătate a populaţiei vârstnice şi implementarea măsurilor adecvate de control vor contribui la îmbunătăţirea sănătăţii populaţiei şi la reducerea costurilor pentru tratament, îngrijiri medicale şi asistenţa socială.

Scopul studiului

Estimarea impactului factorilor de risc cardiovasculari la pacientul vârstnic ţinând cont de aspectul medico-social.

Obiectivele cercetării vizează:

1. Studierea structurii morbidităţii la pacienţii vârstnici şi evaluarea ei;
2. Evidenţierea condiţiilor de trai, aspectelor medico-sociale şi principalelor determinante a BCV la populaţia vârstnică din Republică;
3. Argumentarea impactului factorilor de risc asupra sănătăţii cardiovasculare.
4. Elaborarea unei strategii populaţionale de prevenire a BCV şi promovare a sănătăţii cardiovasculare la populaţia vârstnică (60 ani şi peste)

Material şi metode

În studiu au fost incluşi 100 locuitori ai Republicii cu vârsta de peste 60 de ani (vârsta maximă fiind de 94 de ani). Printre ei - 56 de persoane (56%) au constituit grupul I cu vârsta de 60 – 69 de ani, 28 de persoane (28%) – grupul II cu vârsta de 70 – 79 de ani şi 16 persoane (16%) – grupul III cu vârsta de peste 80 de ani. Persoanele de gen feminin au constituit 47% (47 p.) şi, respectiv 53% (53 p) de gen masculin, iar conform clasei sociale –29% (29 p.) din cei studiaţi au fost muncitori şi 67% (67 p.) – ţărani, restul fiind reprezentaţi prin intelectuali 4%(4 p.). La interogarea tuturor persoanelor ce au intrat în studiu precum şi conform evaluării medicului cardiolog – 84% (84 p.) din populaţie prezintă condiţii satisfăcătoare de trai, 9% (9 p.) – condiţii nesatisfăcătoare şi 7% (7 p.) – condiţi bune de trai.

Chestionarul pentru aprecierea riscului cardiovascular total a fost elaborat în baza recomandărilor Societăţii Europene de Cardiologie şi Societăţii Române de cardiologie (modelul HeartSCORE). La bază este modelul de calcul „SCORE" al Societăţii Europene de Cardiologie pentru calcularea riscului de mortalitate prin boala cardiovasculară la 10 ani, model care implică aplicarea următoarelor 5 variabile: vârsta, sexul, fumatul, valoarea TA şi valoarea colesterolului.

S-a completat câte o fişă de evaluare individuală pentru fiecare persoană evaluată în cadrul studiului.

S-a consemnat statusul de fumător al pacientului investigat în momentul evaluării. S-a măsurat TA în poziţie şezândă, la ambele braţe şi luându-se ca referinţă valoarea cea mai mare. S-au efectuat cel puţin două determinări la un interval de 5 minute şi s-au notat în Fişa de evaluare individuală valoarea medie a acestora. S-a consemnat existenţa tratamentului medicamentos antihipertensiv şi hipolipemiant la pacientul investigat.

S-a consemnat valoarea colesterolului total determinată în cadrul programului în asistenţa medicală primară.

S-a stabilit riscul SCORE al pacientului investigat în baza diagramei SCORE pentru risc crescut.

Rezultatele proprii şi discuţii

Conform rezultatelor estimate, din numărul total de 100 persoane vârstnice evaluate cu scopul aprecierii riscului CV total şi consilierii în vederea modificării modului de viaţă, au constituit 47 (47%) femei şi 53 (53%) de bărbaţi. În funcţie de regiune geografică ponderea cea mai mare a fost în cea de Nord 64 (64%).

Din numărul total de persoane evaluate după riscul SCORE, pentru identificarea pacienţilor cu factori de risc cardiovascular, după criteriul de vârstă, persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: ponderea cea mai mare o deţin persoanele în vârsta 60-69 ani (56%), în vârstă de 70-79 ani (28%), iar persoanele evaluate în vârstă de 80 ani şi mai mult (16%).

Rezultatele evaluării factorilor de risc CV denotă, că fiind solicitaţi să răspundă la întrebarea, dacă fumează - 24% din personalele evaluate au confirmat că sunt fumători, iar 72% din persoanele evaluate au negat acest fapt. De remarcat este că 4% au relatat că sunt ex-fumători.

Din numărul total de persoane evaluate în cadrul screeningului CV, pentru identificarea pacienţilor cu factori de risc cardiovascular, după criteriul valorii tensiuniii arteriale sistolice (TAS), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: persoane cu TAS 140-159 mmHg constituie 42%, cu TAS <130 mmHg – 8% şi cu TAS 130-139 mmHg sunt 18%. Totodată au fost înregistrate următoarele valori sporite ale TAS: persoane cu TAS 169-179 mmHg au constituit 26% şi respectiv cu TAS ≥180 mmHg constituie 6% din totalul persoanelor evaluate.

Conform analizei datelor valorilor tensiunii arteriale diastolice (TAD), persoanele examinate au fost distribuite în modul următor: persoane cu TAD < 85 mmHg constituie 27%, cu TAD 90-99 mmHg –39%, cu TAD 100-109 mmHg – 16%, cu TAD 85-89 mmHg – 12% şi respectiv cu TAD ≥110 mmHg constituie 6% din totalul persoanelor evaluate.

Din numărul total de persoane evaluate în cadrul screeningului CV, pentru identificarea pacienţilor cu factori de risc cardiovascular şi conform rezultatelor analizei datelor colesterolului prezentate pentru fiecare persoană examinată, rezultă că: 12% din persoane au valoarea colesterolului total < 5,0 mmol/l, 34% au valoarea colesterolului total 5,0-5,9 mmol/l, 21% de persoane - 6,0-6,9 mmol/l, 18% - 7,0-7,9 mmol/l şi 15% - ≥ 8,0 mmol/l.

Conform rezultatelor obţinute în urma efectuării screeningului CV a fost stabilit că unul din factorii de risc – tensiune arterială sistolică - a contribuit la valorile riscului SCORE total în 74% de cazuri, iar la 26% de persoane evaluate valorile tensiunii arteriale sistolice au fost mai mici de 140 mmHg. De asemenea rezultatele obţinute în urma efectuării screeningului factorilor de risc CV pentru a stabili influenţa factorului de risc – colesterolul total – la determinarea valorilor riscului SCORE total denotă că în 88% de cazuri valorile colesterolului total au mărite. S-a stabilit că în 12% de cazuri la persoanele evaluate valorile colesterolului total au fost sub 5 mmol/l (~ 200 mg/dl)

Conform rezultatelor obţinute în urma efectuării screeningului CV a fost stabilit ca unul din factorii de risc - fumatul - în 38% de cazuri a contribuit la valorile riscului SCORE total.

Screeningul factorilor de risc CV a fost proiectat şi desfăşurat pentru a identifica mai mulţi factori şi mai multe ipoteze, cum ar fi: incidenţa bolii coronariene creşte cu vârsta şi apare mai devreme şi mai frecvent la bărbaţi; persoanele cu hipertensiune au risc mai mare de a dezvolta boală coronariană decât normotensivii; nivelul crescut al colesterolului seric este asociat cu un risc crescut de boală coronariană; fumatul şi consumul habitual de alcool sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de boală coronariană; activitatea fizică este, dimpotrivă, asociată cu o scădere a apariţiei bolii coronariene; obezitatea este asociată cu un risc crescut de boală coronariană; şi, în sfârşit, boala coronariană apare mai frecvent la indivizii cu diabet zaharat.

Factorii majori de risc evaluaţi şi studiaţi în cadrul screeningului factorilor de risc CV includ: fumatul, hipertensiunea arterială, nivelul seric crescut de colesterol total. Relaţia cantitativă dintre aceşti factori de risc şi riscul apariţiei maladiilor cardiovasculare a fost elucidată în screeningul dat. S-a demonstrat în baza rezultatelor că riscul predictiv se cumulează. Prin urmare, riscul total al unei persoane poate fi estimat prin sumarea riscului conferit de fiecare factor major de risc.

Vulnerabilitatea mediului rural este firească având în vedere accesibilitatea şi calitatea diagnosticului redusă. Studiul efectuat oferă date despre prevalenţa Hipertensiunii Arteriale la o populaţie reprezentativă pentru Republica Moldova, precum şi despre factori de risc (fumat, colesterol total) care cresc riscul apariţiei complicaţiilor cardiovasculare

Strategii de prevenire şi combatere a BCV

Prevenţia cardiovasculară este de importanţă primordială în viaţa medicală şi socială, fiind astfel recunoscută ca o componentă esenţială în managementul pacienţilor cu risc sau cu diverse forme de BCV. Aplicabilitatea prevenţiei se întinde pe durata întregii vieţi, întrucât reprezintă cel mai eficient mod de reducere a riscului de apariţie a BCV. Prevenţia este ast-

fel cea mai eficientă metodă de intervenţie pe termen lung asupra pacienţilor cardiaci şi a celor cu multipli factori de risc cardiovascular [6].

Obiectivele globale ale prevenţiei BCV sunt reducerea mortalităţii şi morbidităţii la persoanele cu risc absolut înalt şi asistarea persoanelor cu risc absolut redus în a-şi menţine acest statut printr-un mod sănătos de viaţă. Au fost adoptate trei strategii complementare ce se pot aplica simultan, pentru o abordare globală şi cu rezultate superioare:

1) Strategia prevenirii şi controlul factorilor de risc la întreaga populaţie, prin măsuri privind sănătatea publică (detectare, supraveghere, educaţie, măsuri preventive la un cost redus, evaluare).

2) Strategia unui grup din populaţie cu risc crescut, care ar beneficia cel mai mult de un program de prevenire cu un cost mai redus şi eficienţă mai mare.

3) Strategia de prevenire secundară la persoanele cu afecţiuni cardiovasculare, în special cardiopatia ischemică şi hipertensiunea arterială, în scopul vindecării, prevenirii de noi accidente, a păstrării stării de activitate şi sănătate a vieţii.

Este necesar ca fiecare ţară să-şi definească o strategie proprie bazată pe prevalenţa BCV, a factorilor de risc şi pe datele privind morbiditatea şi mortalitatea prin BCV. Luând în consideraţie faptul că RM este o ţară cu resurse reduse şi cu o morbiditate şi mortalitate prin BCV crescută, se va aborda o strategie triplă [1].

Combaterea bolilor cardiovasculare reprezintă pentru Republica Moldova o problemă stringentă atât medicală, cât şi socioeconomică, întrucât acestea se plasează constant pe primul loc printre cauzele de deces ale populaţiei, deţinând cca 57,5% din mortalitatea totală pe parcursul ultimilor 10 ani, iar numărul celor decedaţi majorându-se de la 631,99 cazuri de deces la 100000 populaţie în anul 2000 până la 700,2 cazuri în 2005, după care urmează o tendinţă de scădere până la 633,4 cazuri în anul 2011, şi 641,6 cazuri în anul 2012 [3].

Angajamentul statului, cooperarea intersectorială, echitatea şi solidaritatea, finanţarea durabilă, participarea comunităţii sunt printre principiile promovate de Politica naţională de sănătate. Printre direcţiile specifice de acţiuni se numără: promovarea sănătăţii şi prevenirea bolilor; „raţionalizarea alimentaţiei, reducerea consumului de alcool, evitarea sedentarismului, reducerea obezităţii şi controlul hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat şi a dislipidemiilor" prin „elaborarea şi implementarea programelor intersectoriale de prevenire a maladiilor şi de diminuare a factorilor de risc; promovarea alimentaţiei sănătoase, a consumului de fructe şi legume; fortificarea produselor alimentare de bază"; creşterea activităţii fizice prin „lărgirea spaţiilor publice verzi şi amenajarea terenurilor speciale de către autorităţile administraţiei publice locale, revitalizarea pauzelor periodice de scurtă durată pentru exerciţii fizice" ş.a.

Abordarea pacientilor cu risc înalt:

- pe baza datelor obţinute din cadrul Programului Naţional de Evaluare a Stării de Sănătate a Populaţiei, calcularea riscului CV global utilizând HeartScore (date de intrare: TA, colesterol total, fumat, vârstă) – grup-ţintă cei cu risc ≥ 5%.

- schimbarea stilului de viaţă conform principiilor abordării populaţionale;

- controlul factorilor de risc CV (HTA, Dislipidemie, DZ), prin programe naţionale cu accent prioritar pe medicaţia profilactică (conform Ghidurilor Europene de Preventie CV: IECA, Statine, Antiagregante plachetare)

Concluzii:

1. Maladiile cardiovasculare unanim sunt considerate ca una din cele mai importante şi stringente probleme de aspect medico-social a sec. XXI, fiind responsabile de 17,3 mln. decese anual în întreaga lume. Rata globală a evenimentelor cardiovasculare este foarte crescută şi într-o continuă ascensiune, afectând semnificativ ţările cu venit mic şi mediu pe cap de locuitor şi populaţia vârstnică. La vârstnici bolile aparatului circulator sunt principala cauză de deces şi invaliditate având o prevalenţă de circa 45,0% din totalul bolilor cronice - 70%.

2. Morbiditatea cardiovasculară la persoanele vârstnice este consecinţa unui cumul de factori determinanţi, între aceştia mai importanţi fiind: nivelul de îmbătrânire demografică; stresul psiho-social; calitatea vieţii precară, aşa cum este susţinută de nivelul pensiilor şi al altor măsuri de suport social şi economic, care este sub minimul de existenţă; dependenţa socio-financiară; singurătatea; lipsa afecţiunii din partea celor dragi, lipsa înţelegerii, toleranţei; alimentaţia inadecvată, sedentarism; lipsa condiţiilor de trai; reţeaua insuficientă de servicii medicale şi sociale, diversitatea şi calitatea acestor servicii.

3. Prin efectuarea măsurilor adecvate şi oportune de prevenţie cardiovasculară la toate nivelele boala cardiovasculară poate fi prevenită esenţial, constituind, de fapt, direcţiile de bază ale promovării sănătăţii cardiovasculare din toată lumea. Prevenţia este astfel cea mai eficientă metodă de intervenţie pe termen lung asupra pacienţilor cardiaci şi a celor cu multipli factori de risc cardiovascular. OMS estimează că reducerea valorilor tensiunii arteriale, a obezităţii, fumatului şi colesterolului va scade cu mai mult de jumătate incidenţa bolilor cardiovasculare. Astfel, determinarea nivelului tensiunii arteriale, a coleste-

rolului sangvin şi a trigliceridelor ar trebui să devină investigaţii de rutină.

Bibliografie

1. *Tratat de cardiologie*. Costin Carp.-Bucureşti: Naţional 2003 Vol.2, cap.XCII, p.1161-1173.
2. *Biroul Naţional de Statistică*, (http://www.statistica.md)
3. *Hotărîrea de Guvern nr.300 din 24 aprilie 2014 privind Programul Naţional de prevenire şi control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020.*
4. Rădulescu S. *Sociologia sănătăţii şi a bolii.* Nemira, 2002, 121 p.
5. Bălăceanu-Stolnici, *Geriatrie practică*. Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, România, 408 p.
6. Ghiuru Rodica, *Ghid de Urgenţe în Geriatrie*. Editura Junimea, Iaşi, 2007, p 209.

PARTICULARITĂȚI MEDICO-SOCIALE ALE MALADIILOR CRONICE CE PROVOACĂ BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI LA POPULAȚIA DIN MEDIUL RURAL

Tudor Grejdian – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Mihaela Grăjdian – studentă, Leonid Margine – dr. în şt. med., conf. univ., Alexandr Lavric – lector superior, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Medicină Socială şi Management Sanitar „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Maladiile cronice au un impact negativ atât asupra pacientului (stare fizică, psihică, calitatea vieții), cât și asupra întregii societăți (aspect social şi economic). Una dintre complicațiile acestor maladii poate fi boala cronică de rinichi care actualmente, comparativ cu deceniile anterioare, este mai frecvent diagnosticată. În această lucrare au fost efectuate două studii: unul retrospectiv pe baza la 100 fișe de observații și unul prospectiv pe 100 pacienți, toți din mediul rural, cu vârsta mai mare de 18 ani, internați în Secția Nefrologie a Spitalului Clinic Republican. Din populația generală predomină ușor femeile, vârsta medie a loturilor este de 52,15 ani, iar categorii profesionale sunt variate. Cele mai frecvente maladii cronice asociate cu boală cronică de rinichi s-au dovedit a fi hipertensiunea arterială, hepatitele virale cronice și bolile autoimune. În ambele studii au prevalat pacienți cu boală cronică de rinichi stadiul I și II. Deasemenea, la jumătate dintre pacienți, din cadrul studiului prospective, s-au identificat diferit grad al depresiei, dominant fiind numărul celor cu depresie severă.

Cuvinte-cheie: maladii cronice, boală cronică de rinichi

Summary. The medico-social characteristics of chronic diseases with chronic renal disorders in rural population

Chronic diseases have a negative impact on the patient (physical state, mental quality of life) and on the society (socially and economically). One of the complications of these diseases can be chronic kidney disease that currently, compared to previous decades, is more frequently diagnosed. In this paper we were conducted two studies: a retrospective one base on 100 medical records and a prospective survey on 100 patients. All patients was older than 18 years, exclusively from rural areas, admitted in Nephrology Department of the Clinical Republican Hospital. Median age was 52.15 years. Patients were from different professional categories and women had a slightly higher rate. The most common chronic diseases associated with chronic kidney disease are: hypertension, chronic viral hepatitis and autoimmune diseases. In both surveys predominated patients with chronic kidney disease stage I and II. Also, in the half of the patients in prospective trial was identified various degrees of depression, dominating the number of those with severe depression.

Key words: chronic diseases, chronic renal disorders

Резюме. Медицинские и социальные особенности хронических заболеваний, которые вызывают хроническую болезнь почек у сельского населения

Хронические заболевания оказывают негативное воздействие как на пациента (физическое состояние, психическое качество жизни), так и на общество в целом (социальный и экономический аспект). Одним из осложнений данных заболеваний является хроническая болезнь почек, которая в настоящее время, по сравнению с предыдущими десятилетиями, чаще диагностируется. В данной работе мы провели два исследования: ретроспективное, включающее 100 историй болезни, и проспективное, которое основывалось на опросе 100 пациентов, проживающих в сельской местности, старше 18 лет, поступивших в Республиканскую Клиническую Больницу, в отделение Нефрологии. Наблюдается небольшое преобладание женщин среди населения в целом;

средний возраст всех испытуемых составлят 52,15 лет, сфера деятельности варьирует. Было установленно, что наиболее распространенными хроническими заболеваниями, связанными с хронической болезнью почек считаются: артериальная гипертензия, хронический вирусный гепатит и аутоиммунные заболевания. В обоих исследованиях преобладали пациенты с хронической болезнью почек в стадии I и II. Кроме того, у половины пациентов из проспективного исследования были выявлены различные степени депрессии, большинство из которых страдали тяжелой формой заболевания.

Ключевые слова: хронические заболевания, хроническая болезнь почек

Introducere

Termenul de maladie cronică se atribuie unui grup de boli care tind să fie de lungă durată şi au efecte persistente, sunt frecvente şi costisitoare, însă pot fi prevenite şi controlate în evoluţie.

Maladiile cronice au impact negativ atât asupra pacientului (starea fizică, psihică, calitatea vieţii), cât şi asupra întregii societăţi (aspect social şi economic). [5]

Apariţia şi evoluţia acestora depind de mai mulţi factori:

- modificabili: tabagismul, reducerea activităţii fizice, obiceiuri alimentare proaste, stresul:
- nemodificabili: vârsta, sexul, predispoziţia genetică, reactivitatea organismului.

Desinestătător aceşti factori nu sunt într-atât de periculoşi, însă în tandem aceştia pot induce o maladie cronică cu afectarea organelor şi/sau a sistemelor de organe. Vârsta joacă un rol deosebit de important în apariţia şi evoluţia maladiilor cronice deoarece modificările metabolice, procesele degenerative creează un substrat perfect. Astfel vorbind, conform datelor Centers for Diseases Control, în anul 2011, 88% din populaţia americană cu vârsta de peste 65 ani suferă cel putin de o maladie cronică [6,7].

Printre cele mai frecvente maladii cronice la momentul actual se enumeră: bolile cardiovasculare, diabetul zaharat şi obezitatea, boli pulmonare, cancerul, boli musculoscheletale, boli ale sistemului nervos central.

Persistenţa în timp a acestor maladii cronice duc la modificări ireversibile în organismul pacientului care provoacă apariţia complicaţiilor ce pot invalidiza sau chiar duce la deces.

Printre aceste complicaţii este şi boala cronică de rinichi care, în ultimul timp, este întâlnită mai frecvent comparativ cu deceniile anterioare [7,8].

Impactul social al BCR este cu atât mai mare cu cât afectează şi tineretul şi, persoanele apte de muncă, diminuând semnificativ calitatea vieţii lor (pacienţii cu BCR pot avea reacţii diferite faţă de maladia cu care se confruntă: neîncrederea în sine, labilitatea emoţională, pesimismul pot declanşa reacţii neaşteptate, uneori chiar de intensitate psihotică) şi starea fizică (se reduce capacitatea fizică până la pierderea definitivă a acesteia) [1,2,8].

La polul opus, îmbătrânirea populaţiei şi ponderea în creştere a diabetului zaharat condiţionează majorarea anuală cu 10–20% a numărului pacienţilor cu BCR stadiul terminal, care necesită tratament de substituţie a funcţiei renale [1,8].

Pe de altă parte, cheltuielile pe care le suporta sistemul de sănătate sunt enorme. Actualmente, numărul pacienţilor aflaţi la tratament de substituţie a funcţiei renale depăşeşte cifra de 2 mln de persoane pe plan global. Circa 2/3 dintre ei sunt trataţi cu hemodializă, 10% prin dializă peritoneală şi aproximativ 1/4 supravieţuiesc datorită transplantului renal [4,7]. Costul tratamentului adecvat la etapa actuală al pacientului dializat este foarte înalt şi atinge 30.000 – 50.000 de dolari în tările occidentale. Costul mai redus, de 2 – 3 ori, de tratament dialitic în ţările în curs de dezvoltare şi cele cu economie în tranziţie se explică prin aplicare limitată a opţiunilor terapeutice existente în domeniu şi este asociat cu înrăutăţirea evidentă a calităţii vieţii pacienţilor. Costul transplantului renal şi al terapiei imunosupresive este mai mic în comparaţie cu tratamentul prin dializă, dar implementarea mai largă a acestei modalităţi de substituţie a funcţiei renale este limitată de deficitul de organe [3,4].

Scopul studiului: Evaluarea aspectelor medico-sociale a maladiilor cronice ce pot provoca boală cronică de rinichi la populaţia din mediul rural.

Material şi metode. Studiul a fost proiectat pentru a culege informaţii dintr-un eşantion de 100 de persoane din mediul rural, cu vârsta mai mare de 18 ani, din diferite localităţi ale Republicii Moldova, aceştia fiind pacienţi din secţia de Nefrologie a Spitalului Clinic Republican. Pentru efectuarea acestei lucrări au fost folosite următoarele materiale: 100 de chestionare pentru pacienţi, date din 100 de fişe de observaţie a pacienţilor, date statistice despre numărul pacienţilor cu boală cronică de rinichi internaţi în secţiile Nefrologie şi Dializă a Spitalului Clinic Republican în perioada dintre anii 2011 – 2014, surse din literatura de specialitate referitor la tema dată. Studiul efectuat şi-a propus să studieze, din aspect medico-social, morbiditatea şi mortalitatea prin BCR, să analizeze factorii de risc la pacienţii cu BCR, să elaboreze măsuri de profilaxie ce ar contribui la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu BCR.

Rezultate şi discuţii. În studiul retrospectiv au fost incluşii 100 de pacienţi cu predominare neînsemnată a numărului sexului feminin (54%) faţă de cel masculin (46%), vârsta medie a constituit 51,18 ani, mulţi dintre ei din categoria de vârstă aptă de muncă (72%), mai mulţi din centrul (46%) şi mai puţini din sudul republicii (22%) cu profesii variate. Dintre aceştia majoritatea sunt căsătoriţi (86%) şi au câte 2 copii (54%). Fumătorii au costituit 28%.

Mai mult de jumătate din numărul pacienţilor nu au grad de dezabilitate fizică (54%), însă dintre acei care o au predomină numărul celor cu grad accentuat (34%).

Conform stadiului BCR stabilit domină numărul celor cu stadiul I (40%), urmat de cei cu stadiul III (32%), apoi cei cu stadiul V (14%), stadiul IV (8%) şi cei cu stadiul II (6%).

La capitolul maladii concomitente predomină numărul celor cu hipertensiune arterială (70%), apoi cei cu hepatită virală cronică (29%), urmaţi de cei cu boli autoimune (16%) ceea ce denotă o strânsă corelaţie cu factorii de risc în declanşarea şi progresia BCR.

În studiul prospectiv au fost incluşi 100 de pacienţi cu predominare uşoară a sexului feminin (52%), vârsta medie constituie 53,12 ani.

Conform stadiului BCR stabilit o treime o constituie pacienţii cu stadiul II (30%), altă treime – cei cu stadiul III (24%), apoi cei cu stadiul I (22%), urmaţi deopotrivă de cei cu stadiul IV şi V (câte 12% pentru fiecare).

Analizând răspunsurile acestora observăm că jumătate dintre pacienţi nu suferă de depresie (50%) dintre care 60% sunt bărbaţi, cu vârsta cuprinsă între 40 şi 49 ani (16%) şi stadiul BCR II (20%) şi III (18%).

Numărul celor care înregistrează depresie uşoară este relativ mic (12%) deopotrivă la ambele sexe, cu vârsta între 60 – 69 ani (8%), iar stadiul BCR stabilit II (8%) şi III (4%).

Dintre cei care au depresie moderată (16%) predominant sunt femei (62,5%) cu vârsta ≥ 70 ani (8%) şi stadiul BCR III (10%).

Printre cei care suferă de depresie severă (22%) deasemeni sunt predominant femei (72,72%) cu vârsta cuprinsă între 50 – 59 ani şi ≥ 70 ani (câte 8% pentru fiecare), cu stadiul BCR V (12%) şi IV (8%).

Concluzii:

1. Cele mai frecvente maladii cronice asociate cu boală cronică de rinchi sunt hipertensiunea arterială, hepatitele virale cronice şi bolile autoimune. Predomină uşor numărul femeilor, vârsta medie a loturilor este de 52,15 ani, dintre care 72% sunt persoanele cu vârsta aptă de muncă cu profesii variate.
2. Predomină numărul celor cu stadiul BCR I (31%) şi II (28%), însă nu este deloc neglijabil numărul celor cu BCR V (13%) care au nevoie de substituţie a funcţiei renale.
3. Dintre cei interogaţi, la 50% se înregistrează diferit grad al depresiei, iar jumătate dintre ei suferă de depresie severă.
4. Profilaxia primară a bolii cronice de rinichi constă în organizarea unui regim raţional de viaţă în care se asigură un ritm optim între alimentaţie, activitate şi odihnă. Iar profilaxia secundară se bazează pe sreening-ul populaţiei din grupele de risc ce va permite identificarea precoce a persoanelor cu BCR deja instalat şi realizarea măsurilor pentru a împiedica progresia acesteia cu scăderea importantă a calităţii vieţii pacienţilor.

Bibliografie

1. Babiuc C., Tagadiuc O., *Nefrologie clinică.* 2013, Chişinău.
2. Covic A.C., *Manual de nefrologie.* 2007, Iaşi.
3. Tănase A., Cepoida P., *Insuficienţa renală*, 2009, Chişinău.
4. Tănase A., *Urologie şi nefrologie chirurgicală,* 2005, Chişinău.
5. Eţco C., Calmîc O., Băhnărel I., *Promovarea sănătăţii şi educaţia pentru sănătate,* 2013, Chişinău.
6. Sinescu I., Hârza M., *Transplantul renal,* 2007, Bucureşti.
7. A. Vishnu Moorthy, M.D. And Jonathan B. Jaffrey, M.D., M.S. *Chronic Disease Epidemiology and Control,* 2010, American puclic Health Association.
8. Tintiuc D., Grossu I., *Sănătate publică şi management*, 2007, Chişinău.

IMPACTUL STATULUI DEFINITE DE MALADIA CU TENSIUNE RIDICATĂ (HTA) DIN MEDIUL RURAL

Tudor Grejdian – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Karim Khuri – student,
Leonid Margine – dr. în şt. med., conf. univ., Alixandr Lavric – lector superior,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
Catedra Medicină Socială şi Management Sanitar „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele unui studiu ce ține de impactul statului și a pacienților definite de maladia cu tensiune ridicată (HTA) realizat pe parcursul anului 2014 în raionul Criuleni. În studiu au fost incluse cheltuieli directe ce țin de tratamentul a maladiei cu tensiune ridicatâ (HTA) ce a inclus**:** cheltuieli de caz tratat ambulator, cheltuieli de caz tratat în staționar, cheltuieli de medicamente compensate, de CNAM, cheltuieli de medicamente suportate de pacienți.

Cuvinte-cheie: costul, pacientul, tratamentul

Summary. State influence in the determination of a pacient with high blood pressure disease in rural areas.

This article presents the results of research about state influence in the determination of a pacient with high blood pressure disease, conducted in 2014 in the district of Criuleni. In the study were made to the main costs associated with the treatment of high blood pressure, as well as the: costs in the case of outpacient treatment, costs in case of the hospital treatment, the costs of compensated drugs for National Health Insurance Company, patient costs of compensated drugs.

Key words: costs, pacient, treatment

Резюме. Госсударственные затраты и затраты пациента с заболеванием высокого кровяного давления в сельской местности

В данной статье представлены результаты исследования, затраты государства и пациента с заболеванием высокого кровяного давления, проведенного в 2014 году в Криулянском районе.

Ключевые слова: затраты, пациент, оценки, лечения

Actualitatea temei

Dezvoltarea bazelor tehnico-materiale, creşterea capacităţii instituţiilor curativ-profilactice, a cheltuielilor la ocrotirea sănătăţii necesită elaborarea şi argumentarea ştiinţifică a metodelor de analiză economică, eficacitatea serviciilor medicale acordate populaţiei, orientate spre perfecţionarea planificării şi dirijării ocrotirii sănătăţii la diferite niveluri în Instituţiile Medico Sanitare Publice din republică.

În ultimul timp, în baza rezultatelor studiilor speciale au fost pregătite mai multe lucrări care argumentează eficacitatea economică a ocrotirii sănătăţii ca ramură care foloseşte mari resurse materiale ce constituie una dintre principalele probleme de perfecţionare a ocrotirii sănătăţii în utilizarea eficientă a resurselor materiale a cadrelor şi finanţării eficente de stat pentru acordarea serviciilor medicale calitative populaţiei.

Un rol important în măsurile de profilaxie şi promovare a sănătăţii a maladiilor netransmisibile sau al modului de viaţă, îl constituie argumentarea ştiinţifică a impactului economic ce le aduce statul şi pacientul cu maladiile cu tensiune ridicată (HTA) a populaţiei apte de muncă din raionul Criuleni.

I.Cheltuieli directe ce ţin de tratamentul maladiei cu tensiune ridicată (HTA) ce include:

1. Cheltuieli ce ţin de caz tratat ambulator.
2. Cheltuieli ce ţin de caz tratat în staţionare.
3. Cheltuieli ce ţin de medicamente compensate de CNAM.
4. Cheltuieli ce ţin de medicamente compensate de către pacient.

Descriem metodica de determinare a impactului economic ale statului şi pacienţilor cu (HTA) hipertensiune arterială a fiecărui indicator în parte.

Impactul economic al statului anual tratate ambulator a pacienţilor cu (HTA) hipertensiune arterială.

Pe parcursul anului 2014 au fost înregistrate la nivel de ambulator 420 cazuri tratate a pacienţilor cu (HTA) hipertensiune arterială – în raionul Criuleni. Costul unui caz-tratat a costului 317 lei. Impactul economic a statului în urma cazurilor tratate ambulator a pacienţilor cu (HTA) hipertensiune arterială a fost calculat după formula propusă de noi: Ia = Na x Ca unde: impactul economic a cazurilor tratate ambulator a pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială în anul 2014.

Na – numărul de cazuri tratate ambulator al pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială în anul 2014.

Ca – costul unui caz tratat ambulator al pacienţilor apţi de muncă.

Impactul economic a pacienţilor trataţi ambulator constituie: Ia = 420 x 317 = 133140 lei.

Deci, impactul economic al statului a cazurilor tratate ambulator al pacienţilor apţi de muncă, cu (HTA) hipertensiune arterială în raionul Criuleni a constituit 133140 lei.

Impactul economic al Statului cazurilor tratate staţionar al pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială în IMSP a spitalului raional Ciuleni în anul 2014 au fost înregistrate 253 cazuri tratate. Costul unui caz-tratat staţionar în spitalul raional Cimişlia a constituit 1409 lei în anul 2014.

Impactul economic al statului în urma cazurilor tratate staţionar al pacienţilor cu (HTA) hipertensiune arterială a fost calculat după formula propusă de noi:

Is = Ns x CS

Unde: Is – impactul economic al cazurilor tratate în staţionar al pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială în anul 2014.

Ns – numărul de cazuri tratate staţionar al pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterialăl

În anul 2014.

Cs – costul unui caz tratat în staţionar al pacienţilor apţi de muncă.

Impactul economic al pacienţilor trataţi staţionar a constituit:

Is = 253 x 1409 = 356477 lei a cazurilor tratate staţionar al pacienţilor apţi de muncă, cu (HTA) hipertensiune arterială în raionul Criuleni a constituit 356477 lei.

Impactul economic al Companiei Naţionale de Asigurări Medicale ce ţine de medicamente compensate în tratamentul pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială a IMSP a Spitalului raional Criuleni în anul 2014. Numărul pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială în care tratamentul a fost acoperit de medicamente compensate din contul CNAM a constituit 3350 persoane. Cheltuielile unui pacient cu (HTA) hipertensiune arterială din contul CNAM-ului a constituit 65,2 lei.

Impactul economic ce ţine de medicamente compensate a CNAM-ului a pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială a fost calculat după formula propusă de noi:

Imc = Npac x C mc.

Unde: Imc – impactul economic al tratamentului cu medicamente compensate de către CNAM a pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială.

Npac – numărul pacienţilor apţi de muncă înregistraţi cu (HTA) hipertensiune arterială în IMSP a spitalului raional Criuleni în anul 2014.

Cmc – cheltuieli medicamente compensate la un pacient cu (HTA) hipertensiune arterială.

Imc = 3350 x 65,2 = 218400 lei.

Deci, impactul economic a tratamentului pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială.

Cu medicamente compensate de către CNAM în IMSP a spitalului raional Criuleni a constituit în anul 2014 – 218400 lei.

În continuare vom prezenta impactul economic al pacienţilor ce ţine de medicamente compensate în tratamentul pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială din raionul Criuleni ce au înrejistrat în anul 2014 -3350 persoane.

În care tratamentul a fost acoperit de medicamente suportate din contul pacientului. Cheltuielile medicamentelor suportate din partea unui pacient cu (HTA) hipertensiune arterială cu această maladie a constituit 87,7 lei.

Impactul economic ce ţine de medicamente compensate a pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială a fost calculat după formula propusă de noi:

Imcp = Npac x Cmcp

Unde: Imcp – impactul economic al tratamentului cu medicamente compensate de către pacienţii apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială.

Npac – numărul pacienţilor apţi de muncă înregistraţi cu (HTA) hipertensiune arterială în raional Criuleni în anul 2014.

Cmcp – cheltuieli medicamente compensate la un pacient cu (HTA) hipertensiune arterială.

Imcp = 3350 x 87,7 = 294017 lei.

Deci, impactul economic al tratamentului pacienţilor apţi de muncă cu (HTA) hipertensiune arterială cu medicamente compensate de către pacienţi în raionul Criuleni în anul 2014 a constituit 294017 lei.

În continuare vom prezenta calcularea impactului financiar direct total al statului pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă ce include:

- Cheltuieli totale ce ţin de cazuri tratate ambulator şi staţionar al pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă ce constituie – 489617 lei.
- Cheltuieli totale a solicitărilor de asistenţă medicală de urgenţă a pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă a constituit – 256032 lei.
- Cheltuieli totale ce ţin de medicamente compensate a pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă ce constituie – 218400 lei.

Impactul economic direct ce ţine de pacienţii cu HTA în vârsta aptă de muncă a fost calucat după formule propuse de noi:

Ied = Ic.z + Isau + Imc

Unde: Ied – impact economic direct a pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă.

Icz – impact economic al cazurilor tratate totale ambulator şi staţionar a pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă.

Isau – impactul economic al solicitărilor asistenţei medicale de urgenţă a pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă.

Imc – impactul economic al medicamentelor compensate a pacienţilor cu medicamente compensate a pacienţilor cu HTA în vârsta aptă de muncă.

Calcularea s-a efectuat astfel:

Ied= 489617 + 256032 + 218400 = 964019 lei.

Împărţind suma obţinută 964019 lei la numărul de persoane înregistrate cu HTA în vârsta aptă de muncă, obţinem cheltuielile directe la un pacient cu HTA în vârsta aptă de muncă a constituit – 287,8 lei.

În concluzie impactul economic direct total statului la un pacient apt de muncă a constituit – 287,8 lei.

Concluzii:

1.Pe baza studiilor clinice şi epidemiologice se poate afirma că prevenţia primară cardiovasculară se realizează cu succes numai prin depistarea factorilor de risc şi tratamentul acestora cât mai precoce pentru a preveni disfuncţia endotelială

2.Actualul studiu trebuie să constituie un semnal de alarmă, atât pentru conducătorii locurilor de muncă, cât şi pentru medicii care monitorizează starea de sănătate a angajaţilor, în scopul remedierii situaţiilor cu impact negativ asupra sănătăţii acestui contingent.

3.Tendinţele demografice actuale la nivel naţional şi mondial, indicatorii de morbiditate şi mortalitate în creştere a maladiilor cardiovasculare, demonstrează necesitatea unei reorientări a politicilor de sănătate către grupele de vârstă apte de muncă, care s-au dovedit a fi grupe cu risc ce necesită programe specifice de prevenţie.

4.Multitudinea riscurilor profesionale la care este expus lucrătorul trebuie cunoscute de către toţi specialiştii în domeniul de sănătate şi securitate în muncă, care compun echipa pluridiscilplinară, în sensul luării de măsuri tehnico-organizatorice şi medicale pentru prevenirea apariţiei hipertensiunii arteriale.

5.Monitorizarea dinamicii tabloului morbidităţii prin tensiune ridicată de către medicul de familie are rolul de a surprinde grupurile ţintă expuse, impactul pe care noile tehnologii îl au asupra organismului uman în mediul de muncă.

6. Un instrument important în măsurile de profilaxie şi promovare a sănătăţii a maladiilor netransmisibile sau al modului de viaţă, îl constituie argumentarea ştiinţifică a impactului economic ce le aduce statul şi pacientul cu maladiile cu tensiune ridicată (HTA) a populaţiei apte de muncăla nivel rural.

Bibliografie

1. Popovici M., Ivanov V., Jalbă U. *Combaterea bolilor cardiovasculare în populaţie (Ghid practic).* Chişinău, 2000. 66p.

2. Chislaru L., Botnaru V. *Epidemiologia şi combaterea hipertensiunii arteriale (aspecte istorice). Actualităţi în cardiologie* (Conferinţa a IV-a ştiinţifico-practică a cardiologilor, septembrie 2001). Chişinău, 2001. p.68-73.

3. Blaga S. N. *Medicina cardiovasculară la începutul mileniului III.* Infomedica 2001; 12:p. 4 – 6.

4. Chira C., Tudor C., *Calomirescu N. Tendinţe actuale de diagnostic şi tratament în practica medicală. Factorii de risc cardiovascular. Statine. Prevenţie primară*. Ed. Min. Int. 2002, p. 124-135.

5. Moleavin I. *Principalele metode de măsurare şi evaluare a stării de sănătate.* Noutatea Medicală, 2002; 1: p.47 – 51.

6. Poulter N. *Cardiovascular disease prevention in primary care – Global risk for cardiovascular disease.* June 11, 2002, London UK, pag.1-3.

EVALUAREA TIPURILOR DE ERORI ÎNTR-UN STUDIU ȘTIINȚIFIC

Leonid Margine – dr. în șt. med., conf. univ., Vladislav Badan – asist. univ.,
Dorin Spânu – student, Natalia Cujba – studentă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Introducere. În orice studiu ştiinţific, există riscul de a comite diferite erori la fiecare dintre etapele cercetării. Astfel autorii pot obţine rezultate şi concluzii false, adică consum nejustificat de energie, timp şi resurse financiare. **Scopul lucrării.** Descrierea etapelor succesive ale unui studiu ştiinţific corect realizat, de la iniţiere pâna la prezentarea rezultatelor, cu specificarea particularităţilor şi a riscurilor de a genera erori la fiecare dintre etapele studiului. **Material şi metode.** Studiu review. A fost cercetată literatura de specialitate şi selectat material în funcţie de relevanţă faţă de cuvintele-cheie. **Rezultate**. În lucrare sunt puse în evidenţă principalele tipuri de erori care pot fi comise într-un studiu ştiinţific pentru a ajuta cercetătorii şi domeniul ştiinţific în general să evite rezultatele şi studiile false. Sunt descrise erorile posibile

la toate etapele studiului, în special, la prima etapă, deoarece această etapă este decisivă. **Concluzii:** Dacă studiul este corect organizat şi planificat, erorile iniţiale se pot evita, ceea ce contribuie substanţial la obţinerea unor rezultate reale.

Cuvinte-cheie: erori, cercetare ştiinţifică, unitate statistică, totalitate statistică, eşantion, eroare standart

Summary. Assessment of the types of errors in a scientific study

Introduction. In any scientific study, there is a risk of committing various errors at each stage of research. As a result, the author, false results and conclusions can be obtained leading to an unwanted waste of energy, time, health and financial resources. **Objective of the study**. To describe the process of managing a scientific study from the initial step to the presentation of results, specifying the characteristics and risks of committing errors at each of the stages of any study. **Material and methods.** Review study. Relevant scientific literature has been consulted and the material has been selected depending on its relevance to the key-words. **Results**. In this paper are emphasized the most common types of possible errors in a scientific study in order to protect the scientists, and the whole scientific world, from false studies and results. Also, the possible errors for each stage are pointed out, especially those of the first stage because it is crucial. **Conclusions.** A well organized study plan avoids the initial errors and contributes substantially to obtaining true results.

Key words: errors, scientific research, statistical unity, statistical population, sample, standard error

Резюме. Оценка типов ошибок в научном исследовании

Введение. В любом научном исследовании, существует риск совершения различных ошибок на всех этапах исследования. Таким образом, авторы могут получить результаты и ложные выводы, что ведут к тратам энергий, времени и финансовых ресурсов. **Точка.** Описание последовательных этапов научного исследования сделано правильно, от начала до конца презентации, с указанием рисков приводящие к возникновению ошибок на каждой стадии исследования. **Материал и методы.** Обзор исследования. Исследовали литературу и материалы, выбранные на основе имеющих отношение к ключевым словам. **Результаты.** В документе подчеркивается главные типы ошибок, которые могут быть совершены в исследовании, чтобы помочь исследователям и науки в целом, чтобы избежать ложных результатов в исследованиях. Возможные ошибки описаны на всех этапах исследования, особенно на первом этапе, так как этот этап имеет решающее значение. **Вывод.** Если исследование правильно организовано и запланировано, первоначальные ошибки можно избежать, что вносит существенный вклад в достижение реальных результатов.

Ключевые слова: ошибка, научные исследования, статистическая единица, полностью статистическая выборка, стандартная ошибка

Vom evalua erorile posibile la fiecare din etapele unui studiu:

1. Iniţierea şi proiectarea;
2. Observarea statistică (culegerea datelor);
3. Prelucrarea şi analiza datelor;
4. Interpretarea şi prezentarea rezultatelor [3, 4, 6, 7].

Evaluarea erorilor la etapa proiectării studiului

Una dintre cele mai importante etape ale oricărui studiu este etapa proiectării şi planificării, căci un proiect bine structurat şi complet al studiului constituie baza unei cercetări de calitate. Erorile potenţiale care se produc la etapa proiectării pot avea un impact negativ important asupra calităţii studiului în general, deoarece afecteaza toate etapele consecutive ale investigaţiei [2].

Exemple de erori selective care se pot comite la etapa proiectării studiului:

1) Scopul studiului şi măsurările primare nu sunt bine definite şi deci nu sunt clare.
2) Nu s-a realizat o descriere clară a ipotezei nule investigate.
3) Nu s-a realizat o estimare a totalităţii statistice ţintă luate în studiu.
4) Nu sunt clar definite criteriile de selecţie şi de omogenizare ale eşantionului.
5) Nu s-a raportat echivalenţa iniţială a caracteristicilor de referintă şi comparabilitatea grupelor de studiu.
6) Echivalenţa caracteristicilor de referinţă a fost testată în mod neadecvat.
7) Nu se raportează numărul de participanţi sau de observaţii (volumul eşantionului).
8) Nu se prognozează criteriile de includere şi excludere din studiu.
9) Nu s-a realizat o estimare prealabilă a volumului eşantionului/ a efectului de volum (calcularea puterii studiului).

10) Proiectarea incorectă a metodei de randomizare [1, 6].

Efectele erorilor de seleţie se pot reduce la minimum în mai multe feluri. În acest scop, la etapa proiectării studiului cercetatătorul întreprinde următorii paşi:

a) Lansează ipoteze investigate pre-specificate şi menţionate explicit.

b) Formulează concis şi coerent, în protocolul iniţial al studiului, scopul şi obiectivele studiului, rezultatele măsurărilor primare.

c) Determină populaţia ţintă din care se va selecta eşantionul.

d) Calculează prin metoda adecvată tipului de studiu volumul eşantionului.

e) Ajustează volumul eşantionului conform proiectării multifazice: principiul variabilelor-cheie, design effect (deff), non-răspuns (min-10%), autoponderarea.

f) Asigură comparabilitatea loturilor folosind aceleaşi criterii de omogenitate pentru ambele grupe (matched groups).

g) Elaborează instrumentele de culegere a datelor (chestionare, fise de codificare etc.) înainte de a defini clar ipoteza, scopul, obiectivele, tipul şi structura studiului, ceea ce riscă să accentuieze efecetele erorii de selecţie.

h) Tipul studiului trebuie să corespundă subiectului care se va cerceta [3, 6].

Cauza primară a erorii de selecţie variază în funcţie de metodologia (tipul) studiului:

Studiu cohorta:

- eroare prin nonrăspuns, generată de refuzul subiecţilor de a mai participa la studiu sau de decesul acestora;
- eroare de supraveghere apare când un factor de risc influentează direct detectabilitatea bolii.

Studiu caz martor:

- eroare de nonrăspuns;
- eroare de diagnostic – apare atunci când calitatea stabilirii diagnosticului este legată de cunoaşterea prealabilă a asocierii dintre factorul de risc şi boală;
- eroare de admisie – apare în studiile, care se desfăşoară în mediul spitalicesc şi este legată de dificultatea de a calcula efectul unui tratament pe lotul experimental de pacienţi din cauza insuficienţei de persoane din lotul-martor;
- eroare de supravieţuire – apare din cauza omiterii în grupul de studiu a celor care decedeaza în timpul studiului şi considerarea lor ca şi participanţi.

Pentru a evita aceste erori:

- se vor selecta cazurile şi martorii fără a se cunoaşte statutul lor legat de factorul de expunere;
- se va utiliza o definiţie precisă şi unică a cazurilor, bazată pe criterii diagnostice obiective;
- se vor selecta toate cazurile dintr-o anumită zonă (arie definită) şi se vor alege martorii din aceeaşi zonă [3].

Tipurile de erori care se comit de obicei la etapa culegerii datelor

Erorile de informaţie sau observare se produc pe parcursul culegerii datelor cu privire la expunerea la un factor care provoacă boala sau cu privire la manifestarea bolii şi duc la estimarea greşită a asocierii acestora. Erorile sistematice de informaţie apar în general din cauza unei modalităţi greşite de măsurare sau a unui instrument de măsurare defectuos:

- Eroare sistematică de memorizare – derivă dintr-o diferenţă dintre detaliile cu privire la expunerea la factorul de risc aduse de reprezentanţii grupului de studiu şi cele aduse de grupul martor.
- Eroare sistematica de investigare care generează erori în culegerea informaţiilor – erori legate de calitatea interviului (generate de cunoaşterea sau suspectarea de către investigator a legăturii dintre factorul de risc şi boală).
- Eroare sistematică legată de calitatea datelor disponibile.
- Eroare sistematică de omisiune: voită intenţionată (minciuna) sau neintenţionată (uitare).

Pentru a preveni aceste erori sistematice:

- se vor alege şi se vor instrui corect investigatorii,
- se va defini un cadru precis al observaţiei,
- se vor utiliza tehnici de protecţie a calităţii informaţiilor (metoda simplu, dublu, triplu orb),
- se vor alege instrumentele de estimare cele mai performante şi valide (cu sensibilitate şi specificitate bună) [6, 7].

Erorile întâmplătoare au caracter aleatoriu şi survin din cauza lipsei de concentrare a persoanei care efectuează înregistrarea, copierea sau codificarea datelor. Deşi, apare relativ frecvent, acest tip de eroare influenţează doar în mică măsură acurateţea rezultatelor.

Erorile sistematice şi cele întimplătoare pot fi prevenite printr-o mai bună instruire a personalului care efectuează observarea şi pot fi reduse prin aplicarea riguroasă a controlului statistic.

Controlul cantitativ este un control de volum al datelor prin care se verifică dacă acestea sunt complete. El presupune: verificarea primirii tuturor formularelor; verificarea completării rubricilor ş.a.

Controlul calitativ presupune verificarea naturii calitative a datelor culese. Acesta poate fi aritmetic şi logic [2, 7].

Erorile etapei de prelucrare şi de analiză a datelor statistice

Erorile de confuzie – pot fi corectate şi în cursul analizei, prin identificarea cu ajutorul unor instrumente statistice specifice, a factorilor de confuzie. Aceştia sunt factorii care pot influenţa independent riscul de a face boala, producând alterarea rezultatelor prin mixarea efectului independent la expunerea studiată. Pentru ca un factor să poată fi considerat de confuzie, acesta trebuie sa fie asociat atât expunerii cât şi bolii.

Drept exemplu poate servi asocierea dintre consumul de cafea şi riscul crescut pentru infarctul miocardic, care se produce din cauza asocierii fumatului şi consumul de cafea. Independent de consumul de cafea, fumatul este şi el un factor de risc pentru infarctul miocardic.

Controlul factorilor de confuzie se poate realiza atât la etapa de concepere, derulare cât şi de analiza studiului. Se bazează pe înţelegerea caracteristicilor factorilor de confuzie (restricţionarea criteriilor de incluziune a populaţiei luate în studiu, sumare, stratificarea randomizării, sau analiza stratificată şi multivariată).

Trebuie însă menţionat, că un factor poate să fie de confuzie numai dacă diferă ca distribuţie între grupele luate în studiu, dacă însă analiza se face între grupe conţinând subiecţi cu acelaşi nivel al factorilor de confuzie, atunci efectul de confuzie poate fi considerat controlat [8].

În procesul de prelucrare a datelor, trebuie eliminate la maximum erorile care ar putea modifica rezultatele, cu atenţie specială pentru:

- evitarea modificării metodei de lucru în cursul studiului;
- urmărirea cu atenţie a evoluţiei subiecţilor, ţinând cont de cei pierduţi din vedere (subiecţii care nu sunt prezenţi în studiu la data prevăzută pentru evaluare şi astfel generează date incomplete);
- urmărirea şi verificarea datelor transpuse pe calculator, pentru eliminarea eventualelor erori de culegere, erori mecanice [4, 6].

Analiza şi relevarea erorilor etapei finale a studiului ştiinţific: interpretarea şi prezentarea rezultatelor:

Corectitudinea interpretării rezultatelor obţinute în cadrul studiului, obţinute de cercetător la etapa finală, depinde în mare măsură de acurateţea aplicării testelor statistice.

Cercetătorul va utiliza teste de semnificaţie statistică adecvate, aplicate în cercetare, aceastea având la bază criteriile de utilizare a testelor parametrice vs. neparametrice în funcţie de:

- scala de măsurare a variabilelor incluse (numerică, ordinală, nominală);
- normalitatea distribuţiei frecvenţelor (în cazul scălii de măsurare numerice);
- gradul de omogenitate a grupelor de comparat (în cazul scalei de măsurare numerice);
- numărul grupelor de comparat (1, 2 sau mai multe);
- categoria grupelor de comparat (dependente, independente) ş.a.

Toate acestea ajută cercetătorul să evite sau să reducă la minimum erorile potenţiale care pot fi comise la analiza şi interpretarea ulterioară a rezultatelor [5].

Nerespectarea principiilor de bază a utilizarii testelor de semnificaţie statistică conduce la aplicarea şi interpretarea eronată a rezultatelor. Exemple de erori semnalate în literatura de specialitate:

1) Folosirea unor teste statistice neadecvate:

a. Incompatibilitatea testului statistic cu scala de măsurare a variabilelor.

b. Teste nepereche pentru grupuri pereche şi viceversa.

c. Evitarea justificării aplicării testelor parametrice vs. neparametrice.

2) Inflaţia erorii de tip I:

a. Nu a fost realizată corecţia comparaţiei multiple.

b. Analiza neadecvată post-host a subgrupelor.

3) Erori tipice cu testul-t Student:

a. Folosirea testului pentru variabile categoriale.

b. Evitarea justificării, aplicării testului (aprecierea normalităţii şi omogenităţii).

c. Comparări multiple de tip pereche al unui număr de grup mai mare decât 2.

d. Folosirea testului-t nepereche pentru grupuri de comparat pereche sau invers.

4) Erori tipice cu testul chi-patrat:

a. Folosirea nejustificată a testului chi-patrat pentru cazurile care se tastează cu teste parametrice.

b. Nu a fost folosită corecţia continuităţii Yates pentru numere mici.

c. Aplicarea testului atunci când numărul de elemente într-o celulă este mai mic decât 5.

5) Nu au fost folosite tehnici multivariate pentru ajustări în prezenţa factorilor confuzi.

6) Interpretarea nejustificată a rezultatelor:

a. „nesemnificativ" interpretat precum „nici un efect" sau „nicio diferenta".

b. Tragerea concluziilor nesusţinute de datele studiului.

c. Semnificaţie susţinută fără a menţiona rezultatele testului statistic.

7) Interpretarea insuficientă a rezultatelor:

a. Desconsiderarea erorii tip II la atestarea rezultatelor nesemnificative;

b. Nediscutarea problemei la efectuarea testului de semnificaţie multiplă;

c. Incapacitatea de a discuta despre sursele potenţialeor erori de selecţie, de informaţie şi a factorilor confuzionali [1, 6].

La etapa finală a prelucrării şi interpretării datelor experimentale ale unei cercetări ştiinţifice, este esenţial să se asigure interpretarea rezultatelor efectuate pe baza unor scoruri bine motivate, pentru a evita caracterul subiectiv al rezultatelor obţinute [2].

Concluzie

- Una din cele mai importante etape a oricărui studiu este etapa proiectării şi planificării, deoarece erorile potenţiale de a se produce la etapa proiectării pot avea un impact negativ impunător asupra calităţii studiului, aşa cum ele afectează toate etapele consecutive ale investigaţiei.
- Erorile sistematice şi cele întâmplătoare pot fi prevenite printr-o mai bună instruire a personalului care efectuează observarea şi pot fi diminuate prin aplicarea riguroasă a controlului statistic.
- Controlul factorilor de confuzie se poate realiza doar prin înțelegerea caracteristicilor acestora (restricționarea criteriilor de incluziune a populației luate în studiu, sumare, stratificarea randomizării sau analiza stratificată și multivariată).
- Corectitudinea interpretărilor rezultatelor obţinute în cadrul studiului, oferite de cercetător la etapa finală, depind în mare măsură de acurateţea aplicării testelor statistice. Este esenţial ca interpretarea rezultatelor să se efectueze pe baza unor scoruri bine motivate, care să evite caracterul subiectiv al rezultatelor obţinute.

Bibliografie

1. Clark Glenn T., Roseann Mulligan. *Fifteen common mistakes encountered in clinical research*, Jan 2011, 55(1). pp.1-6.

2. Margine L., Usatii A.. *Evaluarea tipurilor de erori intr-un studiu ştiinţific*, 2015.

3. Popa L. *Aspecte generale privind cercetarea ştiinţifică*. http//www.univermed-cdgm.ro/dwl/mcCurs1.pdf (consultat martie 2011).

4. Slutsky David J., *Statistical Errors in Clinical Studies*, J Wrist Surg. Nov 2013. 2(4), pp. 285–287.

5. Sullivan L. M. *Essentials of Biostatistics in Public Health,* 2011.

6. Strasak Alexander M. et al., *Statistical errors in medical research – a review of common pitfalls*, Swiss Med Wkly, 2007. 137, pp. 44-49.

7. Tintiuc D., *Biostatistica si metodologia cercetarii stiintifice.* Chişinău, 2011.

PARTICULARITĂŢI METODOLOGICE ÎN CERCETAREA REZERVEI OVARIENE A PACIENTELOR CU SINDROMUL OVARIAN POLICHISTIC

Victoria Voloceai-Grejdian – doctorand,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

În lucrare sunt prezentate unele particularități metodologice în cercetarea rezervei ovariene a pacientelor cu sindromul ovarian polichistic. Ținta de realizare a scopului și obectivelor trasate a cercetării în cauză arată menirea de a pune în vizor un complex de particularități metodologice, folosite pentru realizarea acestei probleme cum ar fi: incidența sindromului ovarian polichistic. statutul hormonal.

Cuvinte-cheie: particularități metodologice, rezerva ovariană, sindromul ovarian polichistic

Summary. Methodological features of ovarian reserve in patients with polycystic ovary syndrome

The article presents some methodological features in research of ovarian reserve in patients with polycystic ovary syndrome. The goal of the research tasks designed so present the complex methodological features and for solving these problems, such as: the incidence of polycystic ovary syndrome, hormonal status, to carry out the optimal induction of ovulation and pregnancy appearance of polycystic ovary syndrome patients. Studies were conducted involving patients sick polycystic ovary syndrome. Research methods: historical, laboratory, analytical, epidemiology, descriptive epidemiology, mathematical.

Key words: some methodological, ovarian reserve, polycystic ovary syndrome

Резюме. Методологические особенности в исследовании овариального резерва у больных с синдромом поликистозных яичников

В статье представлены некоторые методологические особенности в исследований овариального резерва у больных с синдромом поликистозных яичников. Целью исследования является изучения комплекса методологи-

ческих особенностей, используемых для решения этой проблемы. Таких как: заболеваемость синдромом поликистозных яичников, гормональный статус, проведение оптимальной индукции овуляции и появление беременности у больных с синдромом поликистозных яичников.

Ключевые слова: методологические особенности, овариального резерва, синдромом поликистозных яичников.

Introducere

Ţintă în realizarea scopului şi obiectivelor trasate a cercetării în cauză are menirea de a pune în vizor un complex de particularităţi a metodologiei acestui studiu, care ţin de problema tratamentului chirurgical laparascopic şi rezerva ovariană în polichistoza ovariană: incidenţa SOP, fenotipul SOP, statutul hormonal, metodele contemporane de diagnostic şi tratament, conduita optimă de inducere a ovulaţiei şi survenire a sarcinii.

Caracteristica generală a cercetării şi proiectarea eşantionului reprezentativ

Cercetarea în cauză este randomizată şi bidirecţionată, în care s-au utilizat următoarele metode de cercetare: interviul standard, cercetarea integrală şi selectivă, analiza datelor din actele medicale, investigaţii clinice şi paraclinice de laborator şi instrumentale, anchetarea, analiza matematică şi statistică a rezultatelor obţinute.

Studiul a fost efectuat la Catedra Obstetrică şi Ginecologie, baza clinică IMSP SCM nr. 1 în cadrul secţiei de Ginecologie aseptică nr. 1, Laboratorul Centrului Republican de Diagnostic Medical.

Complexul diagnostic a inclus următoarele examinări:

I Clinice: – culegerea datelor clinico-anamnestice

- examenul obiectiv
- examenul ginecologic în examenul de laborator:

1. Examinări specifice pentru diagnosticul SOP: -LH -FSH
- Testosteron
- Estradiol

2. Aprecierea serologică a rezervei ovariene (AMH)

3. Examinări instrumentale:

Examenul USG

4. Statistici de programare şi prelucrare a datelor obţinute.

În studiu au fost incluse pacientele cu SOP Şi care strict corespund criteriilor de la Rotterdam. Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele:

- Tumorile ovariene androgensecretoare
- Hipotireoza primară
- Patologia ficatului cu dereglarea sintezei de proteine
- Hirsutism idiopatic.

Metodologia de calculare a numărului necesar de paciente pentru includerea în studiu

Studiul realizat după caracterul său este discriptiv şi analitic (integral şi selectiv reprezentativ). După secvenţa de timp s-a divizat în 2 etape: studiu discriptiv retrospectiv şi studiu analitic prospectiv.

1. Studiul discriptiv retrospectiv

Cercetarea retrospectivă a fost de tip caz-martor şi s-a efectuat în perioada anilor 2008 - 2012. Cercetarea integrală s-a efectuat în funcţie de persoană, loc şi timp. Pentru cercetarea retrospectivă a fost creat un singur lot: pacienţii care au fost diagnosticaţi cu SOP şi au fost supuse tratamentului prin drilling ovarian laparascopic.

Selectarea eşantionului studiulului discriptiv retrospectiv reprezentativ a fost realizat în baza următoarelor principii: Unităţile care se extrag din totalitatea de origine nu se mai repetă; Selecţia este potenţială randomizată elementelor din populaţie; Rezultatele obţinute vor fi descrise pentru întreaga colectivitate statistică.

Alegerea volumului eşantionului studiulului discriptiv retrospectiv a implicat echilibrarea necesităţii analizei cu capacitatea de culegere a datelor din statistica oficială a Direcţiei „Sănătatea femeii şi copilului" a Ministerului Sănătăţii şi a „Biroului naţional de statistică". Conform datelor de la 1 ianuarie 2012, în Republica Moldova au fost înregistrate **978130** femei de vârstă fertilă (15-49 ani), dar şi din sursele internaţionale polichistoza ovariană variază între 5% - 15% din patologia femeilor de vârstă fertilă.

Pentru calcularea eşantionului pentru Republica Moldova a fost stabilită media de 10%. Conform calculelor se constată că fiecare a 8-a femeie suferă de polichistoza ovariană. În calcularea volumului eşantionului a fost utilizată formula din manualul „Metode matematice în analiza stării de sănătate „autor Petru Mureşanu, Editura Medicală, Bucureşti, 1989, p.574.

În calcularea volumului eşantionului a fost utilizată formula:

$$n = \frac{N.\ t^{2}.\ P.\ q}{N.\ \Delta^{2}_{x\ +}\ \ t^{2}\ \ x\ \ P.\ q} \qquad (1)$$

unde:

N - volumul totalităţii generale. Conform datelor „Biroului naţional de statistică" de la 1 ianuarie 2012,

în Republica Moldova au fost înregistrate **978130** femei de vârstă fertilă (15 - 49 ani).

p - probabilitatea de apariţie a fenomenului.

q - contraprobabilitatea de apariţie a fenomenului.

Ţinând cont de faptul că probabilitatea de apariţie a fenomenului (p) este egală cu 10%, adică p -q, deci p = 0,1%; q = 1 - 0,1 = 0,9%.

t - $1,96^2$ criteriu student pentru atingerea nivelului de confidenţialitate de 95%.

Criteriul Student determină gradul de corespundere a rezultatelor reale cu cele obţinute în rezultatul studiului.

Dat fiind obiectivitatea şi specificitatea problemei, este necesar un factor de probabilitate de 99%, unde t = 3 şi o eroare limită admisă Ax = 0,1.

Ax - eroarea limită admisă 0,05 a indicelui „p", unde x = 0,1.

Luând în consideraţie faptul că „n" este maxim când produsul „Pq" este maxim şi ţinând cont de faptul că 0 < P < 1 şi q ~ 1 - P, produsul este maxim atunci când P = q - 0,9, introducând cifrele în formulă obţinem:

$$N = \frac{978130 * 1,96^2 * 0,1 * 0,9}{978130 * 0,05^2 + 1,96^2 * 0,1 * 0,9} = 138.$$

Astfel, volumul necesar al eşantionului discriptiv retrospectiv a constituit **138** femei cu polichistoza ovariană.

2. Studiul analitic clinic prospectiv

Studiul clinic analitic prospectiv a fost unul de cohortă, efectuat în perioada octombrie 2012 - mai 2014. Pentru calcularea volumului eşantionului studiului analitic clinic prospectiv a fost utilizată următoarea formulă:

$n = P(1-P)(Za/d)^2(2)$

unde:

d - distanţa sau toleranţa - cât de aproape de proporţia care ne interesează dorim să fie valoarea estimată (d-0.05);

(1 - a) - nivelul de încredere - că valoarea estimată este în cadrul distanţei proporţiei cercetate, pentru 95,0% de veridicitate rezultatelor obţinute, Za=1,96;

P - conform datelor bibliografice (NIH, 1990; AES, ESHRE 2012) pacientele cu SOP (6,1%,15,5%, 19,9%) media aproximativ 10,0% (P=0,10).

Introducând datele în formulă am obţinut n = 0,10 x 0,90 $(1,96/0,05)^2$ - 138. Aşadar, lotul de cercetare trebuie să.includă nu mai puţin de 138 de paciente cu SOP.

Cercetarea a fost desfăşurată în câteva etape.

La **I etapă** s-a prezentat o analiză generală a pacientelor în baza datelor obţinute din chestionarul elaborat pentru cercetare. După aplicarea testului pentru determinarea mărimii AMH în dependenţă de rezultatele obţinute s-a efectuat autodivizarea lotului de cercetare.

La **etapa II** pacientele au fost supuse tratamentului chirurgical conform Protocolului clinic.

La **etapa III** au fost analizate rezultatele tratamentului în funcţie de valoarea AMH postoperator. Metodele de cercetare utilizate au fost:

- Istorică
- Clinice
- Paraclinice
- Epidemiologia analitică
- Epidemiologia descriptivă
- Matematice.

3. Protocolul investigaţional

Investigaţiile clinice au fost efectuate la 138 de paciente cu SOP care au fost supuse tratamentului prin drilling laparascopic ovarian, toate întrunind cerinţa de bază şi anume Clomifen rezistenţă.

Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a fost 18-42 de ani.

Examenul general al ginecopatelor a început cu interviul standard, conform metodei de anchetare, unde au fost obţinute date referitor la vârsta pacientelor, antecedente personale (afecţiuni extragenitale şi ginecologice), acuzele pacientelor şi istoricul bolii.

Anamneza antecedentelor obstetrical - ginecologice a inclus vârsta menarhăi, durata stabilirii funcţiei menstruale, caracterul ciclului menstrual (durata, intervalul, cantitatea), debutul vieţii sexuale, operaţii ginecologice suportate, timpul apariţiei SOP, durata sterilităţii, tipul sterilităţii, tratamentul administrat în vederea obţinerii unei sarcini.

Vârsta de debut a menarhăi din start ne permit stabilirea grupului de paciente cu SOP sever şi rezistent tratamentului atât terapeutic, cât şi chirurgical.

Analizând anamneza privind sănătatea generală, ne-am referit la colectarea informaţiei maladiilor referitor la aparatul cardiovascular, respirator, tulburări gastrointestinale, maladii neurologice ca traumatisme craniocerebrale în anamneză, endocrinopatii.

Studiul funcţiei reproductive a cuprins numărul de sarcini, naşteri, avorturi (spontane sau artificiale), durata infertilităţii şi tipul acesteia - primară sau secundară.

Examenul obiectiv general a inclus aprecierea stării generale, tipului constituţional, IMC, semnelor de hiperandrogenie (scara Ferriman - Gallway), gradului de dezvoltare a glandelor mamare, circumferinţei şoldurilor, circumferinţei taliei şi raportului dintre acestea.

Examenul ginecologic a inclus aprecierea dezvoltării organelor genitale, a uterului şi anexelor. Prezenţa ovarelor mărite în dimensiuni la palpare, indolore de dimensiuni ovaloide, bine determinate.

Am studiat evoluţia procesului de gestaţie la pacientele cu SOP, complicaţiile acesteia, starea fătului, termenul de finisare a sarcinii şi modalitatea finisării acestei.

Diagnosticul de laborator al sindromului ovarelor polichistice

Diagnosticul sindromului ovarelor polichistice a fost stabilit în baza datelor clinice (semne de hiperandrogenie conform scării Ferriman-Gallaway), în baza datelor anamnestice, dar şi a celor hormonale.

La toate pacientele incluse în studiu, diagnosticul SOP a fost confirmat prin depistarea în sânge a hormonilor cercetaţi, aplicând metoda de cercetare ECLIA. Metoda imunochimică cu detecţie prin electrochemiluminiscenţă (ECLIA) este o metodă directă de apreciere a hormonilor LH, FSH, T, DHEAS, E, Progesteronului, prolactinei etc., este înalt specifică de 98% şi cu sensibilitate de 99%. Această metodă de examinare a fost efectuată în Centrul Republican de Diagnostic şi în laboratoarele medicale Synevo şi SÂNTE.

Aprecierea hormonului AMH a fost efectuată serologic prin metoda imunoenzimatică (ELISA), stabilind şi severitatea evoluţiei SOP. Pentru aprecierea AMH în studiu s-a utilizat tehnica imunoenzimatică cu truse de tip ELISA şi constă în utilizarea Testului Wellcozyme recombinant, ce se bazează pe dozarea imunoenzimatică competitivă.

Serul se obţine prin următoarea metodă: se colectează sânge venos în volum de 5 ml, fără anticuagulant, se separă prin centrifugare ser în care se determină concentraţia AMH. Metoda dată de diagnosticare a fost efectuată în cadrul laboratorului Centrul Republican de Diagnostic.

Pacientele cu SOP CC - rezistente au fost spitalizate pentru a fi supuse tratamentului chirurgical laparascopic, de asemenea au fost suspuse examenului de laborator şi instrumental (care au confirmat diagnosticul propriu-zis).

Aprecierea rezervei ovariene

Probele de sânge colectate de la pacientele cu SOP incluse în cadrul studiului nostru au fost supuse centrifugării, iar serul obţinut a fost păstrat la temperatura de -20°C până la momentul investigaţiei.

Starea rezervei ovariene a fost apreciată prin evaluarea valorii AMH în serul sanguin.

AMH reprezintă un marker ideal pentru estimarea rezervei ovariene.

AMH exercită un efect inhibitor atât asupra recrutării foliculilor primordiali, cât şi asupra răspunsului foliculilor de creştere la hormonul foliculo-stimulant FSH. Modul în care se exercită controlul hormonal al secreţiei AMH este diferit. Studiile efectuate pe modele de animale şi umane au arătat că în absenţa AMH foliculii primordiali sunt recrutaţi cu o rată mai mare, astfel, cât rezerva acestora se epuizează prematur, iar ciclul menstrual se întrerupe la o vârstă mai tânără. AMH atenuează creşterea aromatazei FSH - dependente şi exprimarea receptorului LH. Astfel, efectul inhibitor asupra sensibilităţii la FSH a foliculilor ar putea juca un rol în procesul de selecţie.

Rolul AMH ca semnal periferic al mărimii rezervei de foliculi în creştere poate avea avantaje importante din punct de vedere clinic. La pacientele care urmează tratamente pentru infertilitate, îmbătrânirea ovariană se caracterizează printr-un răspuns scăzut la administrarea exogenă de gonadotropine şi la o şansă redusă de a obţine sarcina. Identificarea corectă a persoanelor care prezintă o rezervă ovariană redusă şi astfel un răspuns slab la tratamentele de stimulare este importantă, pentru a evita ca acestea să fie incluse inutil în programele de fertilizare *in vitro*.

Pe lângă rolul său de marker al rezervei ovariene, nivelurile serice ale AMH pot fi importante şi în patologia ovariană, respectiv, în sindromul ovarelor polichistice. Deşi, acest sindrom cuprinde un spectru larg de manifestări clinice şi caracteristici biochimice, o anomalie comună este reprezentată de perturbarea selecţiei foliculului dominant cu anovulaţie consecutivă. Acest mecanism de selecţie deficitară conduce la acumularea de foliculi antrali mici, care contribuie semnificativ la producţia de AMH. S-a formulat ipoteza că la pacientele cu sindrom al ovarelor polichistice activitatea aromatazei ar putea fi scăzută datorită faptului că foliculii nu produc suficient estradiol. AMH inhibă, de asemenea activitatea aromatazei, sugerând că acesta contribuie la severitatea acestui sindrom. Un procent semnificativ de paciente cu sindromul ovarelor polichistice prezintă obezitate, rezistenţă la insulina şi hiperinsulinemie compensatorie. Nivelurile crescute de insulină sunt în parte responsabile de hiperandrogenismul asociat acestui sindrom.

Evaluarea rezervei ovariene prezintă importanţă atât pentru clinicile de fertilizare *in vitro,* cât şi pentru orice pacientă care se adresează specialistului în vederea evaluării potenţialului de fertilitate.

Examenul de laborator pentru aprecierea rezervei ovariene a fost efectuat la internarea pacientelor cu SOP supuse tratamentului chirurgical laparascopic şi post-intervenţie, la un interval de 3 zile. Investigaţiile paraclinice instrumentale întru aprecierea diagnosticului de SOP, a fost utilizată metoda de evaluare instrumentală ultrasonograflcă. Totuşi ţinem să menţionăm că acest diagnostic este o combinaţie dintre acuze şi manifestări clinice şi datele examenului instrumental.

Examinării USG au fost supuse toate pacientele la momentul spitalizării, în vederea aprecierii cu cer-

titudine a diagnosticului. Markerii ecografici cei mai importanţi au servit volumul ovarian şi numărul foliculilor, dar a fost apreciată şi localizarea foliculilor (periferică sau centrală).

4. Metode de tratament aplicate în studiu

Laparascopia diagnostică a fost efectuată în faza foliculară (a 8-a – 14-a zi), prin intermediul sistemului optic „*Olympus"* şi a utilajului endoscopic *Karl Storz*. Locul introducerii primului trocar a fost stabilit punctul care uneşte linia albă a peretelui abdominal anterior cu regiunea inferioară a ombilicului, se efectuează o incizie de 2 cm. Se pătrunde cu trocarul perpendicular pe peretele abdominal anterior. După pătrunderea în cavitatea abdominală, din trocar se scoate mandrenul şi se controlează dacă acesta, este într-adevăr, în cavitatea abdominală. Ulterior, se introduce laparascopul conectat la camera video, iar pe trocar se aplică abducţia de gaz, prin intermediul căreia se creează o presiune intraabdominală de 15 mmHg. In cadrul laparascopiei chirurgicale s-a efectuat:

- examinarea cavităţii abdominale şi a organelor intraabdominale, cu ajutorul palpatorului bont, dinspre medial spre lateral.
- S-a apreciat prezenţa sau lipsa patologiei organelor genitale.
- S-a recurs la: 1. *Hromosalpingografle* – pentru aprecierea permiabilităţii tubare şi, excluderii sterilităţii de origine tubară, 2. *Diatermopunctura ovarelor.*

Tehnica efectuării Diatermopuncturii ovarelor:

1. S-au aplicat 40 W pentru o punctură timp de 2 - 3 secunde;
2. S-a evitat hilul ovarian pentru a limita sângerarea; 3.5-6 puncturi ovariene;
3. Punctură bilaterală a ovarelor.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obţinute

Estimarea rezultatelor cercetării s-a efectuat în baza datelor generale obţinute de la ginecopatele incluse în studiu, supuse metodei de anchetare, unde au fost obţinute date referitor la vârsta pacientelor, antecedente personale (afecţiuni extragenitale şi ginecologice), acuze şi istoricul bolii.

Anamneză antecedentelor obstetrical-ginecologice a inclus vârsta menarhăi, durata stabilirii funcţiei menstruale, caracterul ciclului menstrual (durata, intervalul, cantitatea), debutul vieţii sexuale, operaţii ginecologice suportate, timpul apariţiei SOP, durata sterilităţii, tipul sterilităţii (primară, secundară).

Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator şi instrumentale au fost incluse în fişele speciale ce conţineau criteriile de apreciere ale sindroamelor clinice şi de laborator SOP. Probele de sânge colectate de la pacientele cu SOP incluse în cadrul studiului nostru au fost supuse centrifugării, iar serul obţinut a fost păstrat la temperatura de -20°C până la momentul investigaţiei. Starea rezervei ovariene a fost apreciată prin evaluarea valorii AMH în serul sanguin. Întru aprecierea diagnosticului de SOP, a fost utilizată metoda de evaluare instrumentală ultrasonografică şi cea hormonală. Examinării USG au fost supuse toate pacientele la momentul spitalizării, în vederea aprecierii cu certitudine a diagnosticului. Markerii ecografici cei mai importanţi au servit volumul ovarian şi numărul foliculilor, dar a fost apreciată şi localizarea foliculilor (periferică sau centrală).

Volumul eşantionului şi al loturilor studiate au fost determinate pe cale matematică.

În baza datelor primare au fost calculate: ratele, proporţiile şi valorile medii. Pentru calcularea acestor indicatori va fi utilizată metoda epidemiologiei analitice.

Veridicitatea rezultatelor obţinute va fi apreciată prin calcularea testului de semnificaţie (t-Student) şi a pragului de semnificaţie (p).

Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporţie.

Prelucrarea datelor a fost realizată utilizând programele Statistica 6,0 (Statsoft Inc), EXCEL si SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcţiilor şi modulelor acestor programe.

Pentru prezentarea datelor obţinute au fost utilizate diferite tipuri de tabele, grafice şi diagrame.

Rezultatele obţinute în urma studiului complex finisat în cadrul tuturor compartimentelor programului de cercetare ne-a permis, să argumentăm ştiinţific noi metode de investigaţii şi tratament a pacientelor cu *sindromul ovarelor polichistice* (SOP) în scopul depistării, tratării şi aprobării unei conduite corecte.

Concluzii:

1. Studiul în cadrul tezei s-a efectuat în două etape: retrospectiv şi prospectiv. În studiul retrospectiv s-a stabilit ca obiectiv studierea incidenţei SOP, date despre anamneză obstetricală, ginecologică şi somatică, durata sterilităţii, tratamentul administrat preoperator drillingului ovarian, evoluţia postoperatorie, survenirea sarcinii, evoluţia sarcinii şi modalitatea finisării sarcinii.

2. Studiul prospectiv a avut drept scop aprecierea AMH preoperator şi postoperator drillingului ovarian laparascopic, particularităţile caracteristice la pacientele cu SOP, compararea eficacităţii metodei de tratament prin drilling ovaraian laparascopic raportat la valorile AMH.

3. Complexul diagnostic a inclus aplicarea următoarelor metode: clinice (culegerea datelor anamne-

stice, examenul obiectiv general şi ginecologic), de laborator (analizele hormonale uzuale şi AMH), paraclinice instrumentale (examenul USG).

4. Subiecţii din studiu au fost selectaţi în mod aleatoriu, după criterii bine definite. Culegerea datelor a fost de tip-cuib. Durata culegerii datelor a fost longitudinal prospectivă. Toţi subiecţii au fost supravegheaţi în acelaşi mod, la aceleaşi intervale de timp până la încheierea studiului.

5. Criteriile de evaluare nu au fost schimbate de-a lungul anului. Pentru parametrii cantitativi cercetaţi au fost calculate mediile aritmetice (M), erorile mediei (m). Veridicitatea diferenţei mediilor aritmetice (P) a fost comparată cu ajutorul criteriului Student (t).

Bibliografie

1. Tintiuc D., Grosu Iu., Grejdeanu T., ş.a. *Sănătate publică şi Management*, Chişinău, 2007, 896 p.

2. Marcu M., *Sănătatea publică şi management. Partea I, Metode şi practici*. Cluj-Napoca: Risoprint, 2000. 234 p.

3. Tulchinsky, H., Varavicova, E. *Noua Sănătate Publică*. Ulysse. Chişinău, 2003. 124-127 p.

4. Eţco, C. *Management în sistemul de sănătate*. Editura Epigraf. Chişinău, 2006. 636 p.

5. Muresan Petru - *Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 234 p.

6. En1chescu D., Marcu M.Gr. – *Sănătate publică şi management sanitar*, Ed. All. Bucuresti, 1994, 186 p.

7. Havriliuc C.A.,Vitcu Luminița - *Sănătate publică și management*; *Metode epidemiologice* – curs, U.M.F. Iași, 1995, 120 p.

8. Duda Rene Corneliu - *Sănătate publică și management*, U.M.F. Iași,1996, 198 p.

9. Marcu Gr. M., Mincă Dana Galieta – *Sănătate Publică și Management Sanitar.* Editura Universitară „Carol Davilla", București, 2003, 203 p.

10. Marcu Gr. M. – *Sănătate publică și management – Partea I. Metode și practici;* Editura Risoprint, Cluj-Napoca, 2000, 178 p.

TUMORILE DISEMBRIOGENETICE MEDIASTINALE. DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL

Valentin Martalog[1,2] – dr. în şt. med., conf. univ.,
Daniela Toacă[1] – studentă, Alexei Robu[1] – student,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu",
Catedra Oncologie, Hematologie şi Radioterapie,
[2]IMSP Institutul Oncologic
e-mail: vmartalog@mail.ru, tel. 079514440

Rezumat

Tumorile disembriogenetice mediastinale constituie 10 – 30% din totalul tumorilor mediastinale. Deși, în ultimele decenii au fost înregistrate progrese esențiale în tratamentul tumorilor disembriogenetice mediastinale, diagnosticul este dificil de stabilit până în prezent, datorită evoluției asimptomatice îndelungate. Au fost analizate particularitățile manifestărilor clinice, metodele diagnostice, caracteristica histopatologică și tratamentul la 40 pacienți cu tumori disembriogenetice mediastinale.

Cuvinte-cheie: tumori disembriogenetice mediastinale, diagnostic, tratament

Summary. Dysembryogenic mediastinal tumors. Diagnosis and treatment

Dysembryogenic mediastinal tumors constitute 10-30% of all tumors of the mediastinum. Although in the last decades substantial progress was recorded regarding the treatment of dysembryogenic mediastinal tumors, the diagnosis is difficult due to the prolonged asymptomatic evolution. The peculiarities of clinical manifestations, diagnosis methods, histopathologic characteristics and treatment were analyzed in 40 patients with dysembryogenic mediastinal tumors.

Key words: dysembryogenic mediastinal tumors, diagnosis, treatment

Резюме. Дисэмбриональные опухоли средостения. Диагностика и лечение

Дисэмбриональные опухоли средостения составляют 10 – 30% из всех опухолей средостения. Несмотря на достигнутые успехи в последние десятилетия в лечении дисэмбриональных опухолей средостения, диагностика затруднена из-за длительного бессимптомного течения. Были изучены особенности клинического проявления, методы диагностики, морфологические характеристики и лечение 40 больных с дисэмбриональными опухолями средостения.

Ключевые слова: дисэмбриональные опухоли средостения, диагностика, лечение

Introducere

Tumorile disembriogenetice sunt tumorile complexe ce conţin fragmente de sac Yolk, trofoblast şi ţesut nediferenţiat embrionar.

Tumorile disembriogenetice mediastinale constituie 10-30% din totalul tumorilor mediastinale. Tumorile cu celule germinale se dezvoltă mai frecvent în gonade, mai rar ele apar în locații extragonadale, de regulă în mediastin.

La adulţi tumorile germinogene ocupă 10-15% din tumorile mediastinale, pe când la copii ele se întâlnesc mai frecvent și alcătuiesc 25%. Aproximativ 80% din tumorile cu celule germinale mediastinale sunt benigne. Ele se întâlnesc în egală măsură la barbaţi şi femei. Tumorile maligne afectează preponderent bărbații. Tumorile cu celule germinale benigne sunt denumite teratoame sau dermoide. Cei mai mulţi pacienţi sunt bărbați în vârstă de 20-40 de ani [1].

Aproximativ o treime dintre pacienții cu tumori disembriogenetice sunt simptomatici. Semnele clinice sunt determinate de dimensiunea tumorii, de viteza de creştere a procesului tumoral, gradul de compresie şi de deplasarea şi concreșterea organelor vitale ale mediastinului.

Metodele imagistice de diagnostic utilizate în prezent cum ar fi: radiografia şi tomografia computerizată, pun în evidenţă date importante despre procesul tumoral din mediastin, în acelaşi timp, ele poartă un caracter general, iar concluzia lor este insuficientă pentru stabilirea diagnosticului clinic, deseori reprezentând mai multe maladii ale mediastinului. Radiologic, tumorile disembriogenetice cu localizare mediastinală se prezintă ca o opacifiere, mase tumorale, formaţiune de volum sau ca un chist [2].

Rolul decisiv în stabilirea diagnosticului clinic şi a tacticii corecte de tratament al tumorilor mediastinale disembriogenetice îl are confirmarea morfologică a tumorii. Prelevarea materialului bioptic din tumoră pentru analiza histopatologică poate fi obţinută prin metodele instrumentale de diagnostic cum ar fi: bronhoscopia, toracoscopia, puncţia-biopsie percutană transtoracică, mediastinoscopia, biopsia prescalenică Daniels, mediastinotomia şi toracotomia diagnostică [3].

Tratamentul de bază a tumorilor disembriogenetice mediastinale este chirurgical, ce include exereza tumorii [4].

În ultimele trei decenii, rezultatele tratamentului tumorilor disembriogenetice maligne mediastinale au fost îmbunătățite prin efectuarea tratamentului chimioterapic. Tot mai mulţi cercetători indică faptul, că înaintarea schemelor de chimioterapie au îmbunătățit semnificativ condițiile de viaţă a pacienţilor cu tumori disembriogenetice maligne mediastinale. Chimioterapia în asociere cu tratamentul chirurgical este aplicată preoperator şi după intervenție chirurgicală. Radioterapia în combinație cu chimioterapia este efectuată la pacienții cu tumori disembriogenetice maligne ale mediastinului în stadiu avansat [5,6,7].

Scopul: Studierea informativităţii metodelor diagnostice şi ale tratamentului tumorilor disembriogenetice mediastinale

Material şi metode de cercetare

În secţia chirurgie toracoabdominală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 1990 – 2014 s-au aflat la tratament 395 pacienți cu tumori mediastinale. Din 395 bolnavi cu tumori mediastinale, în 40 de cazuri (10,13%) au fost depistate tumori disembriogenetice care au fost incluși în lotul de cercetare. Printre ei au fost 19 bărbaţi (47,5%) şi 21 femei (52,5%) în vârstă de la 17 până la 68 ani.Vârsta medie a fost de 34,35 ani.

Tumorile disembriogenetice mediastinale au fost depistate mai frecvent la pacienții din mediul rural cu o rată de 62,5% din cazuri, în comparație cu cei din mediul urban care au alcătuit 37,5%.

Distribuţia bolnavilor cu tumori disembriogenetice în dependenţă de vârstă este prezentată în *Fig. 1.*

Tumorile disembriogenetice au fost depistate mai frecvent la pacenţii cu vârsta cuprinsă între 21–30 ani care au alcătuit 27,5%, urmate de bolnavii în vârstă de la 31 până la 40 ani - 25,0% şi de pacienţii cu vârsta între 41 şi 50 de ani care au fost semnalate în 22,5% din cazuri. Mai rar s-au întâlnit tumorile disembriogenetice la vârsta de 51-60 de ani – 15,0% şi la cea până la 20 de ani care a alcătuit 10,0%. Spectrul tumorilor mediastinale disembriogenetice este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1

Distribuția tumorilor mediastinale disembriogenetice

Tumorile disembriogenetice	**Numărul absolut**	**%**
Teratom	10	25,0
Chist celomic	8	20,0
Chist bronhogen	4	10,0
Teratoblastom	4	10,0
Chist dermoid	3	7,5
Seminom	3	7,5
Chist mediastinal	3	7,5
Cist teratoid	1	2,5
Chist enterogen	1	2,5
Angiom mediastinal	1	2,5
Teratom imatur	1	2,5
Tumoare mediastinală malignă germinogenă	1	2,5
Total	**40**	**100**

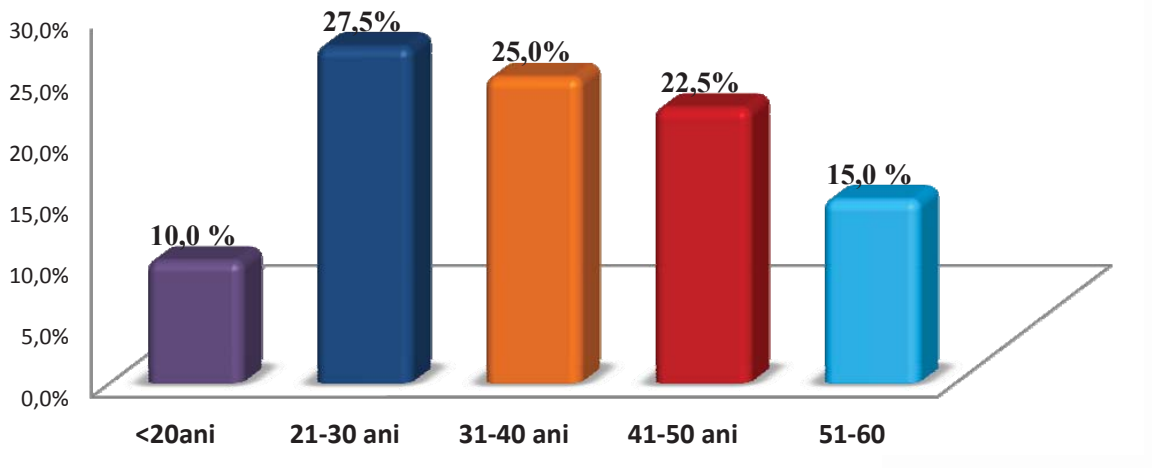


Fig. 1. *Repartizarea bolnavilor cu tumori disembriogenetice în dependenţă de vârstă*

Din tabel se observă că cel mai des întâlnite tumori disembriogenetice mediastinale au fost teratomul – la 10 pacienți (25,0%) și chistul celomic care a fost depistat la 8 bolnavi (20,0%). În egală măsură a fost stabilit chistul bronhogen și teratoblastomul, la câte 4 pacienți, respectiv 10,0%. Chistul dermoid, seminomul și cistul mediastinal au fost semnalate la câte 3 bolnavi, respectiv 7,5%. Chistul enterogen, chistul teratoid, angiomul, teratomul imatur și tumoare mediastinală malignă germinogenă au fost depistate la câte un pacient sau 2,5% respectiv.

Astfel, tumorile disembriogenetice mediastinale benigne au fost depistate în 31 din cazuri (77,5%) în comparație cu cele maligne care au fost stabilite la 9 pacienți (22,5%) *(Fig. 2)*.

Pacienţii spitalizaţi în secţie au fost supuşi explorărilor clinice şi paraclinice cum ar fi: analiza generală şi biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma, radiografia toracică în două proiecţii (faţă şi profil), radioscopia polipoziţională a toracelui, tomografia cutiei toracice (CT), fibrobronhoscopia, examenul histologic.

Rezultate proprii şi discuţii

Diagnosticul tumorilor disembriogenetice mediastinale începe cu studierea semnelor clinice. Evoluția clinică a formațiunilor disembriogenetice mediastinale depinde în mare măsură de dimensiunile și localizarea tumorilor, viteza lor de creștere, a gradului de compresie și dereglarea funcțiilor organelor mediastinului. Acuzele sunt cauza principală a adresării pacientului la medic cu tumori disembriogenetice mediastinale.

Semne clinice au fost depistate la 28 (70,0%) din 40 de pacienți cu tumori disembriogenetice mediastinale. Manifestările clinice ale bolnavilor cu tumori disembriogenetice sunt prezentate în *Tabelul 2*.

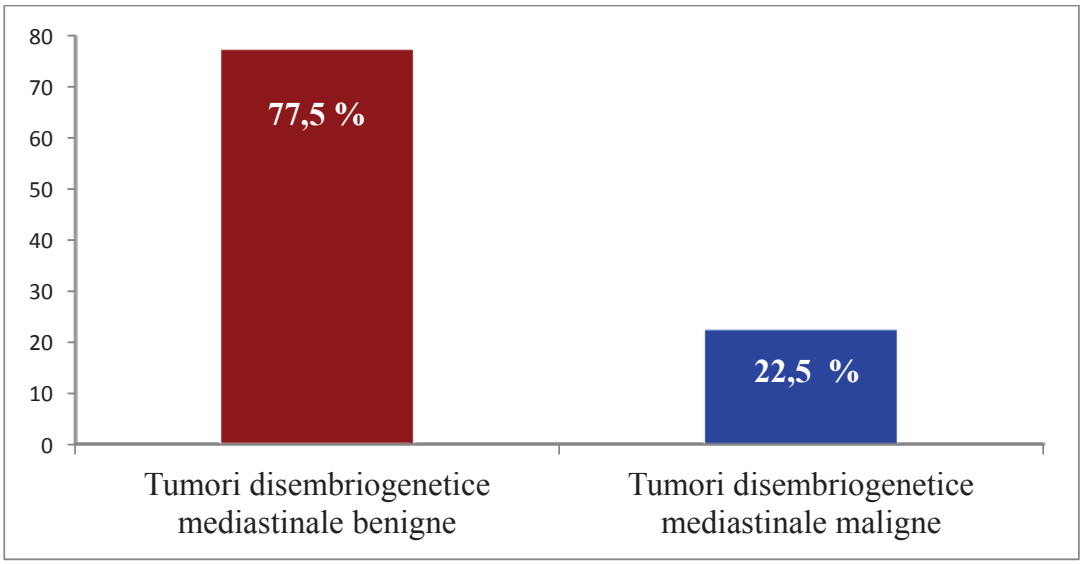


Fig. 2. *Ponderea bolnavilor cu tumori disembriogenetice mediastinale benigne şi maligne*

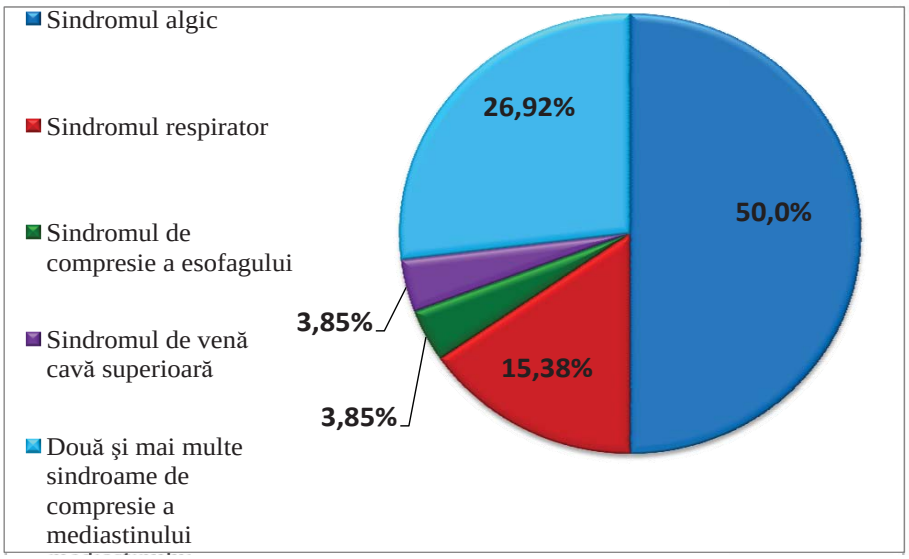


Fig. 3. *Frecvenţa tumorilor disembriogenetice complicate cu sindromul compresiv*

Tabelul 2

Semnele clinice ale pacienţilor cu tumori disembriogenetice mediastinale

Semne şi simptome clinice	Numărul bolnavilor	%
Dureri în torace	22	78,57
Slăbiciune generală	10	35,71
Dispnee	10	35,71
Tuse uscată periodică	5	17,86
Scădere ponderală	3	10,71
Cefalee	1	3,57
Dureri retrosternale	1	3,57
Disfagie	1	3,57
Edem al feţei şi gâtului	1	3,57

Din tabel se constată, că durerea în torace a fost cel mai frecvent semn clinic care a fost depistat la 22 de bolnavii (78,57%) cu tumori disembriogenetice mediastinale, urmată de slăbiciune generală şi dispnee la câte 10 pacienţi, respectiv (35,71%). Un număr mai mic de pacienti au prezentat tuse uscată periodică – în 5 cazuri (17,86%) şi scădere ponderală – 3 bolnavi (10,71%). Câte un pacient au avut cefalee, dureri retrosternale, disfagie şi edem al feţei şi gâtului, respectiv 3,57%.

Sindromul mediastinal reprezintă totalitatea manifestărilor nespecifice, datorate compresiunii şi/sau invadării structurilor mediastinului, cel mai frecvent de natură tumorală. Sindromul compresiv a fost depistat la 26 (65,0%) din 40 de bolnavi cu tumori disembriogenetice mediastinale *(Fig. 3)*.

Printre sindroamele de compresiune mediastinală la bolnavii cu tumori disembriogenetice mai frecvent a fost întâlnit sindromul algic – la 13 pacienţi (50,0%), urmat de sindromul respirator – în 4 cazuri (15,38%) şi câte un bolnav cu sindromul de compresiune a esofagului şi sindromul de venă cavă superioară, respectiv 3,85%. Două şi mai multe sindroame de compresiune a mediastinului au fost la 7 pacienţi (26,92%) cu tumori disembriogenetice mediastinale.

A fost analizat tipul tumorilor în conformitate cu amplasarea lor în compartimentele mediastinului care este prezentată în tabelul 3.

Din tabel se observă, că tumorile disembriogenetice s-au aflat preponderent în mediastinul anterior – la 25 de pacienţi (62,5%). În mediastinul mediu ele au fost depistate la 9 bolnavi (22,5%) şi în 6 cazuri (15,0%) au fost semnalate în mediastinul posterior.

Diagnosticul tumorilor disembriogenetice mediastinale începe cu examenul radiologic. El pemite de a primi date importante despre localizarea tumorii, dimensiunile, forma şi raportul ei cu organele adiacente. Descrierea radiologică a bolnavilor cu tumori disembriogenetice mediastinale este prezentată în *Fig. 4.*

Din figură se constată, că chistul mediastinal a fost descris în concluziile radiologice la 17 pacienţi (42,5%), tumora mediastinală – la 9 bolnavi (22,5%), teratomul – în 6 cazuri (15,0%), timomul – la 4 pacienţi (10,0%), neurinomul – la 2 bolnavi (5,0%) şi câte un pacient cu adenopatia ganglionilor mediastinali şi limfom mediastinal, respectiv 2,5%.

Tomografia computerizată a fost efectuată la 10 (25,0%) din 40 de bolnavi cu tumori disembriogenetice mediastinale. Concluziile TC sunt descrise în *Fig. 5.*

Teratomul a fost descris la tomografia computerizată în 4 cazuri (40,0%), chistul mediastinal – la 3 bolnavi (30,0%), iar chistul bronhogen, chistul celomic şi limfomul la câte 1 pacient, respectiv 10,0%.

Tratamentul de bază al tumorilor disembriogene-

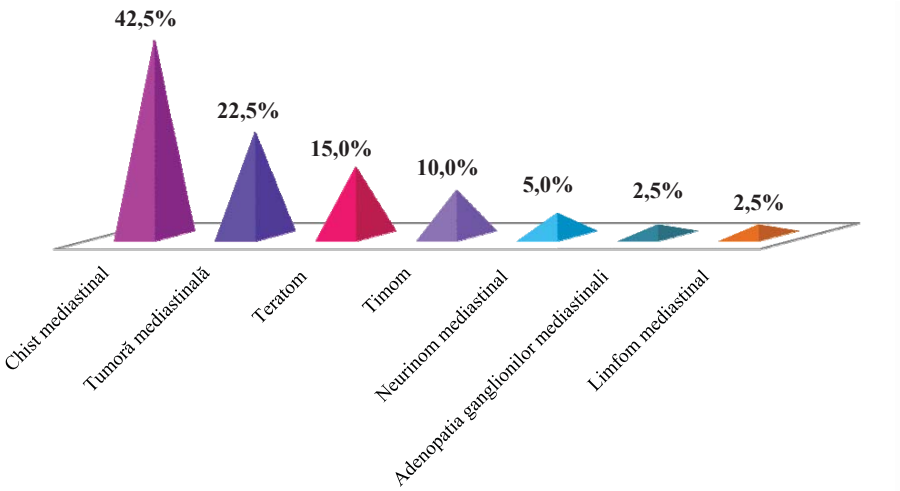


Fig. 4. *Concluzia radiologică a tumorilor disembriogenetice mediastinale*

Tabelul 3

Tipul tumorilor amplasate în compartimentele mediastinului

Denumirea tumorii	Anterior		Mediu		Posterior		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Seminom	3	7,5					3	7,5
Chist	1	2,5			2	5,0	3	7,5
Chist teratoid					1	2,5	1	2,5
Teratom imatur	1	2,5					1	2,5
Teratom matur	10	25,0					10	25,0
Chist dermoid	3	7,5					3	7,5
Chist bronhogen	1	2,5	1	2,5	2	5,0	4	10,0
Tumoare germinogenă	1	2,5					1	2,5
Teratoblastom	4	10,0					4	10,0
Chist celomic			2	5,0			2	5,0
Chist pericardic			6	15,0			6	15,0
Angiom	1	2,5					1	2,5
Chist enterogen					1	2,5	1	2,5
Total	**25**	**62,5**	**9**	**22,5**	**6**	**15,0**	**40**	**100**

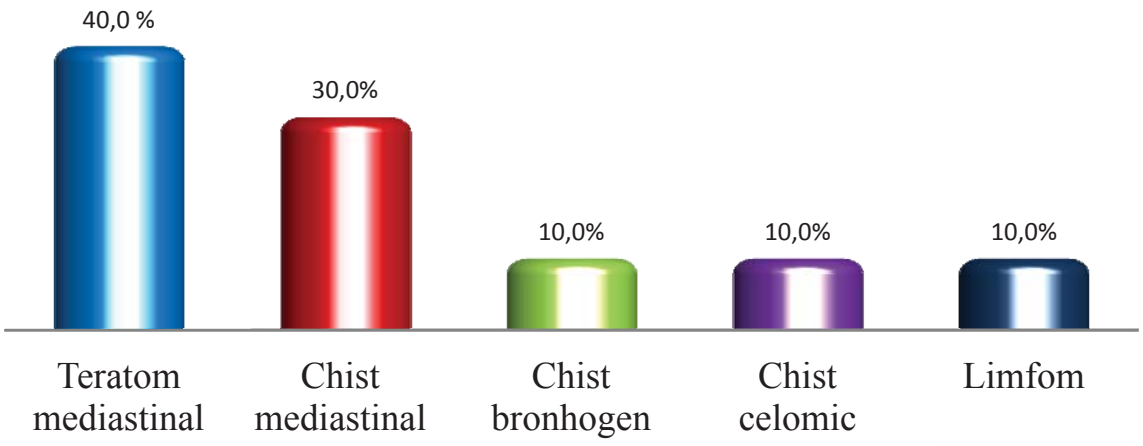


Fig. 5. *Descrierea CT la pacienții cu tumori disembriogenetice mediastinale*

tice mediastinale este cel chirurgical. Spectrul operaţiilor efectuate la pacienţii cu tumori disembriogenetice mediastinale este prezentat în tabelul 4.

Tabelul 4

Tipul operaţiilor efectuate la bolnavii cu tumori disembriogenetice mediastinale

Tipul operaţiilor	**Numărul absolut**	**%**
Operaţii radicale		
Exereza chistului medistinal	16	42,10
Exereza tumorii mediastinale	11	28,95
Exereza cistului pericardial	4	10,53
Total	**31**	**81,58**
Operaţii diagnostice	7	18,42
Total	**7**	**18,42**
Total	**38**	**100**

Din tabel se constată, că la bolnavii cu tumori disembriogenetice mediastinale de cele mai dese ori au fost efectuate operaţii radicale - în 31 din cazuri (81,58%) în comparaţie cu cele diagnostice care au fost utilizate la 7 pacienţi (18,42%).

Intervenţia chirurgicală a făcut posibil confirmarea morfologică a tumorilor disembriogenetice ale mediastinului care a stat la baza diagnosticului clinic definitiv.

Tabelul 5

Structura histologică a tumorilor disembriogenetice mediastinale

Tumorile disembriogenetice	**Numărul absolut**	**%**
Teratom	10	26,32
Chist pericardial	6	15,79
Chist bronhogen	4	10,53
Teratoblastom	4	10,53
Chist mediastinal	3	7,89
Seminom	3	7,89
Chist dermoid	3	7,89
Chist celomic	2	5,26
Chist teratoid	1	2,63
Teratom imatur	1	2,63
Tumoare mediastinală malignă germinogenă	1	2,63
Total	**38**	**100**

Din tabelul 5 se observă, că dintre tumorile disembriogenetie mediastinale mai des intâlnit a fost teratomul – la 10 pacienţi (26,32%) urmat de chistul pericardial – la 6 bolnavi (15,79%), chistul bronhogen şi teratoblastomul în câte 4 cazuri, respectiv 10,53%. Chistul mediastinal, seminomul şi chistul dermoid a fost depistat la câte 3 pacienţi, respectiv 7,89%, iar chistul celomic a fost semnalat în două cazuri (5,26%). În egală măsură a fost stabilit chistul teratoid, teratomul imatur şi tumoare malignă germinogenă la câte un pacient, respectiv 2,63%.

La bolnavii cu tumori disembriogenetice mediastinale maligne a fost efectuat tratament combinat şi complex. Astfel, la 2 pacienţi cu teratoblastom mediastinal a fost efectuat tratament complex (intervenţie chirurgicală + PChT + Radioterapie), iar la câte un bolnav - tratament combinat (intervenţie chirurgicală + PChT şi PChT+ Radioterapie).

În cazul seminoamelor mediastinale a fost efectuat tratament chimioterapic, tratament combinat (chirurgical + chimioterapie şi intervenţie chirurgicală + radioterapie).

La un pacient cu tumoră germinogenă malignă a fost efectuată polichimioterapie, iar în cazul unui bolnav cu teratom imatur – tratament combinat (intervenţie chirurgicală + polichimioterapie).

Concluzii:

1. Analiza rezultatelor obţinute a stabilit că tumorile disembriogenetice au alcătuit 10,13% din formaţiunile mediastinale.

2. Metoda radiologică este determinantă în depistarea tumorilor disembriogenetice mediastinale. Examenul radiologic permite obţinerea datelor importante despre localizarea tumorii, dimensiunile, forma şi raportul ei cu organele adiacente. Metoda chirurgicală a permis confirmarea morfologică a tumorilor disembriogenetice mediastinale în 95,0% din cazuri.

3. Sindromul compresiv a fost depistat la 26 (65,0%) din 40 de bolnavi cu tumori disembriogenetice mediastinale. Printre sindroamele de compresiune mediastinală la bolnavii cu tumori disembriogenetice mai frecvent a fost întâlnit sindromul algic – la 13 pacienţi (50,0%) şi sindromul respirator – în 4 cazuri (15,38%). Două şi mai multe sindroame de compresiune mediastinală au fost stabilite la 7 pacienţi (26,92%) cu tumori disembriogenetice mediastinale.

4. Tratamentul de bază a tumorilor disembriogenetice medistinale este cel chirurgical. Operaţii radicale au fost efectuate la 31 (81,58%) de bolnavi cu tumori disembriogenetice medistinale.

Bibliografie

1. Shields T.W. *Overview of Primary Mediastinal Tumors and Cysts.* In: Shields T.W, et al, eds. General Thoracic Surgery. Vol 2. Philadelphia, P.A: Lippencott, Williams & Wilkins;. 2000: 2105-9.

2. Cepoida E., Rotaru N., Gladun N., Ungureanu S., Condrea S., Cepoida P. *Diagnosticul imagistic în patologia*

mediastinului. Indicaţie metodică pentru medici-rezidenţi, Chişinău, 2009, 52 p.

3. Hotineanu V., Jovmir V. *Chirurgie curs selectiv,* Ed. Medicală, Chişinău, 2008, p. 96-103.

4. Gray H. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery.* 38th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995.

5. Dulmet E.M., Macchiarini P., Suc B., Verley J.M. *Germ cell tumors of the mediastinum. A 30-year experience.* Cancer 1993, 72:1894-1901.

6. Nichols C.R., Saxman S., Williams S.D., Loehrer P.J., Miller M.E., Wright C., Einhorn L.H. *Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors.* A modern single institution experience. Cancer 1990, 65:1641-1646.

7. Nichols C.R. *Mediastinal germ cell tumors.* Clinical features and biologic correlates. Chest 1991, 99:472-479. PubMed Abstract | Publisher Full Text.

POSIBILITĂŢI NOI ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL MELANOMULUI MALIGN METASTATIC

Iurie Bulat – dr. hab. în ştiinţe med., prof. cercet.,
IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Melanomul metastatic este una din cele mai rezistente tumori maligne la chimioterapie. Ca rezultat al aplicării citostaticelor rata răspunsurilor obiective este joasă, iar supravieţuirea medie a pacienţilor cu melanom metastatic nu a depăşit 6 luni pe parcursul a jumătate de secol. Succesele în domeniul biologiei moleculare şi oncogenetică înregistrate în ultimii ani au contribuit la identificarea unor noi ţinte terapeutice în melanom şi apariţia medicamentelor de generaţie nouă. Din 2011 până în prezent au fost aprobate 7 noi preparate eficiente în tratamentul melanomului metastatic: ipilimumab, peginterferon alfa-2b, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, pembrolizumab şi nivolumab. Avantajele terapiei cu medicamentele noi sunt: rata înaltă a răspusurilor obiective, durata lor considerabilă, instaurarea rapidă a efectului antitumoral, suportarea relativ satisfăcătoare. Dezavantajele tratamentului cu aceste preparate sunt reprezentate prin experienţa limitată a utilizării lor pe scară largă, rata joasă a remisiunilor complete, dezvoltarea rezistenţei în majoritatea cazurilor. În prezent în cadrul studiilor clinice continuă studierea preparatelor noi şi diferitor asocieri ale acestora în scopul optimizării tratamentului pacienţilor cu melanom metastatic.

Cuvinte-cheie: melanom malign metastatic, chimioterapie, imunoterapie, terapie ţintită

Summary. New possibilities in medical treatment of metastatic malignant melanoma

Metastatic melanoma is one of most resistant malignant tumors to chemotherapy. As result of treatment with cytostatics the objective response rate is low and median survival don't exceeds 6 months during last 50 years. The successes in molecular biology and oncogenetics registered last years contributed to identification of new treatment targets in melanoma and appearance of new generation drugs. Since 2011 to present 7 new efficient drugs for the treatment of metastatic melanoma were approved: ipilimumab, peginterferon alfa-2b, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, pembrolizumab and nivolumab. The advantages of therapy with these drugs are: high rate of objective responses, considerable duration of remissions, rapid onset of antitumoral effect, relative good profile of safety. Disadvantages of treatment with these drugs are: the limited experience on the large scale, low rate of complete remissions, development of resistance in high percentage of cases. The evaluation of new drugs and their combinations is continuing in the frame of clinical studies with goal to optimize the treatment of patients with metastatic melanoma.

Key words: metastatic malignant melanoma, chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy

Резюме. Новые возможности в лечении метастатического злокачественной меланомы

Метастатическая меланома одна из самых резистентных злокачественных опухолей к химиотерапии. В результате применения цитостатиков отмечена низкая частота обьективных ответов, а средняя выживаемость пациентов с метастатической меланомой не превышала 6 месяцев за последние полвека. Успехи последних лет в области молекулярной биологии и онкогенетике способствовали выявлению новых лечебных мишеней и появлению препаратов нового поколения. С 2011 года по настоящее время апробированы 7 новых эффективных препаратов: ипилимумаб, пегинтерферон альфа-2b, вемурафениб, дабрафениб, траметиниб, пембролизумаб и ниволумаб. Преимущества лечения новыми лекарствами следующие: высокая частота обьективных ответов, их значительная продолжительность, быстрое установление противоопухолевого эффекта, удовлетворительная переносимость. Недостатки применения этих препаратов представлены ограниченным опытом их широкого применения, низкой частотой полных регрессий, развитием устойчивости в большинстве случаев. В настоящее время в рамках клини-

ческих исследований продолжается изучение новых препаратов и их различных сочетаний с целью оптимизации лечения пациентов с метастатической меланомой.

Ключевые слова: метастатическая меланома, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия

Melanomul malign metastatic (MMM) de mult timp este considerat drept una din cele mai agresive şi imprevizibile maladii oncologice, fiind asociat cu o supravieţuire medie de 4-6 luni, care până nu demult, pe parcursul a 40-50 de ani, a fost neschimbată. Tratamentul MMM prin aplicarea diferitor metode (chimioterapie, bioterapie, radioterapie, chirurgie paliativă ş.a.) timp de mai mult de jumătate de secol era preponderent orientat spre stoparea procesului metastatic, preintâmpinarea şi înlăturarea simptoamelor bolii şi ameliorarea calităţii vieţii. Cele mai frecvent utilizate citostatice, atât chimioterapicele – dacarbazina, cisplatinul, derivaţii de nitrosouree, vincaalcalozii, cât şi imunomodulatorii – interferoanele, interleukina-2, fie în monoterapie, fie sub formă de diferite combinări, până în prezent sunt considerate ca fiind puţin eficiente. Rata remisiunilor obiective parţiale şi complete ca rezultat al tratamentului medical pe parcursul acestei perioade de timp a fost nesatisfăcătore, durata lor – neînsemnată, fără a influienţa supravieţuirea generală, iar vindecarea completă – un scop de neatins pentru majoritatea absolută a pacienţilor cu MMM.

Datorită succeselor înregistrate în domeniul biologiei moleculare şi oncogeneticii, care au contribuit la dezvoltarea cunoştinţelor fundamentale despre melanomul malign şi evoluţia sa, pe parcursul ultimilor ani au fost înregistrate progrese remarcabile în tratamentul acestei maladii fatale.

Imunoterapie

Pentru o lungă perioadă de timp interleukina-2 (IL-2, Proleukin®) a fost unicul preparat imunoterapic aprobat (preponderent în SUA) pentru tratamentul MMM, iar experienţa aplicării clinice era limitată într-un număr restrâns de centre pentru un contingent selectat de pacienţi. Tradiţional Proleukin este administrat în doze mari intravenos prin perfuzie rapidă sau de lungă durată. Iniţial dozele mari de Proleukin erau asociate cu efecte adverse severe, dar ulterior managementul terapeutic al acestora a ameliorat semnificativ toleranţa tratamentului. Rezultatele de lungă durată ale studiului, care a evaluat dozele înalte de Proleukin la 270 pacienţi cu MMM au demonstrat o rată a răspunsurilor obiective de 16% cu o durată medie de aproximativ 9 luni. Peste 7 ani după finisarea tratamentului supravieţuirea generală a fost de aproximativ 11%. Răspunsurile de lungă durată şi rezultatele supravieţuirii confirmă faptul, că dozele mari de Proleukin rămân o opţiune eficientă pentru un subset de pacienţi cu MMM [1].

Alfa-interferoanele au demonstrat eficienţă antitumorală în MMM ca monoterapie şi în combinare cu chimioterapia şi Proleukin. În monoterapie alfa-interferoanele au adus la o rată de răspunsuri obiective de 15%, ceea ce este comparabil cu monoterapia cu dacarbazină (DTIC) sau Proleukin. Pentru tratamentul pacienţilor cu MMM alfa-interferoanele cel mai frecvent sunt combinate cu chimioterapia şi/sau Proleukin şi sunt rar aplicate de sinestătător [1, 2].

În 2011 ipilimumab (YERVOY, Bristol-Myers Squibb Company), anticorp anti-cytotoxic faţă de antigenul T limfocitar (CTLA)-4 *(Fig. 1)*, a fost aprobat în SUA şi Europa, după ce pentru prima dată a de-

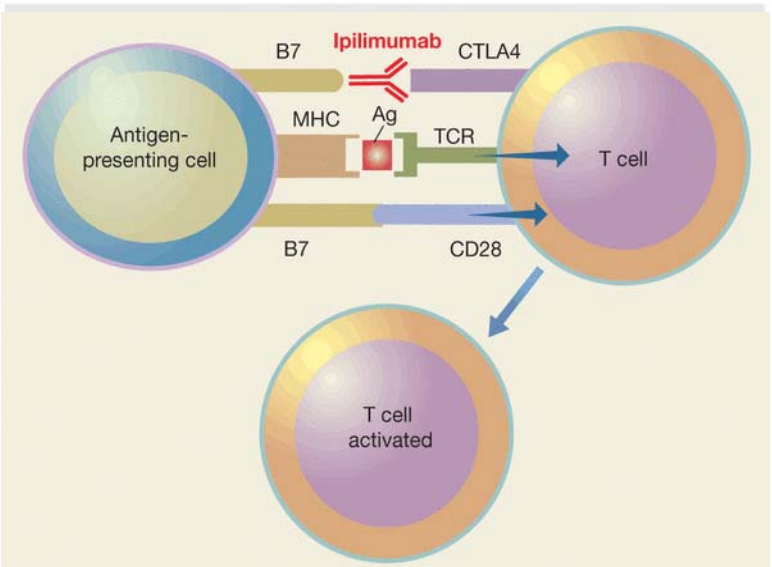


Fig. 1. *Ipilimumab (Yervoy®) – mecanism de acţiune*

monstrat ameliorarea supravieţuirii pacienţilor trataţi anterior şi naivi cu MMM în cadrul unui studiu pivotal de fază III [3].

Ulterior, în alt studiu de faza III, a fost confirmată eficienţa preparatului în combinare cu dacarbazina sau fără ca I linie de terapie a MMM. Necătând la faptul, că rata răspunsurilor obiective a fost relativ joasă – 10%-15%, durata lor medie a constituit 14 luni. În procesul supravegherii în dinamică, a fost constatat, că un an, doi ani şi trei ani au supravieţuit 54%, 32% şi 24% de pacienţi, respectiv [4, 5].

În cadrul studiului, care a servit drept întemeiere pentru aprobarea sa, ipilimumab a ameliorat supravieţuirea medie cu aproximativ 4 luni. Pe parcursul acumulării experienţei de tratament, fiind sumate datele a mai multor studii, a fost stabilită supravieţuirea medie a pacienţilor cu MMM trataţi cu ipilimumab ca fiind de 11 luni. Unii pacienţi au supravieţuit 7 ani şi mai mult [5]. Cele mai frecvente efecte secundare au fost: diarea, pruritul, rash-ul şi colita (inflammation of the lining of the colon).

O nouă speranţă în tratamentul MMM o reprezintă altă clasă de regulatori ai sistemului imun – anticorpii anti-PD1 *(Fig. 2)*.

PD1 este o proteină, care face parte din familia imunoglobulinelor şi reprezintă un receptor superficial al limfocitelor T şi pro-B. PD1 joacă un rol important în regularea sistemului imun prevenind şi inhibând activarea limfocitelor T. Această inhibare se realizează printr-un mecanism dublu de promovare a apoptozei (morţii programate a celulelor) în limfocitele antigen specifice T şi reducerea simultană a apoptozei în limfocitele regulatorii T (supresori) [6, 7].

Doi dintre anticorpii anti-PD1 – nivolumab şi MK-3475 (cunoscut ca lambrolizumab) – au fost deja studiaţi în cadrul fazei III de cercetări clinice. Ambele preparate au demonstrat anterior în cadrul fazelor I-II o rată considerabilă de răspunsuri obiective de 25%-38% (în unele subgrupuri de pacienţi cu MMM ea fiind esenţial mai mare), majoritatea din ele având o durată de peste 12 luni şi o supravieţuire fără avansare impresionantă. Avantajul anticorpilor anti-PD1 faţă de ipilimumab o reprezintă instaurarea rapidă, în 2-3 săptămâni, a efectului chiar şi la pacienţii cu masă tumorală mare şi o evoluţie rapidă a procesului. Monoterapia anti-PD1 este, în general, tolerată satisfăcător, cu frecvenţa complicaţiilor de grad III-IV de 13%-14%. A fost observat, că pacienţii, care au avut o toxicitate semnificativă în urma tratamentului cu ipilimumab, în majoritatea cazurilor au tolerat satisfăcător terapia cu anticorpi anti-PD-1. În general, toxicitatea tratamentului cu preparatele date pare să fie substanţial inferioară celei înregistrate pe fonul tratamentului cu ipilimumab. Totodată, rareori au fost înregistrate decese cauzate de pneumonite – tip de toxicitate, care pare a fi asociat mai frecvent cu terapia cu anticorpi anti-PD-1 decât cea cu ipilimumab [8, 9].

Anticorpii anti-PD-1 oferă în perspectivă o alternativă nouă foarte promiţătoare de tratament a pacienţilor cu MMM, dar la moment aceste preparate sunt accesibile preponderent în cadrul studiilor clinice.

Eficienţa considerabilă, mecanismul original de acţiune şi toxicitatea relativ limitată a anticorpilor anti-PD-1 sugerează un potenţial înalt al combinării acestor preparate cu ipilimumab. Mai mult de atât, tratamentul combinat cu ipilimumab şi nivolumab pare a fi fesabil şi înalt eficient. Astfel, în cadrul unui studiu de fază I/II a fost demonstrată o rată de răspunsuri promiţătoare: fiind combinate dozele de nivolumab 1 mg/kg şi ipilimumab 3 mg/kg la 17 pacienţi trataţi

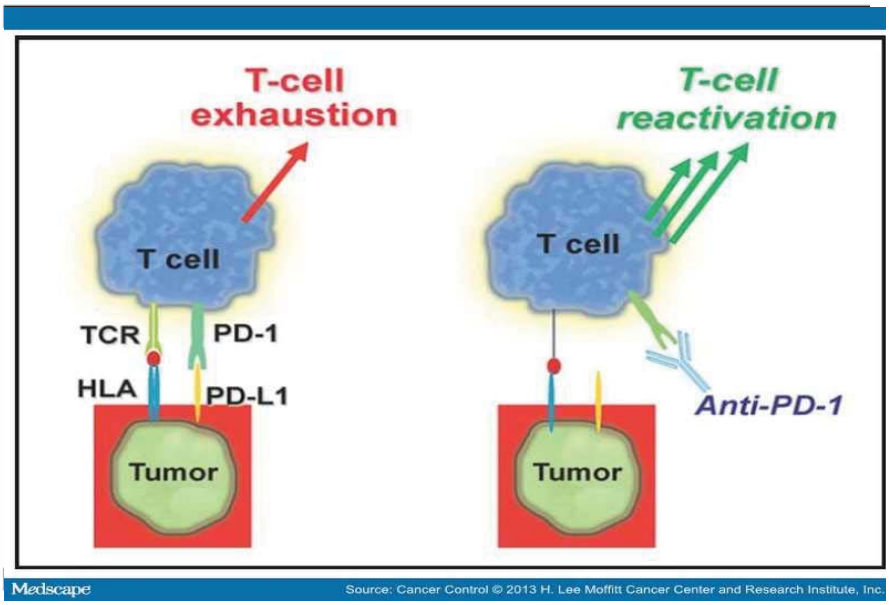


Fig. 2. *Anticorpi anti-PD1 – mecanism de acţiune.*

au fost obţinute 53% de răspunsuri obiective, toate prezentând reducerea tumorii de 80% şi mai mult, dar cu costul majorării toxicităţii. La toţi aceşti pacienţi, trataţi cu combinarea concurentă de nivolumab şi ipilimumab, au fost observate efecte adverse de grad ¾, dar majoritatea au fost asimptomatice şi reprezentate prin deviaţiile indicilor de laborator. În cadrul acestui studiu clinic, numărul de remisiuni complete a fost mai mare decât cel anticipat pentru monoterapia cu ipilimumab, iar viteza instaurării răspunsului impresionantă [10]. În prezent se desfăşoară studii de fază II şi III, care vor servi drept suport pentru determinarea eficienţei acestei combinări şi superiorităţii sale faţă de monoterapie pentru a justifica toxicitatea adiţională înregistrată anterior.

Nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Company) a fost aprobat de către FDA (Food and Drug Administration) în decembrie 2014 pentru tratamentul melanomului nerezectabil sau MMM anterior tratate fără succes.

Anterior, în septembrie 2014, pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck) - alt anticorp anti-PD1 - a fost aprobat de către FDA pentru aceleaşi indicaţii.

Recent, în aprilie 2015 (publicat în iunie 2015), în cadrul studiului randomizat, controlat de faza III a fost demonstrat, că pembrolizumab (două regimuri de administrare), fiind comparat cu ipilimumab, a ameliorat concludent supravieţuirea fără avansare şi cea generală, majorând neînsemnat toxicitatea generală a tratamentului, dar cu o frecvenţă mai redusă a efectelor adverse de grad sporit [11].

Terapii ţintite

Cea mai notabilă influenţă asupra tratamentului MMM în ultimii ani o are identificarea mutaţiei activatoare a genei BRAF în calea de transmitere a semnalelor MAPK (mitogen-activated protein kinase) exprimată în cca 50% de melanoame cutanate, care poate fi ţintită cu molecule mici inhibitoare ale proteinei BRAF, proteinei MEK sau cu ambele [12] *(Fig. 3)*.

Proteina mutantă BRAF V600E poate fi identificată prin metoda imunohistochimică, utilizându-se anticorpii VE1. Sensitivitatea şi specificitatea acestei metode a fost raportată ca fiind destul de înaltă – 97% şi 98%, respectiv [13].

Inhibitorul BRAF vemurafenib (ZELBORAF tablete, Hoffmann-La Roche Inc.) a fost primul medicament cu acţiune ţintită aprobat în august 2011 pentru tratamentul pacienţilor cu MMM.

Ulterior, în mai 2013, alt inhibitor BRAF dabrafenib (TAFINLAR capsule, GlaxoSmithKline, LLC) a primit aprobarea de către FDA în SUA şi ceva mai târziu de către EMA (European Medical Agencies) în Europa.

În iunie 2013 FDA a aprobat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor cu MMM inhibitorul MEK trametinib (MEKINIST tablete, GlaxoSmithKline, LLC) şi ulterior, în ianuarie 2014, combinarea dabrafenib + trametinib.

Avantajul clar al inhibitorilor BRAF vemurafenib şi dabrafenib o reprezintă rata înaltă a răspunsurilor obiective înregistrate, care este de cca 50%. Ambele preparate asigură o supravieţuire fără avansare de 6,9 luni stabilită în rezultatul analizei studiilor randomizate de faza III, care este cu mult peste acest indice estimat pentru monochimioterapia cu dacarbazin [14, 15] *(Fig. 4)*.

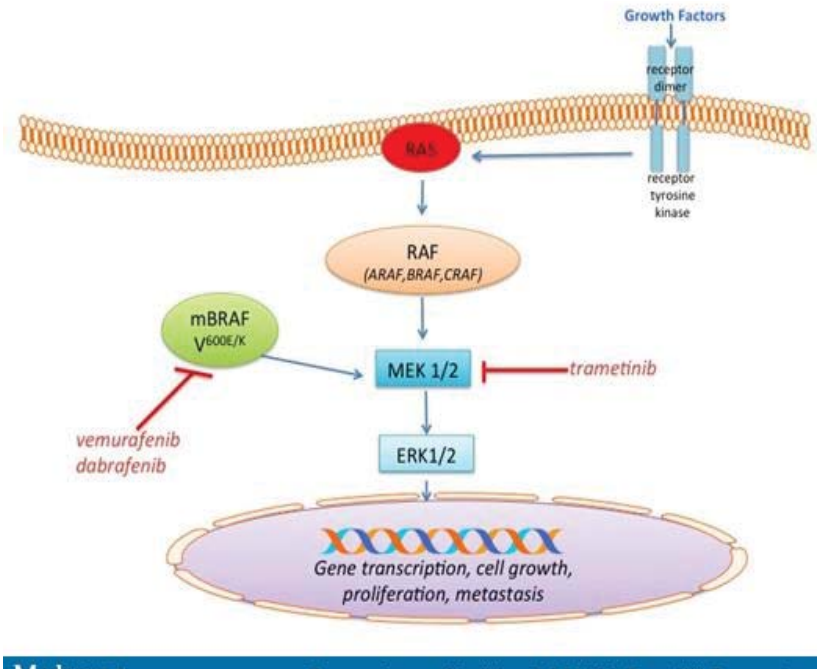


Fig. 3. *Inhibitori BRAF şi MEK – mecanism de acţiune*

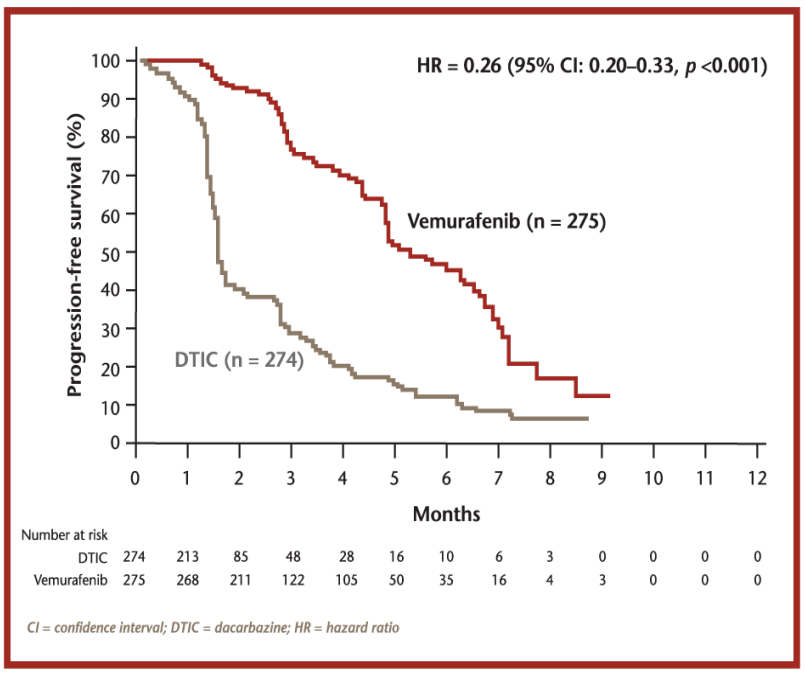


Fig. 4. *Studiul BRIM-3 – supravieţuirea fără avansare – vemurafenib versus dacarbazin*

Un alt avantaj indiscutabil al inhibitorilor BRAF este instaurarea rapidă a răspunsului antitumoral – după numai o săptămână sau două de tratament. A fost observat, că înainte ca efectul antitumoral să fie evident înregistrat prin investigaţiile imagistice convenţionale (tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară), se determină o descreştere dramatică a metabolismului tumorii la scanarea prin emisie pozitronică (PET-CT) [16].

Ambii inhibitori BRAF aprobaţi ameliorează supravieţuirea generală în comparaţie cu chimioterapia. În studiul randomizat BRIM-3 mediana supravieţuirii pacienţilor, care au administrat vemurafenib a constituit 13,6 luni, ceea ce este statistic semnificativ superior faţă de supravieţuirea înregistrată la pacienţii trataţi cu dacarbazină [17]. Studiul randomizat BREAK-3 a demonstrat o supravieţuire medie a pacienţilor, care au administrat dabrafenib, de 18,2 luni [18].

Inhibitorii BRAF ca monoterapie a pacienţilor cu MMM sunt bine toleraţi; numai 3% din pacienţii incluşi în studiul BREAK-3 au întrerupt tratamentul pe motiv de toxicitate. Efecte adverse periculoase pentru viaţă au fost înregistrate rar, iar decese asociate cu toxicitatea tratamentului în cadrul acestor două studii nu au fost raportate.

Combinarea dabrafenib + trametinib a fost superioară faţă de monoterapia cu dabrafenib: rata răspunsurilor obiective a fost de 76% versus 54% pentru monoterapie (p=0,03), iar durata medie a răspunsurilor a fost de 10,5 luni versus 5,6 luni, respectiv [19].

Dezavantajul principal al tratamentului şi inhibitorii BRAF îl reprezintă dezvoltarea eventuală a rezistenţei în majoritatea absolută a cazurilor. Mecanismul de instaurare a rezistenţei este în strânsă legătură cu reactivarea căii de transmitere a semnalelor MAPK prin intermediul proteinkinazelor MEK [20, 21]. Trametinib mediază blokarea MEK şi aplicarea lui este asociată cu ameliorarea supravieţuirii fără avansare şi supravieţuirii generale la pacienţii cu MMM BRAF V600 mutant (V600E sau V600K) [22]. Alţi inhibitori MEK ca cobimetinib, selumetinib şi MEK162 deasemenea par a fi eficienţi din punct de vedere clinic [23, 24, 25]. În acelaşi timp, eficienţa monoterapiei cu inhibitori MEK este inferioară celei cu vemurafenib sau dabrafenib, iar aplicarea de sinestătătoare a acestora la pacienâii cu MMM BRAF mutant trebuie să fie considerată în cazurile de intoleranţă a ambilor inhibitori BRAF [26].

La moment sunt acumulate date insuficiente referitor la supravieţuirea de lungă durată după terapia anti-BRAF şi deaceea rămâne neclar, cât de des monoterapia cu inhibitori BRAF induce supravieţuirea de lungă durată şi dacă este posibilă vindecarea în urma acestui tratament.

Încă un desavantaj al acestui tip de tratament este rata joasă a pacienţilor cu răspunsuri complete. Dispariţia completă a metastazelor de melanom pe parcursul evaluării inhibitorilor BRAF iniţial raportată ca fiind de 1%-3%, odată cu mărirea numărului de pacienţi trataţi şi perioadei de supraveghere a crescut până la 5%-7% [14, 15, 17, 18].

În general, datele acumulate în cadrul studiilor efectuate pe parcursul ultimilor ani confirmă faptul, că inhibitorii BRAF reprezintă preparate cu un potential deosebit de a frâna progresarea MMM, dar şansele de vindecare a acestor pacienţi sunt joase.

Concluzii:

1. MMM pe întreaga perioadă istorică de tratament a acestei maladii a fost considerat o boală refracteră la tratament cu un număr limitat de opţiuni în special în stadiul de generalizare. Succesele obţinute în imunoterapia şi terapia genetic ţintită a MMM în ultimii ani au revoluţionarizat spectrul posibilităţilor de tratament a acestor pacienţi.

2. Din 2011 până în prezent de către FDA şi EMA au fost aprobate 7 noi preparate eficiente în tratamentul MMM: ipilimumab (2011), peginterferon alfa-2b (2011), vemurafenib (2011), dabrafenib (2013), trametinib (2013), pembrolizumab şi nivolumab (2014).

3. Avantajele terapiei cu medicamentele de ultima generaţie sunt următoarele: rata înaltă a răspunsurilor obiective nemijlocite, durata lor considerabilă cu ameliorarea atât a supravieţuirii fără avansare, cât şi supravieţuirii generale, instaurarea rapidă a efectului antitumoral, suportarea relativ satisfăcătoare a tratamentului.

4. Printre dezavantajele aplicării clinice a acestor preparate pot fi menţionate experienţa limitată a utilizării lor pe scară largă, durata nesatisfăcătoare a supravegherii (follow-up) pacienţilor trataţi în dinamică, rata joasă a remisiunilor complete înregistrate, dezvoltarea şi instaurarea rezistenţei în majoritatea cazurilor.

5. Până în prezent lipseşte răspunsul la întrebarea, dacă prin aplicarea medicamentelor date este posibilă vindecarea completă a pacienţilor cu MMM.

6. Necătând la progresele înregistrate rămân neclare foarte multe momente legate, de exemplu, de utilitatea aplicării imunoterapiei ca tratament front-line la pacienţii cu MMM cu mutaţii BRAF. Lipsesc biomarkeri pentru a contribui la determinarea tratamentului optimal al acestor pacienţi.

6. Rămâne să fie definit rolul tratamentului preoperator (neoadjuvant) şi postoperator (adjuvant) cu aplicarea medicamentelor de generaţie nouă.

7. În vederea obţinerii răspunsurilor la întrebările formulate mai sus, sunt aşteptate rezultatele multiplelor studii de asociere a agenţilor cu acţiune ţintită şi/sau imunomodulatorilor, care se desfăşoară în prezent.

8. Datele obţinute în cadrul acestor studii vor contribui la ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienţilor cu MMM prin optimizarea şi personalizarea lui.

Bibliografie

1. Cancer, Vol. 88, No 9, pp 2042-2046, 2000.

2. Bottomley A., Coens C., Suciu S. et al. *Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected Stage III melanoma:* A Phase II randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:2916-2923.

3. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med. 2010;363:711-723.

4. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., et al. *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.* N Engl J Med. 2011;364:2517-2526.

5. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., et al. *Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma*. 38th Congress of the European Society for Medical Oncology; September 27–October 1, 2013; Amsterdam, Netherlands. Abstract LBA24.

6. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. *The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity.* Immunological Reviews 236: 219–42.

7. Fife B.T., Pauken K.E. *The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance.* Annals of the New York Academy of Sciences 1217: 45–59.

8. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.* N Engl J Med. 2012;366:2443-2454.

9. 5. Hamid O., Robert C., Daud A., et al. *Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma.* N Engl J Med. 2013;369:134-144.

10. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., et al. *Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma.* N Engl J Med. 2013; 369:122-133.

11. Robert C., Schachter J., Long G., et al. *Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.* N Engl J Med 2015; 372:2521-2532.

12. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. *Mutations of the BRAF gene in human cancer.* Nature. 2002;471:949-954.

13. Long G.V., Wilmott J.S., Capper D., et al. *Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF mutation in melanoma.* Am J Surg Pathol. 2013;37:61-65.

14. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*. N Engl J Med. 2011;364:2507-2516.

15. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., et al. *Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.* Lancet. 2012;380:358-365.

16. McArthur G.A., Puzanov I., Amaravadi R., et al. *Marked, homogeneous, and early [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography responses to vemurafenib in BRAF-mutant advanced melanoma.* J Clin Oncol. 2012;30:1628-1634.

17. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., et al. *Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E mutated melanoma.* J Clin Oncol. 2012;30 (suppl; abstr 8502).

18. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., et al. *An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM).* J Clin Oncol. 2013;31 (suppl; abstr 9013).

19. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., et al. *Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations.* N Engl J Med. 2012; 367:1694-1703.

20. Paraiso K.H.T., Fedorenko I.V., L.P. Cantini, et al. *Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy.* Br J Cancer. 2010;102:1724-1730.

21. 34. Paraiso K.H., Smalley K.S. *Making sense of MEK1 mutations in intrinsic and acquired BRAF inhibitor resistance*. Cancer Discov. 2012;2:390-392.

22. Flaherty K.T., Robert C., Hersey P., et al. *Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma.* N Engl J Med. 2012;367:107-114.

23. Catalanotti F., Solit D.B., Pulitzer M.P., et al. *Phase II trial of MEK inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in patients with BRAFV600E/K-mutated melanoma.* Clin Cancer Res. 2013;19:2257-2264.

24. Robert C., Dummer R., Gutzmer R., et al. *Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAFmutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study.* Lancet Oncol. 2013;14:733-740.

25. Ascierto P.A., Schadendorf D., Berking C., et al. *MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study.* Lancet Oncol. 2013;14:249-256.

26. Grimaldi A.M., Simeone E., Ascierto P.A. T*he role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma.* Curr Opin Oncol. 2014;26:196-203.

REFERATE GENERALE

TUBERCULOZA LA CONTACȚII INTRADOMICILIARI

Elena Tudor – dr. în șt. med., conf. cercet., Nina Perlug – cercet. șt. stagiar, Alexandru Varzari – dr. în șt. biol., Andrei Corloteanu – doctorand, Ecaterina Axentii – cercet. șt. stagiar, Iurie Vladei – cercet. șt. stagiar, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Majoritatea studiilor focarelor de tuberculoză sunt axate pe studierea incidenţei tuberculozei în focare, caracteristica cazului index, a contacților și a factorilor înconjurători care contribuie la dezvolarea tuberculozei în focar. Este insuficientă şi contradictorie informaţie cu privire la particularităţile tuberculozei dezvoltate în focarul intradomiciliar de tuberculoză, spectrul de rezistenţă a *M. tuberculosis,* în special, a cazului secundar de TB MDR şi structurii focarului.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, focar de tuberculoză, contacți

Summary. Tuberculosis in Household Contacts

Most studies of tuberculosis outbreaks are focused on studying the incidence of tuberculosis in outbreaks, the characteristic of the index case, of the contacts and surrounding factors contributing to the development of tuberculosis in the outbreak. There is insufficient and contradictory information on the peculiarities of tuberculosis developed in the household tuberculosis outbreak, the spectrum of resistance of M. tuberculosis, in particular the secondary case of MDR TB and outbreak structure.

Key words: tuberculosis, outbreak of tuberculosis, contacts

Резюме. Туберкулез у бытовых контактов

Большинство исследований туберкулезных очагов сосредоточены на изучении заболеваемости туберкулезом в очагах, характеристике индекс-случая контактных и окружающих факторов, способствующих развитию туберкулеза в очагах. Недостаточны и противоречивы сведения об особенностях развития туберкулеза в домашних очагах, спектра устойчивости микобактерии туберкулеза, в особенности в случае вторичного МЛУ-ТБ и структуры очага.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулезный очаг, контакты

Tuberculoza rămâne a fi o importantă provocare de sănătate la nivel mondial, care afectează în jurul la 8 mln oameni anual, dintre care majoritatea locuiesc în ţările slab dezvoltate [100]. Conform raportului „Global Tuberculosis Report 2015” al OMS, în 2014, la nivel global, au fost estimate aproximativ 9,6 mln de cazuri noi de tuberculoză, acestea inclusiv la 3,2 mln de femei şi 1 mln de copii. Rata incidenței a scăzut cu o rată medie de 1,5% anual, începând cu anul 2000 și este considerată insuficientă [20].

În Republica Moldova morbiditatea prin tuberculoză în 2015 constituie 3599 cazuri înregistrând o rată de 88.42 la 100 000 populaţie. Mortalitatea prin tuberculoză a constituit 10 la 100.000 populaţie, marcând o micşorare cu 23% faţă de 2012.

Specialiștii remarcă, că o treime din populaţia lumii este infectată cu *M. Tuberculosis*, și o nouă persoană se infectează în fiecare secundă [57]. Aproximativ 10% din persoanele infectate dezvoltă simtomele tuberculozei pe parcursul vieţii. Riscul de a dezvolta TB este mai mare în primul şi al doilea an după infectare, după care riscul descreşte [61]. Se estimează că din persoanele infectate la nivel mondial, 8-10 mln vor dezvolta boala în timpul vieții lor iar, jumătate din acest număr vor prezenta o formă infecţioasă. Până în 2020, în cazul în care aceşti indici nu se vor micşora, se presupune că 1 mlrd oameni vor fi infectaţi, 200 mln vor prezenta o formă activă a bolii iar 35 mln ar putea muri [57].

Persoanele cu contact prelungit, frecvent sau apropiat cu persoane cu tuberculoză au un risc mare de a se infecta, având o rată estimată de infecție de 22% [1]. O persoană cu tuberculoză activă dar netratată poate infecta 10–15 (sau mai mulți) alți oameni

într-un an [57]. Doar persoanele cu tuberculoză activă transmit boala. Persoanele cu infecţie latentă nu sunt considerate contagioase. Probabilitatea transmiterii de la o persoană la alta depinde de mai mulţi factori. Aceşti factori includ numărul de picături infecţioase eliminate de purtător, eficienţa ventilării mediului în care trăiesc persoanele, durata expunerii, virulenţa tulpinii de *M. tuberculosis* şi nivelul de imunitate al persoanei neinfectate [27].

În sursele accesibile este insuficientă şi contradictorie informaţie cu privire la particularităţile tuberculozei dezvoltate în focarul de tuberculoză, spectrul de rezistenţă a M. tuberculosis şi structurii focarului.

În epidemiologia tuberculozei este important de accentuat că riscul de infectare creşte odată cu durata expunerii la sursa de infecţie. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că numeroase focare de TB au fost descrise în închisori, spitale [62], şcoli [46], adăposturi pentru emigranţi [51], case publice [19] şi alte potenţiale spaţii unde persoanele sensibile sunt supuse contactului persistent cu pacienţii care suferă de TB activă. Familia, comunitatea reprezintă şi ele un mediu de infecţie. Multe studii precum în Africa de Sud au înregistrat un risc crescut de transmitere a TB prin intermediul familiei, unde există pacienţii cu TB activă [13].

Mandal şi alţii remarcă, că în 2012, au fost identificate 275 cazuri noi de TB, dintre care 160 a fost TB pulmonară. Din cele 732 persoane ce au contactat cu sursa de infecţie 55,1% au fost rude de gradul I. Pentru cei 160 pacienţi cu TB pulmonară au fost identificate 267 persoane de contact dintre care 14 (15,9%) aveau tuberculoză activă iar, 29 (36,25%) - tuberculoză latentă [32].

În mare parte, înţelegerea de bază a epidemiologiei TB se bazează pe studiile în familii de transmitere a bolii unde, de obicei, poate fi calculat riscul de infectare sau boală [13] pentru cei care locuiesc cu un caz nou. Rezultatul unor anchete a persoanelor ce au contactat cu pacienţii cu TB în clinicile de sănătate publică din SUA au demonstrat o medie de 4 contacte cu alte persoane a pacienţilor cu TB, dintre care 2% au dezvoltat o formă activă a bolii iar, contactul a fost mai frecvent între persoanele din aceeaşi familie şi copii cu vârsta < 6 ani [34].

Un studiu realizat cu scopul de a investiga transmiterea TB în cadrul a 35 familii a determinat că în 31 (89%) familii cuprinzând un număr de 69/78 pacienţi au fost izolate tulpini identice de *M. tuberculosis*. Genotipurile cele mai răspândite a *M. tuberculosis* atât în Polonia cât şi în Europa [28] sunt ST50 şi ST53. Aproape 1/3 din tulpinile de *M. tuberculosis* erau noi şi nu au fost găsite în altă populaţie, sugerând specificitatea populaţională. Acest studiu a demonstrat importanţa familiei şi comunităţii în transmiterea infecţiei, aceasta fiind un focar al infecţiei ceea ce ne determină să afirmăm că este necesar de a practica screening-ul familiilor ce au contactat cu pacienţii cu TB. O astfel de strategie de screening ar permite să rupă lanţul transmiterii TB, prin identificarea rapidă şi efectivă a cazurilor index de TB şi a celor secundare dezvoltate în familie [3].

Date contradictorii sunt asupra termenului expunerii în focarul de tuberculoză. Kritski A.L. şi al menţionează că asupra creşterii prevalenţei printre persoanele din contact are termenul expunerii, cu cât expunerea în focar este de mai lungă durată şi prevalenţa este mai inaltă [30]. Antonio Carlos Lemos şi coatorii în studiul efectuat, care a inclus 282 contacţi din 69 cazuri primare de tuberculoză BAAR+, nu au remarcat nici o corelaţie între momentul expunerii (în luni) şi riscul crescut de îmbolnăvire [4]. Alte studii - gradul de infecţie diminuează odată cu iniţierea tratamentului [12, 25].

Este dificil de a determina termenul expunerii contacţilor cu cazul index. Cele mai multe cazuri secundare MDR - şi XDR-TB se dezvoltă la scurt timp după diagnosticarea cazului index. Timpul mediu de diagnosticare a cazurilor secunare de TB MDR a fost 70 de zile (limite 57–89) [10]. Însă L. Teixeira, ş.a. (2001) menţionează o durată mai lungă de expunere cu cazul index MDR-TB [48].

Transmiterea bolii la persoanele de contact este mai frecventă în comunităţile sau familiile care sunt etnic supuse unui risc ridicat sau în grupurile care locuiesc într-un spaţiu aglomerat, sau călătoresc în comunităţi unde riscul de îmbolnăvire este înalt, dar cel mai important factor de risc în dezvoltarea TB activă sau latentă îl reprezintă contactul cu cazul nou de TB ce prezintă BAAR pozitiv. Din studiul realizat de Liu şi coaut. s-a observat că în familii prevalenţa ponderată a cazurilor noi BAAR-pozitiv şi BAAR-negativ este de 995/100 000 şi, respectiv 205/100 000, în timp ce prevalenţa ponderată a contacţilor este 552/100 000 [31].

Riscul unei persoane, care a contactat cu sursa de infecţie, de a se îmbolnăvi depinde de contagiozitatea pacientului cu TB, de durata şi proximitatea contactului şi, sensibilitatea persoanei care a contactat [58]. Boala poate să se dezvolte în termen de 6 săptămâni sau câţiva ani mai târziu [34]. Diferite studii au arătat importanţa monitorizării timp de cîţiva ani a persoanelor ce au contactat cu pacienţii cu TB activă, în

special cei care locuiesc în condiţii socio-economice nefavorabile [30].

O rată mică de detecţie a TB în familie este cauzată de identificarea şi tratarea inadecvată, ceea ce determină transmiterea în continuare a TB. Riscul de transmitere creşte o dată cu contactul cu sursa de infecţie, condiţiile de viaţă supraaglomerate şi gradul de contagiozitate a persoanei bolnave de TB. Persoanele care contactează în cadrul familiei cu un bolnav de TB sunt supuse unui risc mai mare decât cele ce contactaează ocazional cu sursa de infecţie. Copiii (< 5 ani) şi persoanele HIV-pozitive, după infectarea cu MBT, prezintă un risc crescut de dezvoltare a TB, timp de 2 ani de la infectare [33].

În 2012, într-un studiu în care au participat 764 familii s-a observat că persoanele care au fost diagnosticate anterior cu TB, 78% s-au îmbolnăvit între 14-35 ani de la primul diagnosticat [63]. Timpul mediu între cazul index şi cel secundar în familiile cu ≤ 7 membri a fost de 3,5 ani cu o tendinţă de micşorarea perioadei până la 1,65 ani, însă Blower şi al. indică o perioadă de 1-7 ani [9]. În aproape o jumătate din cazurile (49,4%) persoanelor care contactează cu un bolnav cu TB din cadrul familiei au fost inregistrate >2 cazuri secundare de infectare cu MBT [63].

Studiul realizat de către Wood şi coaut., în 2012, în diferite medii sociale (familii, grădiniţe şi şcoli, contacte în transportul public, contacte la serviciu) a determinat că contactul în familie a crescut rata de infectare în 25,1% (6312/25098) cazuri şi a micşorat timpul de îmbolnăvire în 84,9% (1265/6312) cazuri. Familiile proprii au contribuit la îmbolnăvire în 80% (5047/6312) cazuri şi alte familii au contribuit în 20% (1265/6312) cazuri din totalul contacţilor în familii [56].

Crampin şi coaut., în 2008, a realizat un alt studiu pe 598 persoane cu TB şi 992 persoane sănătoase. Din totalul de pacienţi, 361 (60%) nu au numit nici o persoană cu care au contactat, 171 (29%) au numit o persoană şi 66 (11%) au numit 2-6 persoane. 273/325 (84%) persoane care au contactat cu sursa de infecţie au menţionat că s-au tratat şi 257 (94%) au fost confirmate de baza de date iar, din cele 52 cazuri 16 (31%) au fost depistate cu TB [14].

Procentul mic de cazuri de BAAR pozitiv identificate la persoanele ce au contactat cu pacienţii ce sufereau de TB a sugerat că desfăşurarea tratamentului preventiv a acestor persoane ar reduce cu 12,5% incidenţa TB. În multe ţări, pacienţii cu TB sunt îngrijiţi de rude (care sunt, prin urmare, expuse unui risc major de infectare), aceste persoane ar trebui supuse unui control medical periodic, trapie preventivă, dacă va fi necesar şi să le ofere informaţii despre educaţia pentru sănătate [14].

Fox şi coaut. au realizat un studiu în populaţia Vietnamului pe 212 pacienţi caz nou, 545 membri ai familiei cu care au contactat. Prevalenţa bolii de 0,73% în rândurile persoanelor care au contactat cu un pacient cu TB este similară cu cea a numeroaselor studii publicate [12, 13], deşi o prevalenţă medie de 3,1% a fost raportată în ţările slab dezvoltate [16]. Riscul de a dezvolta tuberculoză rămâne înalt încă câţiva ani după expunere la infecţie [35]. Prin urmare, screening-ul periodic pe parcursul a doi ani de la expunere poate depista precoce boala, aceasta fiind o procedură de rutină în ţările dezvoltate. În studiul realizat de Fox şi coaut. a fost identificat un caz nou după 6 luni de evaluare, acest lucru fiind în concordanţă cu metaanalizele recente unde incidenţa tuberculozei în rândul persoanelor ce au contactat cu un bolnav de TB este de 1,5%, în primul an după expunere [24].

Un studiu realizat, în Peru, care au inclus 2112 persoane ce au contactat cu sursa de infecţie din cadrul a 80 familii, 108 (5%) au dezvoltat TB în timpul studiului, ceea ce oferă o rată de incidenţă de 2360 la 100 000 de persoane ce au contactat cu bolnavul, pentru primii 3 ani de la expunere [22]. Procentul mare de persoane ce contactează cu sursa de infecţie în cadrul familiei evidenţiază o necesitate de a interveni în cadrul familiei pentru a preveni transmiterea bolii [22].

Un studiu epidemiologic realizat în Cape Town, Africa de Sud a remarcat, că cel puţin 61% din cazuri secundare au fost cauzate de infectarea în comunitate [53]. Aceste rezultate ar subestima proporţia reală a cazurilor de transmitere în cadrul comunităţii în cazul în care s-ar dovedi că unele cazuri index din cadrul familiei au fost infectate cu aceeaşi tulpină răspândită în comunitate.

Tuberculoza multidrog rezistentă (MDR-TB) nu este elucidată pe deplin iar, transmiterea ei prin intermediul contactelor în cadrul familiei ar putea reprezenta o ţintă de întrerupere a transmisiei ei [22]. Cazurile cu MDR-TB sunt în creştere, iar rezistenţa este din ce în ce mai extinsă, făcând din această formă de tuberculoză o ameninţare majoră.

Fox şi coaut., în 2013, au realizat un studiu al articolelor publicate pe incidenţa tuberculozei, fiind analizate 9555 publicaţii. Astfel, prevalenţa TB atât în populaţie, cât şi în familiile pacienţilor cu TB a fost de 3,1% în ţările cu venituri medii. Infecţia latentă a tuberculozei a fost identificată în 52,9%. Prevalenţa TB la persoanele care au contactat cu sursa de infecţie MDR sau XDR-TB (TB cu rezistenţă extinsă la dro-

guri) a fost de 3,4% iar în cazul infecţiei latente în TB a fost de 61,3% [16]. Doar un singur studiu, realizat în Peru, a comparat efectul expunerii la XDR-TB şi MDR-TB şi a constatat că şansele de a dezvolta TB la persoanele ce au contactat cu XDR-TB au fost de 1,88 ori mai mari decât a persoanelor care au contactat cu MDR-TB [7].

Prevalenţa TB activă, anterior nediagnosticată, în ţările înalt dezvoltate a fost de 1,4%. Prevalenţa bolii în familiile cu pacienţi bonavi de TB a fost de 3,0%. 11 studii realizate către statele înalt dezvoltate au raportat o medie de 36,2% din persoanele ce au contactat cu sursa de infecţie, s-au molipsit în străinătate. Persoanele ce au contactat cu cazurile index infectaţi în străinătate au fost mai susceptibile decât persoanele ce au contactat cu pacienţi caz nou infectaţi la nivel local ($p<0,0001$). A fost observată o prevalenţă semnificativ mai mică a TB în populaţia ţărilor înalt dezvoltate în comparaţie cu ţările slab dezvoltate ($p<0,005$). Însă unele studii pe familii menşionează că prevalenţa TB nu a depins de nivelul economic al ţării ($p>0,10$) [16].

Sigla şi coaut., în 2011, au analizat profilul tuberculozei printre persoanele care au contactat cu un bolnav MDR-TB caz nou în cadrul familiei. În perioada 2005-2008, au fost depistaţi 92 pacienţi cu TB, dintre care 58 pacienţi caz nou prezentau rezistenţă la medicamente. Din cele 302 persoane ce au contactat cu caz nou, 16 (5,29%) au dezvoltat TB: 9 cazuri de TB pulmonară şi 7 cazuri de TB extrapulmonară, 2 (0,66%) cazuri au prezentat rezistenţă la medicamente [45].

Incidenţa tuberculozei variază în funcţie de vârstă. În Africa, maladia afectează, în primul rând, persoanele cu vârsta între 12 şi 18 ani şi adulţii tineri. Totuşi, în ţările în care ratele de incidenţă au scăzut considerabil (cum este cazul Statelor Unite), tuberculoza afectează, în special persoanele în vârstă şi persoanele cu un sistem imunitar deficitar [27].

Wood şi coaut., în 2012, au determinat, că în Africa de Sud numărul de contacte sociale întâlnite în copilărie şi în adolescenţă a crescut constant cu înaintarea în vârstă. Astfel, creşterea nivelului de socializare în corespundere cu vârsta poate explica creşterea ratei anuale de infecţie cu MBT de la 4% pe an în timpul copilăriei până la 7% pe an în adolescenţă raportate în această comunitate [36].

În studiul realizat de Gazetta şi al. au fost identificate 122 cazuri de TB. Vârsta persoanelor care au contactat cu sursa de infecţie a fost cuprinsă între 0-19 ani în 42 cazuri (25,3%), în 44 cazuri (25,5%) vârsta a fost mai mare de 50 ani, iar în 73 cazuri (44%) vârsta a fost cuprinsă între 20-49 ani. Printe contactele examinate 41 (24,7%) au fost copii bolnavilor, 29 (17,5%) au fost partenerii lor, 22 (13,2%) au fost fraţi şi 15 (9,1%) au fost mamele lor. În studiul respectiv s-a determinat că 3 (1,8%) din persoanele care au contactat cu sursa de infecţie au dezvoltat boală iar 163 (89,2%) au fost asimptomatici [18]. Acest studiu a identificat un număr semnificativ de persoane care, din cauza contactului cu sursa de infecţie, au prezentat un risc înalt de a fi infectate, cum se poate de observat, în general, la copiii cazului de TB (24,7%). La analiza cazurilor de contact a copiilor cu sursa de infecţie, s-a observat că părinţii au fost cea mai frecventă sursă de infecţie. Printre copiii care au contactat cu mai mult de o sursă de infecţie, 35,3% s-au infectat de la mamă iar, 12,4% s-au infectat de la tată [11]. Persoanele de contact care erau căsătoriţi sau în concubinaj au reprezentat a doua categorie care avea o şansă mare de infectare (17,5%). Riscul de a dezvolta TB la o persoană a cărui partener de viaţă suferă de TB este de 2-40 ori mai mare decât în populaţia generală, ceea ce ne permite să afirmăm că un contact cât mai apropiat de sursa de infecţie măreşte şansa de transmitere a MBT. Riscul de dezvoltare a TB la un individ infectat nu depinde numai de vârstă, de durata de timp care a trecut după infectare, dar şi de statutul bacteriologic a sursei de infecţie [8]. Intensitatea contactului este una din cauzele întâlnite în ţările slab dezvoltate şi anume numărul mare de membri în familie, spaţii de locuit mici şi umede cu ventilare insuficientă.

În 2012, Thind şi coaut. au analizat riscul de infectare cu MBT în funcţie de vârstă. Astfel, în studiu au fost incluşi 732 pacienţi cu TB caz nou (67,1% erau HIV-pozitivi). Au fost depistate 3390 persoane din cadrul familiei care au contactat cu pacientul. Dintre cele 361 (10,6%) persoane de contact, cu vârsta <5 ani, 34 (9,4%) au fost depistaţi cu TB. Printre cele 3029 persoane de contact, cu vârsta ≥5 ani, 93 (3,1%) persoane au fost depistate cu TB: 19 (20,4%) au prezentat frotiu pozitiv iar, 71 (76,3%) persoane au prezentat cultură pozitivă [49].

Kilicaslan şi coautorii, în 2009, au investigat riscul de dezvoltare a TB activă la persoanele (cu vârsta ≥15 ani) ce au contactat cu un bolnav cu TB caz nou. A fost realizată o analiză retrospectivă a persoanelor ce au contactat cu 1570 cazuri TB în perioada 1997-2000. Au fost înregistrate 6188 persoane de contact dintre care 4114 (67%) au avut vârsta ≥15 ani. Durata medie a supravegherii medicale a fost de 2,2 ani (cu un interval de 1-4 ani). Au fost depistate 222 cazuri

secundare de TB la persoanele de contact, dintre care 171 în primul an de studiu. Incidenţa TB activă a fost de 2491/100 000 (3555/100 000 în grupul cu vârsta ≥15 ani şi 1195/100 000 în grupul cu vârsta ≥35 ani, p< 0,0001). Rata TB activă a fost cel mai mare la persoanele cu vârsta 15-24 ani (8,5%) şi 6,5% la persoanele cu vârsta 25-34 ani [29].

Whale şi coaut., în 2011, a realizat un studiu în care a analizat 1918 cazuri de contacte cu sursa de infecţie în cadrul familiei şi 1179 membri ai comunităţii. Printre 1918 contacte în familie, au fost identificate 114 cazuri de TB, dintre care 76 cazuri (67%) au fost confirmate prin cultură. La fel, prin cultură a fost confirmată boala la 28 din 55 (53%) copii <5 ani, 7 din 10 copii cu vârsta cuprinsă între 5-15 ani şi 40 din 49 (82%) persoane >15 ani. Prevalenţa infecţiei în rândul persoanelor ce au contactat cu bolnavul în familie s-a modificat în dependenţă de vârstă, crescând de la 63% la copii <5 ani până la 87,5% la adulţi. Printre persoanele din cadrul comunităţii prevalenţa infecţiei cu TB a crescut cu vârsta de la 12,6% la copii <5 ani până la 34,6% în rândul adulţilor. Probabilitatea de infectare cu MBT după contactarea cu un caz index în cadrul familiei a fost de 6,3%. Copiii mai mici de 5 ani au prezentat un risc de infectare de 10,1% iar la copiii mai mari de 5 ani riscul a fost de 4,6% [40, 55].

Copiii care contactează zilnic cu un bolnav de TB, care îi este rudă, au un risc înalt de infectare cu *M. Tuberculosis* şi dezvoltarea tuberculozei [37, 38].

Morrison şi colegii a relevat o prevalenţă a infecţiei cu TB de 40% la copiii cu vârsta sub 15 ani [61]. Un studiu transversal în India a raportat că doar 31 din 220 (14%) copii cu vârsta de peste 14 ani care locuiesc cu un adult bolnav de TB au fost verificate pentru TB [68]. Un randament mai mare de 52% a fost raportat de Tornee şi coaut., într-un studiu prospectiv în Thailanda [50].

Studiul realizat de Batra, în 2012, a analizat 1994 cazuri cu TB înregistrate în familii la adulţi care au contactat cu 6613 copii (<15 ani). Astfel, din totalul de copii 121 (1,8%) (89 fete şi 32 băieţi) au fost diagnosticaţi cu TB, care aveau vârsta de 11-14 ani. Cea mai frecventă sursă de infecţie la copii a fost mama (42,1%), urmată de soră (25,6%), frate (22,3%) şi tată (14,9%) [5]. Există ipoteza, că frecvenţa mai mare a bolii în rândul fetelor poate reflecta rata nutriţională joasă din această regiune, ceea ce le face mai vulnerabile la boli [2]. Studiile anterioare au raportat frecvenţa relativ mai mare a TB la copii de sex feminin [41].

Unele studii remarcă un risc mai scăzut pentru dezvoltarea cazului secundar de tuberculoză printre adulţi (1,9%) [15]. I. G. Sia ş. a (2010) remarcă vârsta de peste 50 de ani un factor de risc independent asociat cu dezvoltarea tuberculozei [43]. Un risc inalt se remarcă şi printre contacţii HIV pozitivi comparativ cu contactele seronegative (23% faţă de 3,3%) [23]. Însă, statutul HIV a contacţilor nu este cunoscut în majoritatea studiilor.

Frecvenţa diferită de dezvoltare a tuberculozei la diferite vârste se datorează numărului mare de persoane care au contactat cu bolnavul cât şi riscul de infectare a acestora. Rolul vârstei în contagiozitate este un aspect ce trebuie studiat. Printre diferitele ipoteze ce explică rolul vârstei în contagiozitate ar putea fi, mai curând, conceptele culturale la diferite grupe de vârstă decât o influenţă a factorului biologic [39].

Screening-ul şi monitorizarea permanentă a copiilor care contactează în cadrul familiei cu sursa de infecţie ar putea reduce morbiditatea şi mortalitatea prin TB în rândul copiilor [21]. Prevenirea progresiei infecţiei cu TB prin iniţierea precoce a unui tratament preventiv şi identificarea, cât mai precoce a persoanelor ce au contactat cu sursa de infecţie ar permite identificarea cauzei şi reducerea infecţiei [60].

Riscul crescut de îmbolnăvire cu TB caz nou în cadrul familiei nu este proporţional cu numărul cazurilor secundare înregistrate în familie. Acest fapt este în concordanţă cu ideea că expunerea anterioară la infecţie creează o oarecare protecţie împotiva îmbolnăvirii [54]. Studiul realizat de Broock-Pollock şi coaut., în 2012, au determinat o rată de 35% protecţie în rezultatul expunerii anterioare la TB [63].

Chheng P, şi al. (2015) au evaluat prevalenta tuberculozei pulmonare în rândul contacţilor rude de gradul I (RGI), care nu locuiesc cu cazul index şi a contacţilor intradomiciliari care locuiesc cu un caz index de TB şi au remarcat, că tuberculoza pulmonară a avut o prevalenţă similară în ambele grupe: 9,6% în RGÎ faţă de 10,4% în contacţii intradomiciliari cu cazul index şi infecţie cu *M. tuberculosis* similare: 62% în RGI faţă de 61% în gospodăriile cu caz index [10].

Detectarea cazurilor şi tratamentul precoce poate limita transmiterea TB în cadrul familiei. Membrii familiei cu risc crescut de a se îmbolnăvi ar trebui să fie protejate prin vaccinare sau tratament pentru infecţia latentă a tuberculozei [55].

Conform datelor literaturii, rata incidenţei cazurilor secundare de tuberculoză sensibilă variază între 3-6% [23, 26]. Problema pentru a stabili dacă rata de transmisie a TB rezistente sunt similare rămâne nerezolvată. Vella V., şi coaut. 2011, menţionează 14 (1,8%) diagnosticaţi cu MDR TB din 793 contacţi cu

221 MDR-TB şi 19 (2,0%) diagnosticaţi cu XDR-TB din 973 XDR-TB contacţi cu 287 XDR-TB cazuri index [52].

În comparaţie cu cazurile index, cazurile secundare mai adesea sunt diagnosticate cu forme clinice limitate. Datele obţinute pe un număr limitat de examinati [23, 26, 42].

Suzzane M. şi coautorii menţionează, că contacţii din focarele cu tuberculoză fibrocavitară şi BAAR + sunt cu risc mai înalt de a dezvolta tuberculoză [47]. C. Iavorschi şi coaut. (2009) remarcă incidenţa tuberculozei fără diferenţă statisc semnificativă dezvoltată la contacţii cu bolnavi BAAR-pozitivi şi BAAR-negativi (p>0,05) [26].

În R. Moldova un studiul efectuat pe un lot de 828 de contacţi cu 405 bolnavi cu tuberculoză pulmonară, caz nou, depistaţi în a. 2005 în raionul Ialoveni şi AMT Botanica mun. Chişinău a remarcat 4,4% cazuri secundare (15 contacţi au fost cu tuberculoză în amamneză). Din 56 bolnavi de tuberculoză depistaţi în a. 2007 din r. Ialoveni cazul index a fost stabilit în 71,0% cazuri, dintre care 75,0% a fost în contact extradomiciliar [26]. Un moment important în combaterea tuberculozei, este cunoşterea continuităţii lanţului de infecţie şi depistarea cazurilor noi de TB.

Dintre factorii de risc care contribuie la dezvolarea tuberculozei au fost menţionaţi: expunerea la index caz cu tuberculoză fibrocavitară (OR = 4.43, 95%CI = 2.43-8.05), contact închis (OR = 3.31, 95%CI = 1.46-7.45), expunerea la gen feminin index caz (OR = 2.75, 95%CI = 1.25-6.08), expunerea la mama cu tuberculoză (OR = 3.82, 95%CI = 1.44-10.14), viaţă în spaţiu aglomerat la domiciliu (OR = 2.63, 95%CI = 1.18-5.85), expunerea la tată cu tuberculoză (OR = 2.55, 95%CI = 1.19-5.46) [50].

Cu privire la spectrul de rezistenţă a *M. tuberculosis* în cazurile secundare sunt unice publicaţii în care este relatat spectrul în cazurile secundare de MDR-TB.

L. Teixeira şi al. (2001) menţionează că din 133 contacţi cu pacienţi cu MDR-TB, şi 231 contacţi TB sensibilă, au fost respectiv 6 (4%) şi 11 (4%) cazuri secundare. Teste de sensibilitate disponibile au fost 5 din 6 cazuri TB MDR şi 9 cazuri secundare TB sensibilă, care au avut acelaşi spectru de rezistenţă ca şi cazurile index. În alt studiu, Vella V. şi al. (2011) menţionează numai 43% (14 din 32) cazuri TB MDR secundară (31% XDR, 6% monorezistenţă) şi 59% (10 din 32 cazuri) TB XDR secundară din caz index XDR TB (25% MDR, 6% monorezistenţă). Un alt grup de autori au constatat 72 (8%) cazuri secundare de MDR-TB dintre 945 contacţi şi, 35 (84%) au MDR-TB din cei 42 cu testare la sensibilitate şi numai 7 (17%) a avut acelaşi spectru de sensibilitate ca şi în cazul index [17, 6].

Discordanţa sensibilităţii faţă de cazul index sugerează eventuala transmitere extradomiciliară. Aceasta este confirmată şi de autorii Sia I.G., Buckwalter S.P. şi altii, în rezultatul genotipării *M. Tuberculosis,* izolate de la contacţii din familie în Filipine care au remarcat, că transmisia de tulpini nu este neapărat direct din cazul index din familie, dar mai degrabă că transmiterea este din comunitate [44].

Publicaţii cu privire la genotipul *M. tuberculosis* izolate de la pacienţi caz secundar sunt unice. Yang C.Y., Jou R., Chuang P.C. şi alţii au studiat o familie cu 3 cazuri secundare care au avut acelaşi genotip a *M. tuberculosis* [59].

Aşadar, sunt relativ insuficiente publicaţiile şi contradictorii, care reflectă caracteristicile cazului secundar din focarul intradomiciliar în raport cu cazul index de tuberculoză, în special, a cazului secundar de MDR-TB.

Majoritatea studiilor focarelor de tuberculoză sunt axate pe studierea incidenţei tuberculozei în focare, caracteristica cazului index, a contacţilor şi a factorilor înconjurători care contribuie la dezvolarea tuberculozei în focar. Este insuficientă şi contradictorie informaţie cu privire la particularităţile tuberculozei dezvoltate în focarul de tuberculoză, spectrul de rezistenţă a *M. tuberculosis* şi structurii focarului.

Identificarea factorilor de risc de dezvoltare a tuberculozei sunt semnificativi pentru consolidarea şi punerea în aplicare a programelor de control a tuberculozei. De asemenea, sunt necesari şi pentru a determina barierele în activităţile din focar pentru a permite elaborarea programelor eficiente de dezvoltare a activăţilor.

Bibliografie

1. Ahmed N., Hasnain S. *Molecular epidemiology of tuberculosis in India: Moving forward with a systems biology approach*. Tuberculosis, 2011;91(5): 407–3.

2. Asian Development Bank Country Briefing Paper: Women in Pakistan. 2000; Available: http://www.adb.org/documents/women-pakistan-country-briefing-paper.

3. Augustynowicz-Kopec E., Jagielski T., Kozinska M. *Transmission of tuberculosis within family-households*. Journal of Infection, 2012; 64: 596-608.

4. Bahia A., Carlos L., Eliana D. M., et al. *Risk of Tuberculosis Among Household Contacts in Salvador*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2004; 8(6):424-430.

5. Batra S., Ayaz A., Murtaza A., Ahmad S., et al.

Childhood Tuberculosis in Household Contacts of Newly Diagnosed TB Patients. PloSONE, 2012; 7(7): 40880.

6. Bayona J., Chavez-Pachas A.M., Palacios E., et al. *Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis., 2003; 7(12 Suppl 3): 501-9.

7. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., et al.*Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and exten-sively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study*. Lancet, 2011; 377: 147–152.

8. Bethlem N. *A Vingança da tuberculose: uma nova visada*. Bol Pneumol Sanit. 1995; 3(1):19-25.

9. Blower S.M., McLean A.R., Porco T.C., et al. *The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics*. Nat Med, 1995; 1:815–21

10. Chheng P., Nsereko M., Malone L.L., Okware B., Zalwango S., Joloba M., Boom W.H., Mupere E., Stein C.M. *Tuberculosis case finding in first-degree relative contacts not living with index tuberculosis cases in Kampala, Uganda*. Clin Epidemiol., 2015, 13(7):411-9.

11. Caldeira Z.M., Sant'Anna C.C., Aide M.A. *Tuberculosis contact tracing among children and adolescents, Brazil*. Rev Saude Publica, 2004; 38(3):339-45.

12. Carvalho A.C.C. *Infecciosidade do paciente com tuberculose pulmonar infectado pelo HIV*. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999; 122.

13. Claessens N.J.M., Gausi F.F., Meijnen S., et all. *High frequency of tuberculosis in households of index TB patients*. Int J Tuberc Lung Dis, 2002; 6:266–9.

14. Crampin A.C., Floyd S., Ngwira B. M., Mwinuka V., et all. *Assessment and evaluation of contact as a risk factor for tuberculosis in rural Africa*. Int J Tuberc Lung Dis, 2008; 12(5): 612–618.

15. Christopher C., Whalen1 S., Zalwango, A., Chiunda1 L. M., et all. *Secondary Attack Rate of Tuberculosis in Urban Households in Kampala, Uganda*. PLoS ONE, 2011; 6: 1-7.

16. Fox G.J., Barry S.E., Britton W.J., Marks G.B. *Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J, 2013; 41: 140–156.

17. Daviesa O., Grangeb J. M., *Factors affecting susceptibility and resistance to tuberculosis*. Thorax 2001; *56:1123-1129*

18. Gazetta C.E, Ruffino Netto A., Pinto Neto J.M. et all. *Investigation of tuberculosis contacts in the tuberculosis control program of a medium-sized municipality in the southeast of Brazil in 2002*. J Bras Pneumol, 2006; 32(6):559-65.

19. Gaber K.A., Maggs A., Thould G., Goldman J.M. *An outbreak of tu-berculosis in the south west of England related to a public house*.Prim Care Respir J, 2005;14:51-5.

20. OMS. *Global Tuberculosis Report*, 2015; 204 p.

21. Gomes V.F., Andersen A., Wejseetal C. *Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children under 5 years of age in Guinea-Bissau*. Thorax, 2011; 66(2):163–167.

22. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., et al. *Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients*. Int J Tuberc Lung Dis, 2011;15(9):1164-9.

23. Guwatudde D., M. Nakakeeto, E. C. Jones-Lopez, et al. *Tuberculosis in Household Contacts of Infectious Cases in Kampala, Uganda*. Am J Epidemiol, 2003;158:887–898.

24. Hoa N.B., Sy D.N., Nhung N.V., Tiemersma E.W., Borgdorff M.W., et al. *National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam*. B World Health Organ, 2010; 88: 273–280.

25. Hopewell P.C., Sande M.A., Hudson L.D., Root R.K. *Factors influencing the transmission and infectivity of Mycobacterium tuberculosis: implications for clinical and public health management*. Respiratory Infections. New York: Churchill Livingstone, 1986; p.191-216.

26. Iavorschi C. *Optimizarea măsurilor antiepidemice în focarele de tuberculoză*. Chișinău, 2009, 60 p.

27. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Mitchell R.N. *Robbins Basic Pathology* (ed. 8th). Saunders Elsevier, 2007; p.516–522.

28. Jagielski T., Augustynowicz-Kopec E., Zozio T., Rastogi N., Zwolska Z. *Spoligotype-based comparative population struc-ture analysis of multidrug-resistant and isoniazid-monoresistant M. tuberculosis complex clinical isolates from Poland*. J Clin Microbiol, 2010; 48:3899-909.

29. Kilicaslan Z., Kiyan E., Kucuk C., et al. *Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13(1):93-8.

30. Kritski A., Dalcolmo M., del Bianco R., del Melo F.F., Pinto W.P., Schechther M., et al. *Association of tuberculosis and HIV infection in Brazil*. Bol Oficina Sanit Panam. 1995; 118(6): 542-54.

31. Liu E., Cheng S.,Wang X., et al. *A systematic review of the investigation and management of close contacts of tuberculosis in China*. Journal of Public Health, 2010; 32 (4):461–466

32. Mandal P., Craxton R.,Chalmers J.D., et al. *Contact tracing in pulmonary and non-pulmonary Tuberculosis*. Q J Med, 2012;105:741–747.

33. Marais B.J., R. P. Gie, H. S. Schaaf et al., *The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2004; 8(4):392–402.

34. Marks S.M., Taylor Z., Qualls N.L., et al. *Outcomes of contact investigations of infectious tuberculosis patients*.Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162: 2033–2038.

35. Marks G.B., Bai J., Stewart G.J., Simpson S.E., Sullivan E.A. *Effectiveness of postmigration screening in controlling tuberculosis among refugees: a historical cohort study*, *1984–1998*. Am J Public Health, 2001; 91: 1797–1799.

36. Middelkoop K., Bekker L.G., Liang H., Aquino

L.D.H., Sebastian E., et al. *Force of tuberculosis infection among adolescents in a high HIV and TB prevalence community: a cross-sectional observation study*. BMC Infectious Diseases, 2011; 11(1): 156.

37. Nelson L.J., Wells C.D. *Global epidemiology of childhood tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis, 2004; 8: 636–647.

38. Pothukuchi M., Nagaraja S.B., Kelamane S., Satyanarayana S., Shashidhar, et al. *Tuberculosis Contact Screening and Isoniazid Preventive Therapyin a South Indian District: Operational Issues for Programmatic Consideration*. PLoS ONE, 2011; 6(7): 22500.

39. Reider HL. *Contacts of tuberculosis patients in high-incidence countries*. Int J Tuberc Lung Dis, 2003;7(12Suppl 3):333-6.

40. Rekha B., Swaminathan S. *Childhood tuberculosis— global epidemiology and the impact of HIV*. Paediatric Respiratory Reviews, 2007; 8(2,):99–106.

41. Ruwende J.E., Sanchez-Padilla E., Maguire H., Carless J., Mandal S., et al. *Recent trends in tuberculosis in children in London*. J Public Health (Oxf), 2011; 33:175–181.

42. Shapiro A.E., Variava E., Rakgokong M.H., et al. *Community-based Targeted Case-finding for Tuberculosis and HIV in Household Contacts of Tuberculosis Patients in South Africa*. Am J Respir Crit Care Med, 2012; 185 (10): 1110-1116.

43. Sia G., Orillaza R. B., Sauver J. L. St., Quelapio I. D., et al. *Tuberculosis attributed to household contacts in the Philippines*. Int J Tuberc Lung Dis, 2010; 14(1):122–125.

44. Sia I.G.**,** Buckwalter S. P., Doerr K. A., el al. *Genotypic characteristics of* M.*tuberculosis isolated from household contacts of tuberculosis patients in the Philippines*. BMC Infectious Diseases, 2013; 13:571.

45. Singla N., Singla R., Jain G., et al. *Tuberculosis among household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients in Delhi, India*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(10):1326-30

46. Stein-Zamir C., Volovik I., Rishpon S., Atamna A., Lavy A., Weiler-Ravell D. *Tuberculosis outbreak among students in a boarding school*.Eur Respir J, 2006;28:986-91.

47. Marks S. M., Taylor Z., Noreen L. et al. *Outcomes of Contact Investigations of Infectious Tuberculosis Patients*. Am J Respir Crit Care Med., 2000; 162: 2033–2038.

48. Teixeira L., M. D. Perkins, J. L. Johnson, et al. *Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis, 2001; 5(4):321–328.

49. Thind D., Charalambous S., Tongman A., et al. *An evaluation of 'Ribolola': a household tuberculosis contact tracing programme in North West Province, South Africa*. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(12):1643-8.

50. Tornee S., J. Kaewkungwal, W. Fungladda, et al. *Factors associated with the household contact screening adherence of tuberculosis patients*. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 2005; 36(2):331–340.

51. Valin N., Antoun F., Chouaєıd C., Renard M., Dautzenberg B., Lalande V., et al. *Outbreak of tuberculosis in a migrants' shel-ter*. *Paris, France, 2002*.Int J Tuberc Lung Dis, 2005; 9:528-33.

52. Vella V., Racalbuto V., Guerra R., et al. *Household contact investigation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(9):1170–1175.

53. Verver S., Warren R., Munch Z., et al. *Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area*. Lancet, 2004; 363:212–4.

54. Vynnycky E., Fine P.E. *The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of re-infection*. Epidemiol Infect, 1997; 119:183–201.

55. Whalen C.C., Zalwango S., Chiunda A., Malone L., Eisenach K., et al. Secondary Attack *Rate of Tuberculosis in Urban Households in Kampala*, *Uganda*. PLoS ONE, 2011; 6(2): 16137.

56. Wood R., Racow K., Bekker L.G., Morrow C., Middelkoop K., et al. *Indoor Social Networks in a South African Township: Potential Contribution of Location to Tuberculosis Transmission*. PLoS ONE, 2012; 7(6): 39246.

57. World Health Organization.*WHO Report 2010*. *Global Tuber-culosis Control*, Geneva, Switzerland, 2010; 218 p.

58. Yim J., Selvaraj P. *Genetic susceptibility in tuberculosis*. Respirology, 2010; 15: 241–256.

59. Yang C.Y., Jou R., Chuang P.C., et al. *Transmission of Mycobacterium tuberculosis in a family proved by genotyping*. J Formos Med Assoc. 2007;106(10):808-14.

60. Zachariah R., Spielmann M. P., Harries A. D. et al. *Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preven-tive therapy among household contacts in a rural district of Malawi*. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2003; 7(11):1033–1039.

61. Zumla A., Atun R., Maeurer M., Mwaba P., Ma Z., O'Grady J., et al. *Viewpoint: Scientific dogmas, paradoxes and mysteries of latent Mycobacterium tuberculosis infection*.Trop Med Int Health, 2011;16:79–83.

62. Zaza S., Blumberg H.M., Beck-Sague C., Haas W.H., Woodley C.L., Pinda M., et al. *Nosocomial transmission ofMycobacterium tu-berculosis: role of health care workers in outbreak propagation*.J Infect Dis, 1995;172:1542-9.

63. Brooks-Pollock E., Becerra M.C., Goldstein E., Cohen T., Murray M.B. *Epidemiologic Inference From the Distribution of Tuberculosis Cases in Households in Lima, Peru*. JID, 2011; 203:1682-1589.

XPERT MTB/RIF – METODA RAPIDĂ ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

Alina Malic – asist. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Xpert MTB/RIF este un instrument nou şi important pentru diagnosticul TB, care are potenţialul de a avea un impact nu numai asupra rezultatelor individuale ale pacientului şi a epidemiei TB în ţările cu o povară mare. Datorită metodei Xpert MTB/RIF a fost stabilit principiul, conform căruia testele de amplificare a acizilor nucleici pentru diagnosticul TB pot fi sensibile, specifice şi fezabile pentru aplicarea în zonele cu resursele insuficiente. Tot odată, există lacune de aplicabilitate a testului depăşirea cărora va maximiza impactul potenţial şi cost-eficienţa. Diagnosticul precoce al TB este un component valoros în cadrul strategiei globale de control a infecţiei tuberculoase. Concomitent cu aprovizionarea cu medicamentele antituberculoase, iniţierea tratamentului oportun, asigurarea compleanţei pacientului şi spriginul social va contribui la ameliorarea situaţiei epidemiologice.

Cuvinte-cheie: testul Xpert MTB/RIF, epidemia TB, cost-eficienţa

Summary. Xpert MTB/RIF test – the rapid method of the TB diagnosis

Xpert MTB/RIF is an important new tool for the diagnosis of TB, which has the potential to impact not only on individual patient outcomes, but also on the course of the TB epidemic in high burden countries. Due to the method Xpert MTB/RIF has been established the principle that nucleic acid amplification tests for the diagnosis of TB can be sensitive, specific and feasible for application in areas with insufficient resources. However, there are gaps applicability of the test to overcome them will maximize the potential impact and cost - effectiveness. Early diagnosis of TB is a valuable component in the overall strategy of TB infection control. Simultaneously with the supply of anti-TB drugs, initiation of appropriate treatment, ensuring the patient compliance and social support will help improve epidemiological situation.

Key-words: Xpert MTB/RIF test, TB epidemic, cost-effectiveness

Резюме. Xpert MTB/RIF – быстрый метод в диагностике туберкулеза

Xpert MTB/RIF является новым, важным инструментом в диагностике туберкулеза. Он оказывает потенциальное влияние не только на индивидуальные результаты лечения пациентов, но и на эпидемию туберкулеза в целом, особенно, в странах с высоким бременем. Благодаря Xpert MTB/RIF был установлен принцип, согласно которому диагностические ТБ тесты амплификации нуклеиновых кислот являются чувствительными, специфичными и могут быть использованы в регионах с ограниченными ресурсами. Тем не менее, остаются проблемы рационального применения теста Xpert MTB/RIF, преодоление которых позволит максимизировать его потенциальную значимость и экономическую эффективность. Раннее выявление туберкулеза является важным компонентом глобальной стратегии контроля ТБ. Одновременное обеспечение противотуберкулезными препаратами, раннее начало адекватного лечения, повышение комплаентности пациентов и их социальная поддержка будут способствовать улучшению эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: тест Xpert MTB/RIF, эпидемия туберкулеза, экономическая эффективность

Introducere. La nivel mondial, în 2014, au fost înregistrate 3,3% cazuri noi şi 20% cazuri tratate anterior de tuberculoza multidrogrezistentă (TB MDR). În tările Europei de Est şi Asiei Centrale rata TB MDR rămâne a fi cea mai înaltă. Republica Moldova este o ţară cu o povară mare a TB MDR. OMS în 2014 în Republica Moldova a estimat 24% cazuri noi şi 62% cazuri de retratament TB MDR. Depistarea precoce a cazurilor de TB, în special a cazurilor de MDR-TB reprezintă cea mai relevantă acţiune de control al tuberculozei. Astfel, tratamentul precoce al unui caz nou, depistat cât mai devreme, este considerat cel mai eficient instrument de întrerupere a lanţului epidemiologic în transmiterea infecţiei. Metodele culturale rămân standardul de aur pentru diagnosticul tuberculozei pulmonare. Microscopia convenţională, care este utilizată pentru identificarea bacililor alcoolacidorezistente (BAAR), este primul pas în algoritmul de detectare a tuberculozei şi cea mai răspândită în lume metodă de investigaţie pentru diagnosticul tuberculozei. Sensibilitatea redusă a metodelor microscopice convenţionale pune în pericol situaţia epidemiologică actuală. Utilizarea testelor moleculare rapide pentru detectarea rezistenţei la medicamente este esenţială pentru iniţierea cât mai precoce a unui tratament adecvat al pacienţilor cu tuberculoză şi pentru limitarea răspândirii TB multidrog-rezistente. OMS a stabilit recomandă-

rilor condiţionale pentru utilizarea Xpert MTB/RIF la adulţi, copii şi persoanele cu HIV, care sunt suspectaţi de TB (nu în special TB MDR), sau pentru testarea specimenelor extrarespiratorii, care vizează diagnosticul de TB extrapulmonară.

Xpert MTB/RIF reprezintă dispozitiv medical de diagnostic *in vitro* deţinut de către compania Cepheid. Xpert MTB/RIF reprezintă o reacţie polimerizării în lanţ cantitativă, în timp real, pentru detectarea ADN-ului a tuturor speciilor *Mycobacterium tuberculosis complex* şi mutaţiei ale genei rpoB, care codează rezistenţă la rifampicină. Sistemul Xpert MTB/RIF integrează dispozitiv Xpert MTB/RIF, un calculator şi un cititor de bar-coduri. Sistemul automat procesează probele, amplifică acizile nucleice şi detectează secvenţele ţintă ale genei rpoB. Praimerii utilizaţi de sistem amplificaţi de porţiunea genei rpoB, care conţine 81 perechi nucleotidice de bază. Astfel, testul este capabil de a diferenţia secvenţa sălbatică şi mutaţie în regiunea de bază a genei rpoB. Orice probă biologică (sputa, lavaj bronhoalveolar, lichidul cefalorahidian etc.) pot fi prelucrate în condiţiile în care necesită volumul minim a probei de 2 ml. Câteva rezultate standarde trebuie să fie cunoscute pentru interpretarea adecvată a metodei Xpert MTB/RIF: 1. MTB identificat & rezistenţă la RIF, înseamnă că ţinta în MTB este detectată şi mutaţia genei rpoB este prezentă; 2. MTB detectat RIF sensibilă, înseamnă că ţinta în MTB este prezentă şi nu a fost detectată nici o mutaţie a genei rpoB; 3. MTB nu este detectată & în proba-ţintă în MTB nu este detectată. Necătând, că interpretările sunt clar definite rezultatele testului trebuie să fie întotdeauna corelate cu datele de laborator şi clinice ale pacientului investigat. Conform datelor aprobate s-a stabilit, că din 3 probe de spută pentru fiecare pacient examinat prin testul Xpert MTB/RIF sensibilitatea între probele cu cultura pozitivă în medie este 97,3%, iar în rândul pacienţilor cu frotiu pozitiv - 99,5%. Specificitatea testul Xpert MTB/RIF comparativ cu pacienţii non-tuberculoşi a fost de 97,9% [5]. În acelaşi studiu la pacienţii cu trei probe colectate sensibilitatea pentru rezistenţa la RIF (rpoB mutaţia genei), detectată între pacienţi rezistenţi la RIF fenotipic (prin cultură) a fost identificată de 96,1% şi specificitatea la pacienţii fenotipic sensibili la RIF a fost de 98%. Rata de eroare variază între 3 şi 4%. Sensibilitatea testului uşor scade dacă a fost colectată numai o singură probă de spută. Cu toate acestea rezultatul negativ nu exclude tuberculoza activă, ce duce la necesitatea utilizării altor metode diagnostice importante la pacienţii cu suspecţie la TB. Acest test nu poate fi utilizat pentru evaluarea rezultatelor tratamentului (succes sau eşec), deoarece ADN-ul MTB persistă timp îndelungat în urma terapiei antituberculoase.

Un Cochrane-reviu recent [11] este redată analiza datelor cu scopul determinării acurateţei testul Xpert MTB/RIF, care se utilizează pentru detectarea TB şi a rezistenţei la rifampicină la adulţi. Au fost analizate 15 studii, care au inclus 7517 de participanţi. Sensibilitatea testului dintr-o singură probă de spută a constituit 88% şi specificitatea - 98%. Sensibilitatea la pacienţii cu frotiul pozitiv a fost 98%, iar la cei cu frotiul negativ - 68%. La persoanele care trăiesc cu HIV, sensibilitatea a fost 80%, iar la cei fără infecţie HIV - 89%. Studiul multicentric denotă creşterea progresivă a sensibilităţii în rândul pacienţilor cu frotiul negativ, în cadrul efectuării testul Xpert MTB/RIF din a doua şi a treia probă de spută, care a constituit 12,6% şi 5,1%, respective [3]. Luând în consideraţie de faptul că studiile au fost efectuate în ţările în curs de dezvoltare cu resurse materiale limitate, examinările prin Xpert MTB/RIF au predominat în laboratoarele de referinţă faţă de cele periferice şi în cadrul altor instituţii medicale [10].

Sensibilitatea estimată a rezistenţei la rifampicină identificată prin testul Xpert MTB/RIF (11 studii, 2340 de participanţi) a fost 94% şi specificitatea - 98%. Este relevant de notat faptul, că în cadrul unui studiu algoritmul utilizat pentru determinarea rezistenţei la rifampicină a fost modificat [11] şi, modificarea testului diferă între studiile în această meta-analiză. Modificarea a fost elaborată cu scopul de a spori specificitatea evaluării rezistenţei la rifampicină, după identificarea fals-rezistenţei la rifampicină. Ulterior, testul a fost modificat suplimentar (versiunea G4, lansată în decembrie 2011), cu scopul de a îmbunătăţi în continuare spercificitatea şi pentru a reduce datele de eroare a testului. Există un număr de publicaţii limitat, care reflectă datele privind acurateţea testului G4 pentru detectarea rezistenţei la rifampicină. Studiul efectuat în Africa de Sud, raportează o valoare predictivă pozitivă (99,4%) a testului Xpert MTB/RIF modificat. Toate cazurile de rezistenţă la rifampicină identificate prin metoda Xpert MTB/RIF au fost confirmate prin testele Hain [7].

Câteva studii clinice au examinat acurateţea testului Xpert MTB/RIF pentru detectarea tuberculozei la copii. S-a constatat, că sensibilitatea la copii a fost mai josă comparativ cu cea la adulţi, reflectând posibil natura paucibacilară a bolii în copilărie şi dificultăţi în obţinerea unor specimente adecvate pentru testare. A fost constatat, că sensibilitatea testului Xpert MTB/RIF dintr-o singură proba de spută, pentru detectarea TB, a variat de la 59 până la 90%, în spută (inclusiv în sputa indusă), în funcţie de numărul de probe cultivate pentru a stabili standardul

de referinţă. Sensibilitatea lavajului gastric a fost 69% şi pentru aspirate nazofaringiene - 48%. Specificitatea pentru toate tipurile de specimene a fost similară cu cea pentru TB pentru adulţi [9]. Luând în consideraţie sensibilitatea moderată a testului Xpert MTB/RIF efectuat dintr-o singură probă de spută, această metodă nu poate fi folosită pentru monitorizarea TB, în special, la persoanele care trăiesc cu HIV. Algoritmele de diagnostic pentru evaluarea ulterioară a suspecţilor la TB cu rezultatul testului Xpert MTB/RIF - negativ, nu au fost bine evaluate şi sunt influenţate de costuri majorate. Recomandarile recente ale OMS pentru persoanele suspectate de TB, cu coinfecţia TB/HIV, cu test Xpert MTB/RIF negativ [9] includ evaluarea clinică pentru TB extrapulmonară sau alte boli, radiografia toracică şi tratamentul cu antibiotice cu spectrul larg. În cazul lipsei unui răspuns sau răspunsului parţial la terapia cu antibiotice, se recomandă efectarea repetată a testului Xpert MTB/RIF. Pentru pacienţii cu starea generală gravă se recomandă repetarea testului de urgenţă. Totuşi, nu există dovezi clare, convingătoare pentru aceste recomandări. Prin contrast, în Africa de Sud, unde testarea Xpert MTB/RIF, în mare masură, a înlocuit examenul microscopic, ca testul de prima linie, algoritmul naţional recomandă utilizarea metodei culturale pentru toţi suspecţii de TB infectaţi cu HIV cu rezultatul testului Xpert MTB/RIF negativ. Aceasta este o strategie costisitoare şi există unele dovezi că testul Xpert MTB/RIF dintr-o a doua proba de spută poate fi mai relevant la aceşti pacienţi [2].

Cercetările suplimentare sunt urgent necesare pentru identificarea celor mai rentabile strategii de testare, care probabil va varia în funcţie de prevalenţa tuberculozei şi a ratelor HIV-infecţiei precum şi TB MDR. Valoarea predictivă pozitivă a unui rezultat Xpert MTB/RIF pozitiv, rezistent la rifampicină este mult mai mare printre suspecţii la TB cu risc sporit, de exemplu, în cazul pacienţilor cu eşec terapeutic.

În timp ce metoda Xpert MTB/RIF reprezintă un progres major comparativ cu metoda microscopică convenţională de examinare, costul testului creează un obstacol major în implementarea testului molecular - genetic pe scară largă. Literatura de specialitate consultată dispune de informaţie limitată privind studiile efectuate, ce confirmă avantajele testului – micşorarea perioadei de diagnostic şi tratamentului adecvat.

În concluzie putem menţiona, că Xpert MTB/RIF este un test rapid, automatizat, care poate detecta atât TB, cât şi rezistenţa la rifampicină, în termen de două ore, cu implicarea minimă a personalului medical. Sensibilitatea înaltă la pacienţii cu frotiuri pozitive şi sensibilitatea modestă la cei cu frotiuri negative, împreună cu specificitatea înaltă favorizează diagnosticul precoce al tuberculozei concomitent cu identificarea rezistenţei la rifampicină la persoanele cu suspecţie la TB, TB MDR sau TB asociată cu HIV. Deasemenea, testul Xpert MTB/RIF aduce un aport valoros în cadrul examinării suspecţilor la TB cu microscopia negativă. Sensibilitatea şi specificitatea înaltă a metodei Xpert MTB/RIF în detectarea rezistenţei la rifampicină argumentează aplicarea testului în cadrul diagnosticului iniţial pentru identificarea rezistenţei la rifampicină. Astfel doar costul înalt al metodei împiedică implementarea pe scară largă în practica medicală.

Bibliografie

1. Geneva: World Health Orgnization; 2011. *Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance:* Xpert MTB/RIF system.

2. Havlir D.V., Getahun H., Sanne I., Nunn P. *Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics.,* JAMA, 2008; 300(4):423–30.

3. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. *Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance.,* N Engl J Med, 2010; 363(11):1005–15.

4. Scott L.E., McCarthy K., Gous N. *Comparison of Xpert MTB/RIF with other nucleic acid technologies for diagnosing pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting: a prospective study.,* PLoS medicine, 2011; 8(7):e1001061.

5. Teo J., Jureen R., Chiang D., Chan D., Lin R. *Comparison of two nucleic acid amplification assays. the Xpert MTB/RIF assay and the amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct a say.for detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory and nonrespiratory specimens.,* J Clin Microbiol, 2011; 49(10):3659–62.

6. Helb D., Jones M., Story E. *Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand. near-patient technology.,* J Clin Microbiol, 2010; 48(1):229–37.

7. El-Hajj H.H., Marras S.A., Tyagi S., Kramer F.R., Alland D. *Detection of rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis in a single tube with molecular beacons.,* J Clin Microbiol, 2001; 39(11):4131–7.

8. Lawn S.D., Nicol M.P. *Xpert MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance.*, Future Microbiol, 2011; 6(9):1067–82.

9. Blakemore R., Story E., Helb D. *Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay.,* J Clin Microbiol, 2010; 48(7):2495–501.

10. Banada P.P., Sivasubramani S.K., Blakemore R. *Containment of bioaerosol infection risk by the Xpert MTB/RIF assay and its applicability to point-of-care settings*., J Clin Microbiol, 2010;48(10):3551–7.

11. Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P. *Feasibility diagnostic accuracy and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistancea multicentre implementation study.,* Lancet, 2011;377(9776):1495–505.

EFECTELE ADVERSE ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI SENSIBILE

Alexandru Ivanoglo – doctorand,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

În lucrare sunt trecute în revistă date cu privire la efectele adverse dezvoltate pe durata tratamentului tuberculozei sensibile. Conform datelor unor autori, frecvenţa acestora variază de la 8 până la 61%, cu o tendinţă de creştere în ultimii ani, care sunt condiţionate de o diversitate de factori. Intoleranţa medicamentoasă este una din cauzele primordiale care se răsfrânge asupra eficacităţii tratamentului antituberculos. Astfel, prevenirea dezvoltării şi tratamentul efectelor adverse rămâne o problema actuală şi în prezent.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, preparate antituberculoase de linia I, efecte adverse, factori de risc

Summary. Adverse effects in the treatment of sensitive tuberculosis

In the study there are overviewed some data regarding the adverse effects developed during the treatment of the sensitive tuberculosis. According to some authors, their frequency varies from 8 to 61%, with an upward trend in recent years, determinated by a variety of factors. The drug intolerance is one of the main causes, which reflects on the effectiveness of the TB treatment. Thus preventing the development and treatment of adverse effects remains a current problem today.

Key words: tuberculosis, anti-tuberculosis drugs line I, adverse effects, risk factors

Резюме. Нежелательные побочные реакции при лечении лекарственно - чувствительного туберкулеза

В статье рассмотрена проблема нежелательных побочных реакции при лечении противотуберкулезными препаратами первого ряда, частота которых, по данным различных авторов, колеблется от 8 до 61%. В последние годы, вследствие ряда причин, отмечена тенденция к нарастанию частоты НПР. Лекарственная непереносимость является одной из основных причин неэффективности противотуберкулёзной химиотерапии. Своевременное выявление и знание методов устранения нежелательных побочных реакции и на сегодняшний день остается актуальной вопросом современной клинической медицины.

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезные препараты первого ряда, нежелательные побочные эффекты, факторы риска

Conform datelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) complicaţiile chimioterapiei sunt situate pe locul cinci printre decese la nivel mondial (după bolile cardiovasculare, oncologice, traumatism şi boli pulmonare). Mortalitatea prin accidente medicamentoase se ridică la 200 000 cazuri pe an (3200 decese la un milion de spitalizări). Frecvenţa efectelor adverse produse de medicamente variază. Conform datelor obţinute de unii cercetători, efectele adverse reprezintă aproximativ 10-20% din totalitatea tuturor bolilor. Incidenţa efectelor adverse la pacienţii spitalizaţi este de 10-35% şi, contribuie la prelungirea duratei de spitalizare în cel puţin 10% dintre pacienţi [1].

De remarcat faptul, că toate lucrările ştiinţifice, menţionează intoleranţa medicamentoasă ca o problemă clinică majoră, care în prezent, devine o importanţă deosebită în medicina modernă, în special în ftiziologie, condiţionată de tratament combinat, durată îndelungată de tratament, doze nictemerale suficiente (mari) a medicamentelor. În condiţiile acestor regimuri de chimioterapie dezvoltarea efectelor adverse este inevitabilă. Administrarea concomitent a mai mult de 5 medicamente riscul apariţiei efectelor adverse se ridică la 50%, iar atunci când se administrează 10 preparate riscul interacţiunii medicamentoase atinge 100% [2, 3].

Vindecarea pacienţilor cu tuberculoză, prin aplicarea unui tratament eficient, are un impact semnificativ asupra îmbunătăţirii situaţiei epidemiologice. În pofida succesului utilizării preparatelor antituberculoase în tratamentul tuberculozei, este necesar de menţionat intoleranţa la medicamentele antituberculoase dezvoltată pe durata tratamentului, care limitează chimioterapia completă, având o implicare importantă asupra efecienţei tratamentului antituberculos [4, 5].

Intoleranţa medicamentoasă limitează chimioterapia completă necesitând modificarea regimului de tratament, întreruperea tratamentului, stoparea definitivă a celor mai eficiente medicamente asupra *M. tuberculosis* (MBT). Unii autori menţionează modificarea schemei de tratament sau întreruperea tratamentului în legatură cu efectele adverse până în 65% cazuri. Pierderea din supraveghere a pacienţilor din cauza dezvoltării efectelor adverse pe durata administrării preparatelor antituberculoase de linia I, se menţionează, aproximativ 4% cazuri [6].

În rezultat, intoleranţa conduce la eficienţă scăzută a tratamentului, reducând numărul celor negativaţi şi închiderii cavernelor, prelungeşte termenul conversiei sputei, înrăutăţind prognosticul.

De asemenea, este important de remarcat, că chimioterapia neadecvată contribuie la dezvoltarea formelor rezistente a MBT, fiind cea mai periculoasă consecinţă a intoleranţei medicamentoase [7].

Clasificarea efectelor adverse la preparatele antituberculoase

În dependenţă de impactul asupra tratamentului se disting următoarele efecte adverse: *uşoare* – regimul de tratament rămâne nemodificat; *moderate* – stoparea administrării medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp, iar după dispariţia efectelor adverse, reintroducerea medicamentelor anulate se realizează pe rând şi efecte adverse s*evere* – stoparea definitivă a administrării medicamentului cauzal. Conform acţiunilor întreprinse în cazul declanşării efectelor adverse la preparatele antituberculoase se clasifică în: *grave (majore) şi negrave (minore)* [8].

Conform patogeniei, efectele adverse la preparatele antituberculoase, se divizează în: toxice, alergice şi mixte [9].

Efectele adverse alergice sunt totdeauna asociate cu utilizarea atât a preparatelor antituberculoase cât şi a medicamentelor patogenetice. Alergia apare pe durata primelor 1-3 luni de la începutul tratamentului. În caz de anamneza pozitivă în 45% cazuri se dezvoltă reacţia alergică. În cazul anamnezei alergologice la părinţi, când suferă ambii, riscul dezvoltării alergiei este de 1:2; în cazul când suferă un părinte riscul este 1:4 şi când nu suferă nici un părinte riscul dezvoltării alergiei este 1:8 [10].

Efectele adverse de origine toxică, dezvoltate în rezultatul administrării preparatelor antituberculoase, influenţează selectiv asupra funcţionării diferitor organe şi sisteme ale organismului – pentu reacţii toxice este caracteristic organospecifitatea [11]. Spre deosebire de cele alergice, care adesea sunt observate la pacienţii cu antecedente de alergie în anamneză, semnele clinice a efectelor adverse toxice în mare măsură depind de doza de medicament utilizată, administrarea îndelungată şi starea funcţională iniţială a organelor şi a sistemelor responsabile de metabolizarea acestora [12, 13].

Efectele adverse dezvoltate în rezultatul administrării preparatelor antituberculoase, în general, pot fi divizate în: neurotoxice, hepatotoxice, nefrotoxice şi hematotoxice.

Hepatotoxicitatea este cel mai frecvent efect advers dezvoltat, luând în consideraţie că ficatul joacă un rol important în metabolismul preparatelor medicamentoase, în special, când sunt administrate pe cale orală. Hepatita toxică - elevarea nivelului de transaminaze de 3 ori şi mai mult asupra limitei maxime ($\geq$ 3 norme), în asociere cu semnele clinice de hepatită sau de 5 ori şi mai mult faţă de normă ($\geq$ 5 normă), cu sau fără simptomatică. Se cunosc două mecanisme de afectare medicamentoasă a ficatului: acţiune directă toxică (toxicitate dependentă de doză) şi hepatotoxicitate mediată imun (toxicitate idiosincrasică). În primul caz, celulele hepatice distrug produşii toxici de metabolism, în al doilea caz este o reacţie autoimună [14, 15].

Conform datelor unor autori, în tratamentul antituberculos hepatita toxică medicamentoasă se dezvoltă mai frecvent în primele 2 luni de tratament, care variază de la 5,4% la 85,7% [16, 17]. Conform altor surse, frecvenţa hepatotoxicităţii în tratamentul tuberculozei poate atinge 47% [18] şi este frecvent manifestată prin creşterea activităţii transaminazelor fără simptome clinice evidente - asimptomatică [19]. Elevare tranzitorie a enzimelor hepatice cu evoluţie asimtomatică au fost evidenţiate în 10 - 20% cazuri la pacienţii cărora li se administrează izoniazidă şi, în 14% cazuri au fost remarcate în rezultatul administrării rifampicinei, normalizându-se pe parcursul continuării tratamentului [20, 21].

Toate modificările patologice condiţionate de efectele toxice ale medicamentelor, ca regulă, în majoratea cazurilor sunt reversibile. Chiar şi dereglările distrofice pronunţate a ficatului pot fi recuperate după suspendarea preparatului cauzal, dar conform unor publicaţii, afectarea medicamentoasă a ficatului, până la 30% se rezultă cu dezvoltarea cirozei hepatice [22, 23].

Preparatele antituberculoase de linia I. Frecvenţa şi factorii de risc în dezvoltarea efectelor adverse

Efecte adverse în rezultatul administrării preparatelor de linia I (izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) sunt întâlnite frecvent, care poate fi asociată cu utilizarea pe scară largă a acestora în tratamentul tuberculozei.

Efectele adverse la preparate antituberculoase de

linia I se dezvoltă, în special, în primele 2 luni după iniţierea tratamentului. Se consideră, că acest fapt este legat de adaptarea organismului la substanţele administrate. Acest punct de vedere este susţinut de mai mulţi autori, însă unele studii demonstrează că dezvoltarea efectelor adverse pot fi şi în perioadele ulterioare de chimioterapie, cu o rată mai scăzută [24].

Frecvenţa efectelor adverse la preparate antituberculoase de linia I, conform datelor diferitor autori, variază de la 8% până la 61%, şi are o tendinţă spre creştere [46]. În conformitate cu datele Centrului de monitorizare a efectelor adverse OMS (2007), printre monopreperatele antituberculoase, frecvenţa efectelor adverse este dominată de: izoniazidă – 29,2%; rifampicină - 26,7%; ethambutol – 10,2%, pirazinamidă – 9,8% [1].

În Ucraina, efectele adverse la preparatele antituberculoase de linia I au fost raportate în 2,5% cazuri din toate efectele adverse medicamentoase. Dezvoltarea efectelor adverse este dominată de: pirazinamidă (monopreparat - 33,1%), rifampicină (monopreparat - 24,9%), izoniazidă (monopreparat - 13,5%), etambutol 5,8% [11].

În Rusia, au fost menţionate efecte adverse dezvoltate de: rifampicină (monopreparat – 39,7%), pirazinamidă (monopreparat – 22,7%), izoniazidă (monopreparat - 11,5%), etambutol 4,8% [25].

Printre efectele adverse cauzate de izoniazidă cele mai frecvente au fost neuropatia periferică [26]. Pirazinamida, mai frecvent a condus la dezvoltarea hepatotoxicităţii, artralgie, reacţii alergice. Unii autori menţionează, că utilizarea pirazinamidei contribuie la creşterea efectelor toxice ale altor preparate antituberculoase [27]. Administrarea rifampicinei adesea este însoţită de dezvoltarea efectelor adverse: 2% - hepatită toxică, 14% - elevarea tranzitorie a transaminazelor [20]. Cele mai frecvente efectele adverse provocate de ethambutol au fost menţionate: neurita optică şi hepatoxicitate [28].

Un moment îngrijorat sunt cazurile când se dezvoltă efecte adverse majore, care necesită stoparea medicaţiei. Criteriile de management ale efectelor adverse severe: stoparea obligatorie a tratamentului (≥ 1 PAT), necesitate în spitalizare sau prelungirea termenului în condiţii de staţionar. Frecvenţa efectelor adverse severe, conform Ghidului OMS, Tratamentul TB, 2011, este următoarea: erupţii cutanate cu prurit sau fără - 4%, hipoacuzie - 7,5%, dereglări vestibulare (vertij, ataxie, nistagm) - 2,5%, icter şi hepatită – 22,5% (60% din totalul efectelor adverse severe), confuzia cunoştinţei – 0,9%, dreglări vizuale - 1%, şoc – 0,1%, purpură – 0,2%, insuficienţa renală, oligourie – 0,5%. 36 [29].

Expresia efectelor adverse în timpul administrării preparatelor antituberculoase şi eficacitatea tratamentului depinde de mai mulţi factori: vârsta înaintată (pacienţii cu vârsta cuprinsă între 50-64 ani au un risc cu 2,0% mai înalt de a dezvolta hepatită toxică), genul feminin, subnutriţie, starea generală a bolnavului şi co-morbidităţi, doză - durată - frecvenţă şi calea de administare a preparatului, predispoziţie la reacţii alergice, deprinderi vicioase (abuz de alcool) [30, 31, 32, 33].

Un rol important în dezvoltarea efectelor adverse îl joacă particularităţile genetice (ereditare). Aproximativ 50%, însă, potrivit altor surse, şi până la 90% din toate răspunsurile nefavorabile la tratament (neeficacitatea şi/sau dezvoltarea efectelor adverse) sunt cauzate de factori genetici [34, 35].

Aceste particularităţi genetice sau factori genetici, reprezintă polimorfismul genelor care codifică enzimele de biotransformare a xenobioticelor [36, 37].

Astfel, problema efectelor adverse la medicamente, înclusiv şi la preparatele antituberculoase, au atras atenţia nu numai a clinicienilor de ramură, dar şi a altor specialişti: alergologi, morfopatologi, geneticieni.

Unii autori menţionează, că preparatele antituberculoase combinate asigură mai bune condiţii pentru chimioterapia asociată a pacienţilor cu tuberculoză [38].

Este bine cunoscut faptul, că rezultatul tratamentului tuberculozei, în mare măsură depinde de regularitatea şi continuitatea administrării medicamentelor. În mod respectiv, administrarea medicamentelor strict supravegheată este unul dintre principiile fundamentale ale tratamentului tuberculozei [39].

Unii autori menţionează, că utilizarea preparatelor combinate uşurează controlul administrării medicamentelor şi permit tratamentul mai controlat, ce contribuie la obţinerea succesului terapiei în tuberculoză [40] şi elimină posibilitatea unei monoterapiei, care, menţionează că este o chimioterapie neefecace şi contribuie la dezvoltarea formelor rezistente a micobacteriilor şi dezvoltarea tuberculozei netratabilă. [41].

Însă, alţi autori menţionează despre importanţa majoră a toleranţei preparatelor combinate, în vederea, că poate fi posibil sumarea efectelor adverse provocate de preparatele care sunt în componenţă [42].

Publicaţii cu privire la utilizarea în practică a preparatelor combinate sunt unice şi sunt contradictorii. Un studiu menţionează, că două treimi din medici intervievaţi (61,8%) se expun pozitiv cu privire la utilizarea preparatelor combinate în tratamentul tuberculozei, 13,6% s-au pronunţat negativ şi 24,6% au fost nehotărâţi. Prioritatea a fost pentru preparatele bicomponente (39,9%) şi în combinaţie de 4 preparate

în 32,9%. Dezvoltarea efectelor adverse au remarcat 17,0% intervievaţi, 61,2% – au remarcat foarte rare şi în 16,7% – frecvent, 5,1% – au fost nehotărâţi. Printre neajunsurile care au fost menţionate sunt: incomoditatea selectării dozelor şi dificultatea de a determina care preparat a provocat efectul advers [43, 44].

Chimioterapia şi în prezent rămâne o metodă principală în tratamentul tuberculozei, însă rata succesului terapiei în tuberculoză, rămâne la nivel scăzut. În 35-45% cazuri noi de tuberculoză nu se obţine vindecare. Rata de succes la tratamentul antituberculos printre cazurile noi se obţine numai în 57,4%, dar în caz de recidivă – în 43,0% [45].

În acest context, este foarte important elaborarea unor metode noi în prevenţia şi diagnosticarea efectelor adverse care limitează chimioterapia completă, având o implicare importantă asupra efecienţei tratamentului antituberculos.

Concluzie

Intoleranţa medicamentoasă şi la ziua de azi rămâne o problemă actuală. Este important de a cunoaşte mecanismele de dezvoltare şi manifestările clinice a efectelor adverse, care vor contribui la îmbunătăţirea chimioterapiei, prevenţiei efectelor adverse şi întocmirea unei terapii eficiente a acestora, contribuind, astfel, la ameliorarea situaţiei epidemiologice a tuberculozei.

Bibliografie

1. WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, 2016.
2. Колпакова Т.А. *Вынужденная полипрагмазия в лечении больных туберкулёзом лёгких.* Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011, №2.
3. Halpern A.V., Spalatelu L., Cionu M. *Associates diseases and chronic tuberculosis.* Eur. Resp. J, 2003, vol. 22, p. 145–154.
4. Шилова М.В. *Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в российской федерации (в современных социально-экономических условиях)*. Rejr, 2014, том 4, №1, с. 34.
5. Кудряшов А.В., Колпакова Т.А. *Полиморфизм ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты и развитие гепатотоксических реакций у больных туберкулёзом легких.* Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2011, № 6, с. 689-694.
6. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Вылегжанин С.В. *Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением* Проблемы туберкулеза, 2001, №7, с.13-18.
7. Каминская Г.О., Чуканов В.И., Ливчане Э. *Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда.* Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2004, № 10, с. 6-9.
8. PCN-123. *Tuberculoza la adult.* Chişinău, 2015, 132 p.
9. Баласанянц Г.С. *Принципы формирования и классификация побочных реакций на противотуберкулезную терапию.* Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, 2014.
10. Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., Айзиков Д.Л. *Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения.* Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2011, 88 с.
11. Ю.И. Фещенко, С.А. Черенько, В.И. Мальцев, А.П. Викторов, Е.В. Матвеева, И.А. Логвина, В.П. Яйченя, Н.П. Красильникова. *Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза*. Укр. мед. часопис, 2008, 3 (65), V/VI.
12. Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Вылегжанин С.В. *Эффективность стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением*. Проблемы туберкулеза, 2001, № 7, с. 13-18.
13. Kim S.H., Kim S.H., Yoon H.J., Shin D.H., Park S.S., Kim Y.S., Park J.S., Jee Y.K. *NAT2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 genetic polymorphisms in anti-TB drug-induced maculopapular eruption.* Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(2):121-127.
14. С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило. *Диагностика и лечение лекарственно- индуцированных поражений печени* Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2013, № 6-7 (65-66).
15. Leiro V., Fernández-Villar A., Valverde D., Constenla L., Vázquez R., Piñeiro L., González-Quintela A. *Influence of glutathione S-transferase M1 and T1 homozygous null mutations on the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Caucasian population.* Liver Int, 2008, 28(6):835-839.
16. Yew W.W1., Leung C.C. *Antituberculosis drugs and hepatotoxicity*. Respirology. 2006, №11(6):699-707.
17. Колпакова Т.А., Лысов А.В., Филинюк О.В. *Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления.* Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии, 2009, №4, с. 3-8.
18. Huang Y.S. *Drug-Induced Hepatotoxicity. Metabolic, Genetic and Immunological Basis*. Int J Mol Sci, 2014, 15(4):6990-7003.
19. Полунина Т. Е. *Лекарственные поражения печени.* Лечащий врач, 2005, № 3, с. 69-72.
20. Nakajima A., Fukami T., Kobayashi Y., Watanabe A., Nakajima M., Yokoi T., *Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine*. Biochem Pharmacol, 2011, 82(11):1747-1756.
21. Sotsuka T., Sasaki Y., Hirai S., Yamagishi F., Ueno K. *Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients*. In Vivo, 2011, 25(5):803-812.
22. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Солуянова И.П., Иванов А.Н., Ковтун А.В., Обуховский Б.И., Краснолобова Л.П. *Лекарственно-индуцированные*

поражения печени. Диагностика и лечение. Лечащий врач, 2011, № 2, с. 16-20.

23. Chatterjee S., Lyle N., Mandal A., Kundu S., *GSTT1 and GSTM1 gene deletions are not associated with hepatotoxicity caused by antitubercular drugs*. J Clin Pharm Ther, 2010, 35(4):465-70.

24. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. *Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом* Туберкулез и болезни легких, 2012, № 12, с. 15-22.

25. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. 2015. 312 с.

26. Cho H.J., Koh W.J., Ryu Y.J., Ki C.S., Nam M.H., Kim J.W., Lee S.Y. *Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis.* Tuberculosis (Edinb), 2007, 87(6):551-556.

27. Lin H.S., Cheng C.W., Lin M.S., Chou Y.L., Chang P.J., Lin J.C., Ye J.J. *The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide.* Clin Interv Aging, 2016, 11:299-306.

28. Estlin K.A., Sadun A.A. *Risk factors for ethambutol optic toxicity*. Int Ophthalmol, 2010, 30: 63–72.

29. Ghid OMS, *Tratamentul TB*, 2011, 185 c.

30. С.В. Зайков, П.В. Гришило, А.П. Гришило. *Диагностика и лечение лекарственно- индуцированных поражений печени* Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2013, № 6-7, с. 65-66.

31. Мутайхан Ж., Колпакова Т.А., Краснов В.А. *Риск развития побочных реакций у больных туберкулезом легких с хроническими сопутствующими заболеваниями при разных способах препаратов*. Медицина и экология, 2007, с. 84–87.

32. Man M., Pop C., Zanora C. *Adverse reactions of tuberculosis treatment in patients with and without associated digestive disorders*. Eur. Resp. J., 2003, vol. 22, p. 32–54.

33. Merikangas K.R., Swanson S.A. *Comorbidity in anxiety disorders*. Curr. Top. Behav. Neurosci, 2010, № 2, p. 37–59.

34. Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина, Н. П. Бочкова. *Клиническая генетика учебник. 4-е изд.*, 2011, 592 с.

35. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г., *Клиническая фармакогенетика.* Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2007, 248 с.

36. An H.R., Wu X.Q., Wang Z.Y., Zhang J.X., Liang Y. *NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-inducedhepatotoxicity in Chinese patients*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 39(6):535-543.

37. Costa G.N., Magno L.A., Santana C.V., Konstantinovas C., Saito S.T., Machado M., Di Pietro G., Bastos-Rodrigues L., Miranda D.M., De Marco L.A., Romano-Silva M.A., Rios-Santos F. *Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs*. Mol Diagn Ther, 2012, 16(4):241-250.

38. Семенова О.В., Богадельникова И.В. *Оценка применения многокомпонентного препарата в лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких.* Лечащий врач, 2002, №10, с. 4-7.

39. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Дитятков А.Е. *Лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких комбинированными таблетками с фиксированной дозировкой*. Инфекции и антимикробная терапия, 2001. т.3, №2, с. 58-60.

40. Acocella G. *The use of fixed-dose combination in antituberculosis chemotherapy. Rationale for their application in daily, intermittent and pediatric regimens.* Rev. Int. Union Tuberc. Lung Dis.,1990, 65(2-3): 77-83.

41. Fourie P.B. *Proposed minimum registration requirements for fixed-dose combinations antituberculosis drugs.* Int. J. Tuberc. Lung Dis., 1999, 3(11 Suppl 3): s. 362-7.

42. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting held in Geneva, 27 April 1999. World Health Organization.

43. Мишин В.Ю. *Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины*. Consilium medicum, 2008, №3, с. 20-25.

44. В. Ю. Мишин *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких,* 2007, Москва, 250 с.

45. Иванова Д. А. *Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом.* Проблемы туберкулеза, 2011, 6:60-69.

UNELE PROBLEME ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE MULTIDROGREZISTENTĂ

Evghenia Cula – cercet. şt.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
e-mail: ecula@mail.ru, tel. +373 69350328

Rezumat

Monitorizarea în timp util şi intensiv şi eliminarea efectelor adverse ale medicamentelor de linia a doua sunt componente esenţiale ale programelor de control a DR-TB. Gestionare defectuoasa a pacienţilor cu efecte secundare creşte riscul întreruperii tratamentului sau tratament neregulat, care poate deveni o cauză de deces sau boală pe termen îndelungat.

Stoparea completă a chimioterapiei este necesară numai în cazuri rare. Preparatele medicamentoase auxiliare ameliorează toleranţa chimioterapiei de bază.

Cuvinte-cheie: preparate antituberculoase, tuberculoza drogrezistentă, reacţii adverse, imunimodulatoare

Summary. Some aspects of the treatment of drug-resistant tuberculosis. (Review)

The timely and intensive monitoring for, and management of, adverse effects caused by second-line drugs are essential components of DR-TB control programs. Poor management of adverse effects increases the risk of default or irregular adherence to treatment, and may result in death or permanent morbidity. It is rarely necessary to suspend antituberculosis drugs completely. Ancillary drugs improves tolerance of basic chemotherapy..

Key words: antituberculosis drugs, drug-resistant tuberculosis, adverse effects, immunomodulators.

Резюме. Некоторые проблемы лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. (Обзор литературы)

Своевременный и интенсивный мониторинг и устранение побочных эффектов препаратов второго ряда являются непременными компонентами программ борьбы с ЛУ-ТБ. Неполноценное ведение больных с побочными эффектами повышает риск прекращения лечения или его нерегулярного проведения, что способно стать причиной смерти или длительного заболевания. Полностью прекращать химиотерапию приходится лишь в редких случаях. Вспомогательные лекарственные средства улучшает толерантность химиотерапии.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, лекарственно-устойчивый туберкулез, побочные явления, иммуномодуляторы

Principiile recomandate de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) pentru managementul tuberculozei multidrogrezistente iniţiată prin păstrarea structurii disponibile a pacienţilor, a determinat ameliorarea eficacităţii tratamentului cu 14,8%. Astfel, este posibilă o reducere a mortalităţii cu 45.3%, iar în absenţa eficacităţii programelor de management a pacienţilor cu tuberculoză, rata pecienţilor care vor întrerupe tratamentul va creşte cu 40,1% [21].

Pe parcursul tratamentului pacienţilor cu tuberculoză (TB), cauzată de agenţi patogeni rezistenţi la medicamente, există o tranziţie empirică la prescrierea unui regim personalizat de preparate medicamentoase. Pentru reorientarea către o chimioterapie bazată pe personalizare şi obiectivitate, pacienţii cu tuberculoză au nevoie de informaţii cu privire la cuantificarea gradului de rezistenta a *M. tuberculosis,* polimorfismul genetic al genelor, precum şi condiţionarea reacţiilor adverse negative la chimioterapie [15].

În prezenţa patogenului MDR este provocată tuberculoza pulmonară distructivă, în comparaţie cu tuberculoza drogrezistentă (DR), care se caracterizează printr-o creştere a frecvenţei comorbidităţilor, complicaţiilor ale procesului de tuberculoză, normalizare lentă a indicatorilor obiectivi ai stării de sănătate, abacilarea lentă a probelor de spută, eficacitatea scăzută a tratamentului [16].

Frecvenţa reacţiilor adverse nedorite variază de la 8 la 61%, în cazul administrării preparatelor în rezervă aceşti indicatori pot atinge valori de 92%. Preparatele antituberculoase de linia a II-a provoacă mai des reacţii adverse în comparaţie cu preparatele de I linie. Medicamentele utilizate pentru tratarea MDR-TB, sunt adesea asociate cu reacţii nefavorabile, care pot să apară într-un stadiu incipient sau tardiv a tratamentului. Este important de a prezice evoluţia efectelor adverse şi informarea pacientului despre acestea. Monitorizarea stării pacientului este necesară pentru a finaliza cursul de tratament. Pacientul trebuie să fie foarte bine instruit cu privire la posibilele efecte adverse şi, la rândul lui, să informeze medicul în timpul util [10].

Profilaxia şi aplicarea la timp a tratamentului patogenic complex permite în 94,4% din cazuri, evitarea acestor complicaţii nedorite ale chimioterapiei şi continuarea tratamentul fără a schimba combinaţia de medicamente antituberculoase prescrise iniţial [6].

În dinamică, complicaţiile medicamentoase provocate de chimioterapie au fost observate la pacienţii cu DR la 58,6%. Printre complicaţiile medicamentoase la pacienţii cu TB drogrezistentă au prevalat sindroame precum leziuni hepatice (39,7%) şi leziuni a tractului gastrointestinal (26,4%). Afecţiuni cutanate cu sindrom alergic a fost observate la 14,7% la pacienţi, sindrom neurotoxic - 8,8%, artropatie - 3,1%. 7,3% dintre pacienţi au avut o combinatie de mai multe sindroame.

Conform datelor lui Razumov, efectele adverse ale chimioterapiei în cazul prescrierii preparatelor de rezervă se manifestă mai des - 73,2% din cazuri. În structura complicaţiilor chimioterapiei antituberculoase predomină reacţia din partea tractului gastrointestinal [18].

Greaţa şi voma sunt cele mai frecvente efecte adverse. Cel mai frecvent acestea se manifestă după câteva zile de la iniţierea tratamentului. Pentru a depăşi efectele adverse sunt prescrise preparate contra vomei, dacă sunt excluse alte cauze. Erupţiile cuta-

nate şi mâncărimea sunt reacţii adverse frecvente la iniţierea tratamentului [2, 1].

Neuropatia periferică este mai frecventă la pacienţii cu diabet zaharat, alcoolism cronic, infecţia cu HIV, malnutriţie. În diagnosticul efectelor adverse neurotoxice şi alergice reprezintă un rezultat nefavorabil a programului DOTS-PLUS, creşte mai mult de 2,5 şi, respectiv, 3,5 ori [24].

Tuberculoza pulmonară rezistentă la medicamente, în majoritatea cazurilor, este însoţită de boli ale sistemului hepatobiliar, care necesită tratament respectiv. Un studiu cuprinzător al stării sistemului hepatobiliar, ce includ studii clinice, biochimice şi ecografice permit în timp util diagnosticarea diferenţiată a varietăţii de patologii hepatice, a vezicii biliare la pacienţii cu tuberculoză pulmonară rezistentă la medicamente, precum şi anticiparea dezvoltării reacţiilor adverse până la manifestarea lor clinică, prin urmare, pentru a preveni apariţia lor [19].

Dezvoltarea tuberculozei este însoţită de o creştere a potenţialului trombogen al sângelui cu formarea microtrombelor, care provoacă tulburări a microcirculaţiei şi schimbul de gaze pulmonare, făcând astfel dificilă acţiunea medicamentelor la focarul leziunii creând un pericol de complicaţii tromboembolice. Includerea în tratamentul complex al pacienţilor cu MDR-TB ca metodă patogenetică de tratament cu heparină şi plasmafereza permite activitatea orientată asupra hemostazei plasmei, schimbare la nivel de hipercoagulare şi creşterea eficienţei tratamentului complex [23].

Toxicitatea apare în timpul tratamentului cu aminoglicozide / polipeptide. Nevritele sistemului optic pot să apară ca o complicaţie a tratamentului cu linezolid. Insuficienţa renală se dezvoltă, de obicei, din cauza aminoglicozidelor sau Capriomicinei [3, 4, 5].

Administrarea de imunomodulatori pentru terapia patogenetică, inclusiv Cycloferon, creşte receptivitatea pacienţilor la diferite regimuri de tratament şi eficacitatea sa [11].

Conform datelor noastre, includerea medicamentului Mellozan în schema de tratament complex, are un efect pozitiv atât asupra toleranţei, cât asupra dinamicii conţinutului CEC la pacienţii cu forme rezistente de tuberculoză pulmonară, datorită proprietăţii imunomodulatoare ale medicamentului, care în cele din urmă a permis reducerea eliminărilor bacteriologice la 63% dintre pacienţi. Rezultate similare au fost obţinute la utilizarea medicamentul BioR şi Pimistimulina. În cazul administrării unui inductor de interferon în terapia complexă a DR-TB la adolescenţi în corelaţie clinico-radiologică şi imunologică a fost determinată intensificarea eficacităţii tratamentului. Eficacitatea tratamentului a determinat o creştere a diminuării indicelui bacteriologic cu 25,0%, închizând dezintegrarea cavităţii - cu 34,5% [13, 8].

Nanoparticule de argint experimental a demonstrat activitate antituberculoasă împotriva tulpinilor rezistente ale agentului patogen, eficienţa cu nanoparticule în monoregim a fost de 35,3%, în asociere cu chimioterapie - 76,4%. Rezultatele pozitive ale studiilor preclinice oferă perspectivă în faza de studiu clinic, utilizarea de nanoparticule de argint în chimioterapie combinată a tuberculozei cu agent patogen multirezistent [12].

Administrarea periodică pe cale inhalatorie a BL-surfactant se combină eficient cu chimioterapie tuberculozei, permite obţinerea unui efect mai bun al tratamentului într-un termen mai scurt. Administrarea terapiei cu surfactant este benefică pentru starea CSM, normalizând eficienţa scăzută a excreţiei materiei străine la nivelul aparatului respirator, în timp ce utilizarea numai a chimioterapiei nu determină un asemenea efect [17, 20].

La pacienţii cu tuberculoză multidrogrezistentă utilizarea „Tivortin” a determinat o tolerabilitate mai buna a principalei chimioterapii etiotrope, a fost marcată o dinamică radiologică mai pozitivă şi s-a redus perioada eliminării de micobacterii, ceea ce permite reducerea tratamentului staţionar [9].

Se recomandă includerea în tratament patogenetic fitopreparatelor, care sporteşte eficacitatea mai tare decât preparatele medicamentoase clasice, capabile de o detoxifiere mai rapidă şi ameliorează eficacitatea chimioterapiei de bază, schimbări pozitive ale parametrilor biochimici a complexului inflamator a sângelui [14, 22].

Tratamentul complex al pacienţilor cu MDR-TB, inclusiv dieta suplimentară cu proteine, imunoterapie şi terapia cu scopul de prevenire a posibilelor reacţii adverse permite obţinerea unei eficienţe ridicate a tratamentului la cea mai dificilă categorie de pacienţi cu tuberculoză [7].

Concluzii:

Efectele adverse ale medicamentelor de linia a II-a rareori pot pune viaţa în pericol, dar ele pot agrava în mod semnificativ sănătatea pacientului. Pacienţii care au adesea efecte adverse, au un risc crescut de eşec chimioterapeutic. Prin urmare, eliminarea rapidă şi eficientă a efectelor adverse ar trebui să fie o componentă a unei strategii pentru îmbunătăţirea aderenţei la chimioterapie MDR-TB. În cele mai multe cazuri, efectele adverse pot fi depăşite prin utilizarea unor măsuri relativ simple şi ieftine, fără a perturba schema de tratament MDR-TB.

Includerea imunomodulatorilor în tratamentul complex al pacienţilor cu tuberculoză multidrogrezistentă creşte eficienţa tratamentului şi ameliorează toleranţa chimioterapiei de bază.

Bibliografie

1. Bloss E., Kuksa L., Holtz T.H. *Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia,2000–2004*.Int J Tuberc Lung Dis., 2010; 14: 275–281.
2. Lange C., Abubakar I. *Management of patients with multidrugresistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement.* Eur Respir J., 2014; 44: 23–63.
3. Jager P., Altena R. *Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis., 2002; 6: 622–627.
4. Estlin K.A., Sadun A.A. *Risk factors for ethambutol optic toxicity*. Int Ophthalmol., 2010; 30: 63–72.
5. Xu H.B., Jiang R.H., Li L. *Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study*. Int J Tuberc Lung Dis., 2012; 16: 358–363.
6. Боровицкий В. С., Мишин В. Ю. *Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя*. Пробл. Туб., 2011;4:63-64.
7. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г., Эргешова А. Э. *Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий*. Пробл. Туб., 2011;4:81.
8. Гурьева О. И., Мордовская Л. И., Золотарева Н. А., Андреева С. К. *Применение Неовира в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков*. Пробл. Туб., 2014; 8:33.
9. Еремчук И. В., Тодорико Л. Д., Денисов А. С., Спринян Т. А. *Патогенетическое обоснование применения «Тивортина» при мультирезистентном туберкулезе*. Український науково-практичный журнал, 2015;3(22):103.
10. Иванова Д. А. *Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом*. Пробл. Туб., 2011; 6:60-69.
11. Коломиец В. М., Рачина Н. В., Вольф С. Б., Демидик С. Н., Масленников А. А. *Эффективность патогенетической терапии при туберкулезе легких с использованием иммуномодуляторов*. Пробл. Туб., 2013; 8:45-49.
12. Кибрик Б. С., Павлов А. В., Захаров А. В., Соснина О. Ю. *Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра*. Пробл. Туб., 2011; 11:37-41.
13. Кула Е. Н. *Динамика показателей фагоцитоза у больных с резистентным туберкулезом под влиянием препарата Меллозан*. Наукові праці щорчної 10-оî науково-практичноî конференції з міжнародною участю приуроченоî до Дня науки «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». Львів, 2013;10:315-317.
14. Мухтаров Д. З., Ташпулатова Ф. К. *Оптимизация методов устранения лекарственных осложнений от химиотерапии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких*. Пробл. Туб., 2011; 5:64.
15. Попов С. А., Сабгайда Т. П. *Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа персонифицированного лечения*. Пробл. Туб., 2015;4:18-22.
16. Паролина Л. Е., Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Разина А. Ю., Докторова Н. П. *Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя*. Пробл. Туб., 2015; 5:138-139.
17. Розенберг О. А., Ловачева О. В., Ерохин В.В. *Сурфактант-терапия при лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. Пробл. Туб., 2011; 5:136-137.
18. Разумова О. А., Лозовская М. Э. *Побочные явления противотуберкулезной терапии у подростков на санаторном этапе лечения*. Пробл. Туб., 2011;5:131.
19. Рашидов З. Р., Хакимов М. А. *Эхография гепатобилиарной системы у больных лекарственноустойчивым туберкулезом легких*. Пробл. Туб., 2011;5:133.
20. Сигаев А. Т., Ловачева О. В, Туровцева Ю. В., Сивокозов И. В. *Оценка нарушения мукоцилиарного клиренса у больных туберкулезом легких и коррекция его при сурфактант-терапии*. Пробл. Туб., 2011; 10:33-37.
21. Стерликов С., Тестов А. *Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г*. Пробл. Туб., 2014; 3:12-17.
22. Ташпулатова Ф. К., Мухтаров Д. З., Мухамедиев И. К., Тарасова Н. В. *Применение фитотерапии в комплексном лечении туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. Пробл. Туб., 2015; 6:151-152.
23. Файзуллин Д. Р., Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Карпина Н. Л. *Гепарин и плазмоферез в комплексном лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью M. tuberculosis*. Пробл. Туб., 2011; 5:197-198.
24. Филинюк О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В., Буйнова Л.Н., Колокова О.В. *Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью*. Пробл. Туб., 2014;1:20-26.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL TUBERCULOZEI RESPIRATORII ÎN ERA MULTIDROGREZISTENŢEI

Dumitru Chesov[1] – dr. în şt. med., asist. univ., Oxana Munteanu[1] – dr. în şt. med., conf. univ. Leonid Onea[2] – imagist, Victor Botnaru[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
[2]Centrul Diagnostic German

Rezumat

Prezenta lucrare trece în revistă datele literaturii privitor la diagnosticul imagistic la bolnavii cu tuberculoză respiratorie la etapa actuală. Examenul imagistic rămâne o componentă indispensabilă în diagnosticarea şi evaluarea bolnavilor de tuberculoză, frecvent fiind argumentul major în deciderea diagnosticului. Datele derivate din studiile de epidemiologie moleculară sugerează că prezentarea imagistică în tuberculoza respiratorie depinde de statutul imun al bolnavului şi, probabil, mai puţin de expunerea anterioară la infecţia tuberculoasă. Aplicarea în practica clinică şi în cercetare a scorurilor imagistice rămâne a fi un subiect pentru cercetările ulterioare.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, diagnostic imagistic, scoruri imagistice

Summary. Imaging diagnosis of respiratory tuberculosis in era of multidrug resistance

The present paper reviews the actual data on imaging diagnosis of respiratory tuberculosis. Imaging examination remains an indispensable component in the diagnosis and evaluation of tuberculosis patients, often being the major argument in deciding the active tuberculosis disease. Data derived from molecular epidemiology studies suggest that respiratory tuberculosis imaging presentation depends mainly on the patient's immune status and perhaps less of previous exposure to tuberculosis infection. Application in clinical practice and research of the imaging scores remains a subject for further studies.

Key words: tuberculosis, imaging diagnosis, imaging scores

Резюме. Лучевая диагностика туберкулеза в еру множественной лекарственной устойчивости

В данной работе рассматриваются данные современной литературы по лучевой диагностики туберкулеза органов дыхания. Лучевые исследования остаются незаменимым компонентом в диагностике и оценке больных туберкулезом, часто являясь основным аргументом при постановке диагноза. Данные полученные в результате молекулярно-эпидемиологических исследований позволяют предположить, что, радиологические изменения при туберкулезе в основном зависит от иммунного статуса пациента и, возможно, меньше от наличия эпизода ране перенесённого туберкулёза. Применение в клинической практике и научных исследованиях радиологических оценочных шкал остается предметом для дальнейших исследований.

Ключевые слова: туберкулез, лучевая диагностика, радиологические оценочные шкалы

Introducere

Pe parcursul ultimului deceniu diagnosticul radio-imagistic în Republica Moldova a cunoscut o dezvoltare continuă atât prin soluţiile tehnice oferite, cât şi prin lărgirea accesului la acestea. În acelaşi timp, rolul examenului imagistic în ghidurile actuale de management al tuberculozei (TB) este oarecum trecut în umbră, locul de bază, cu adevărat binemeritat, revenindu-le metodelor microbiologice de diagnostic al (poate: depistare a) *Mycobacterium tuberculosis* [1]. În pofida acestui fapt, în 40% dintre cazurile de TB notificate anual în Moldova, tuberculoza este stabilită în baza datelor clinico-radiologice [2]. Anume în aceste cazuri argumentul imagistic este unul definitoriu în luarea deciziei diagnostice şi iniţierea tratamentului specific. În prezenta lucrare ne propunem să trecem în revistă datele privind aspectele imagistice în tuberculoza respiratorie şi aportul lor la managementul cazului de TB.

Prezentările imagistice în tuberculoza pulmonară primară şi postprimară

Convenţional, atât din punct de vedere clinic, cât şi patogenetic, tuberculoza se împarte în tuberculoză primară şi postprimară (tuberculoză secundară, tuberculoză reactivată). TB primară apare în rezultatul primoinfecţiei aerogene cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar cea postprimară prin reinfecţie sau prin reactivare a micobacteriilor dormante. Se consideră că reactivarea infecţiei micobacteriene are loc secundar imunosupresiei, malnutriţiei, senilităţii sau istovirii fizice. Astfel, tuberculoza primară mai frecvent afectează copii, iar TB postprimară se întâlneşte în special la adolescenţi şi adulţi. Tradiţional fiecărei dintre cele două forme de TB, primară şi postprimară, li se

atribuie o serie de prezentări imagistice caracteristice, dar care frecvent se suprapun între ele.

Clasic în tuberculoza primară sunt descrise patru entităţi clinico-imagistice: TB ganglio-pulmonară, pleurezia tuberculoasă, TB miliară şi TB traheo-bronşică. Dintre acestea, doar tuberculoza ganglio-pulmonară este o formă exclusiv primară, celelalte fiind întâlnite şi în cazul TB postprimare [3].

Tuberculoza ganglio-pulmonară se caracterizează prin limfadenopatie mediastinală şi sau hilară asociată cu leziuni ale parenchimului pulmonar. Focarul pulmonar primar este cunoscut sub denumirea de focar Ghon, iar asocierea acestuia cu limfadenopatia regională constituie complexul primar (complexul Ghon sau complexul Ranke). Odată cu avansarea vârstei se observă reducerea ratei adenopatiei şi creşterea frecvenţei leziunilor parenchimatoase. Radiologic leziunea parenchimatoasă se prezintă sub formă de opacităţi alveolare fine, mai frecvent periferice [4, 5].

Computer tomografia (CT) toracelui poate oferi un plus în detectarea afectării parenchimatoase, astfel încât până la 15% dintre bolnavii cu leziuni pulmonare la CT au o radiografie normală [5, 6]. Afectarea parenchimatoasă din TB primară de regulă are o distribuţie la nivelul câmpurilor pulmonare medii şi inferioare, care la CT corespund lobului mediu şi segmentelor bazale ale lobilor inferiori precum şi segmentele anterioare ale lobilor superiori. CT este superioară radiografiei şi în depistarea şi caracterizarea limfadenopatiei. La aplicarea computer tomografiei cu contrast (CTC) poate fi detectat semnului inelului (”rim sign”) atribuit necrozei cazeoase centrale din adenopatia tuberculoasă [7]. Deşi, semnul nu este unul patognomonic, poate fi de real folos în caracterizarea limfadenopatiei.

TB pulmonară în majoritatea cazurilor are o evoluţie autolimitată, astfel încât persoanele imunocompetente pot rămâne chiar asimptomatice. În circa 5-10% cazuri TB primară are o evoluţie progresivă, inclusiv cu diseminare hematogenă. La aceşti bolnavi TB primară ia aspecte imagistice caracteristice TB postprimare [8].

Printre leziunile imagistice definitorii pentru TB postprimară se enumeră consolidările necrotizante, diseminarea bronhogenă şi cavităţile pulmonare.

Consolidările necrotizante apar la debutul afectării tuberculoase postprimare ca ulterior să li se asocieze diseminarea bronhogenă sau/şi cavităţile [5]. Distribuţia caracteristică este în segmentele apico-posterioare ale lobilor superiori şi segmentele superioare ale lobilor inferiori [9]. Leziunea iniţială tipică în TB postprimară la radiografie este dată de opacităţi alveolare, iar la CT de grupuri de noduli (”clustere de noduli”) şi de noduli centrilobulari, deşi pot fi întâlnite şi consolidări alveolare clasice cu bronhogramă aerică [9].

Diseminarea bronhogenă este detectabilă prin radiografie toracică sub aspectul de opacităţi nodulare multiple slab delimitate cu distribuţie segmentară sau lobară, de obicei în zonele pulmonare inferioare la distanţă de consolidarea/cavitatea primară. Rata detectării diseminării bronhogene este mult mai mare la evaluarea prin CT de rezoluţie înaltă (HRCT) atingând valoarea de 95% versus 20% prin radiografie [10]. Aceasta face ca HRCT să fie considerată metodă de referinţă pentru obiectivizarea diseminării bronhogene. Aspectele tipice ale diseminării la HRCT sunt micronodulii centrilobulari (2-4 mm în diametru) şi semnul copacului înmugurit (”tree in bud” – opacităţi liniare ramificate emergente dintr-un singur pedunchi, asociate nodulilor centrilobulari) [11].

Cavităţile pulmonare se întâlnesc în până la 40% dintre cazurile de TB postprimară. Cavităţile pot varia ca şi număr (singulare sau multiple), aspect al pereţilor (subţiri şi netezi sau groşi şi rugoşi) şi dimensiuni (de la subcentimetrice până la dimensiunea unui lob sau chiar plămân). Prezenţa nivelului hidro-aeric sugerează suprapunerea infecţiei nespecifice bacteriene sau fungice [6, 9].

Leziunile imagistice comune TB primare cât TB postprimare sunt tuberculoza miliară, tuberculomul, pleurezia tuberculoasă, afectarea tuberculoasă traheo-bronşică.

Tuberculoza miliară rezultă din diseminarea hematogenă a bacililor *Mycobacterium tuberculosis*. La debut radiografia toracică poate apărea fără modificări în 25-40%, CT identificând diseminarea miliară până la detectarea ei radiografică [12]. Imaginea CT tipică din TB miliară este dată de micronoduli de intensitate variabilă, cu distribuţie aleatorie, eventual cu asociere de îngroşare a septurilor interlobulare [9].

Pleurezia tuberculoasă este mai des întâlnită în TB primară decât în cea postprimară, constituind respectiv 38% şi 18%. Iniţial pleurezia este una exsudativă, determinând la CT cu contrast îngroşarea uşoară a foiţelor pleurale contrastate, având exsudatul pleural delimitat de acestea (semnul pleurei despicate – ”split pleura sign”) [3]. Ulterior pot apărea bride fibrinoase detectate mai lesne prin ultrasonografie toracică. În cazurile avansate revărsatul pleural exsudativ poate deveni un empiem veritabil exprimat imagistic indirect prin apropierea coastelor şi micşorarea volumului pulmonar. În cazurile avansate empiemul cronicizat duce la fibrotorace [3].

Tuberculoamele se prezintă ca şi noduli sau mase pulmonare, mai des rotunde, bine delimitate întâlni-

te atât în TB primară, cât şi cea postprimară. Pot fi singulare sau multiple, variind de la dimensiuni subcentimetrice până la 5 cm în diametru. Frecvent conţin calcinate (20-30%), iar în unele cazuri pot excava (10-50%) [5].

Tuberculoza traheobronşică, la fel, este descrisă în ambele forme de TB. În cea primară rezultă din erupţia ganglionilor limfatici în căile bronşice, în timp ce în cadrul TB secundare se datorează ascensiunii din căile respiratorii inferioare. La fel, poate fi cazul răspândirii limfogene sau hematogene. Semnele CT ale traheo-bronşitei acute sunt date de micşorarea circumscrisă a segmentului pulmonar respectiv, asociată cu îngroşarea uşoară, neregulată a pereţilor bronşici. Afectarea de tip bronşiolită a căilor respiratorii de calibru mic, se manifestă prin leziuni de tip copac înmugurit (”tree in bud”) [13, 14]. Ulcerarea leziunilor granulomatoase ale arborelui traheobronşic poate produce în timp stenoză fibrotică a lumenului bronşic, cu dezvoltarea bronşectaziilor postobstructive. În acelaşi timp cele mai frecvente bronşiectazii la pacienţii cu TB sunt bronşiectaziile de tracţiune. Erodarea peretelui bronşic de către un ganglion limfatic calcificat poate produce bronholiţi [13].

Tuberculoza activă sau sechele imagistice

Cu toate că în majoritatea cazurilor TB primară are o evoluţie autolimitată, ea poate lăsa sechele imagistice cum ar fi: calcinate parenchimatoase, zone de fibroză pulmonară, precum şi calcinate ganglionare. În TB postprimară sechelele sunt mult mai frecvente, în special fiind vorba de fibroză pulmonară cu extindere variabilă şi calcificări, care adesea duc la distorsionarea traiectului bronhiilor cu dezvoltarea bronşiectaziilor de tracţiune [15].

O provocare frecventă în practica clinică este dată de necesitatea de a decide despre activitatea leziunii pulmonare din tuberculoză doar în baza tabloului imagistic. Astfel, de situaţii sunt generate, în special, de cazurile de TB cu teste microbiologice negative, sau de lipsa la moment a rezultatelor examinărilor microbiologice. Deosebit de utile în acest sens sunt imaginile HRCT, dar nu sunt rare situaţiile când decizia trebuia luată doar în baza clişeelor radiologice Printre leziunile imagistice de certitudine pentru TB activă sunt menţionate: grupuri de opacităţi nodulare (noduli centrilobulari la HRCT) în zonele pulmonare medii şi superioare, consolidări pulmonare în zona medie şi superioară asociate limfadenopatiei ipsilaterale, noduli miliari, cavităţi cu pereţii groşi, cavităţi înconjurate de consolidări, limfadenopatie unilaterală hilară/paratraheală (cu semnul inelului - la examenul CT cu contrast), colecţie pleurală lichidiană/empiem (cu semnul pleurei despicate - la CT cu contrast). În acelaşi timp, leziuni inactive (sechele) sunt considerate cavităţile cu pereţi subţiri (± aspergilom), bronşectaziile, opacităţi reticulare fibro-parenchimatoase, atelectaziile pulmonare, nodulii mediastinali calcificaţi, calcinatele parenchimatoase, îngroşările/calcificările pleurale [16-18].

Determinanta imunologică în leziunile imagistice din tuberculoză

Conceptul diferenţelor imagistice în tuberculoza pulmonară primară şi cea postprimară este unul foarte util, în special, din punct de vedere academic, didactic. În acelaşi timp, atât experienţa clinică, dar şi datele studiilor epidemiologice cu aplicarea metodelor molecular-genetice, combat această divizare tradiţională. Printre tehnicile molecular genetice amintite se includ fingerprinting-ul şi secvenţierea completă a genomului micobacteriei. Utilizarea acestora permite de a separa pacienţii cu reactivare a infecţiei micobacteriene de cei cu infecţie *de novo* nu doar în baza datelor anamnestice, ci şi în baza caracteristicilor ADN-ul micobacteriilor izolate de la bolnavii respectivi. Astfel, pacienţii caracterizaţi ca şi cazuri primare de TB (în baza ADN micobacterian) au prezentări imagistice similare cu cei care sunt catalogaţi ca şi cazuri de reactivare (în baza ADN micobacterian) [19]. În continuare aceleaşi studii evidenţiază faptul că aspectul imagistic este mai curând dependent de statutul imun al macroorganismului decât de determinanta temporală de dezvoltare a infecţiei [20]. Această concluzie poate fi ilustrată pe diverse tipuri de pacienţi imunocompromişi (HIV infectaţi, diabetici, bolnavi cu medicaţie biologică) [20-22].

Imagistica în tuberculoza sensibilă şi cea multidrogrezistentă

Caracteristica definitorie a epidemiei tuberculozei la momentul actual este dată de creşterea continuă a ratei cazurilor de tuberculoză cu rezistenţă multiplă la medicamente (TB MDR). Stabilirea pattern-ului multidrogrezistent al tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* este asigurat de testele microbiologice. Dezavantajul metodelor clasice de testare a sensibilităţii la medicamente este timpul îndelungat, de ordinul săptămânilor, necesar pentru obţinerea rezultatului. Acest dezavantaj este depăşit prin aplicarea testelor molecular genetice, care permit obţinerea rezultatelor sensibilităţii la medicamentele de bază în termen de până la câteva zile. Cu toate acestea, sensibilitatea testelor genetice este una modestă în cazurile de TB cu microscopie negativă. În acest context este înaintată ipoteza diferenţelor imagistice dintre TB sensibilă şi cea MDR. Datele existente nu confirmă o deosebire cu impact diagnostic dintre prezentarea imagistică a celor două forme de tuberculoză, sensibilă şi MDR. În acelaşi

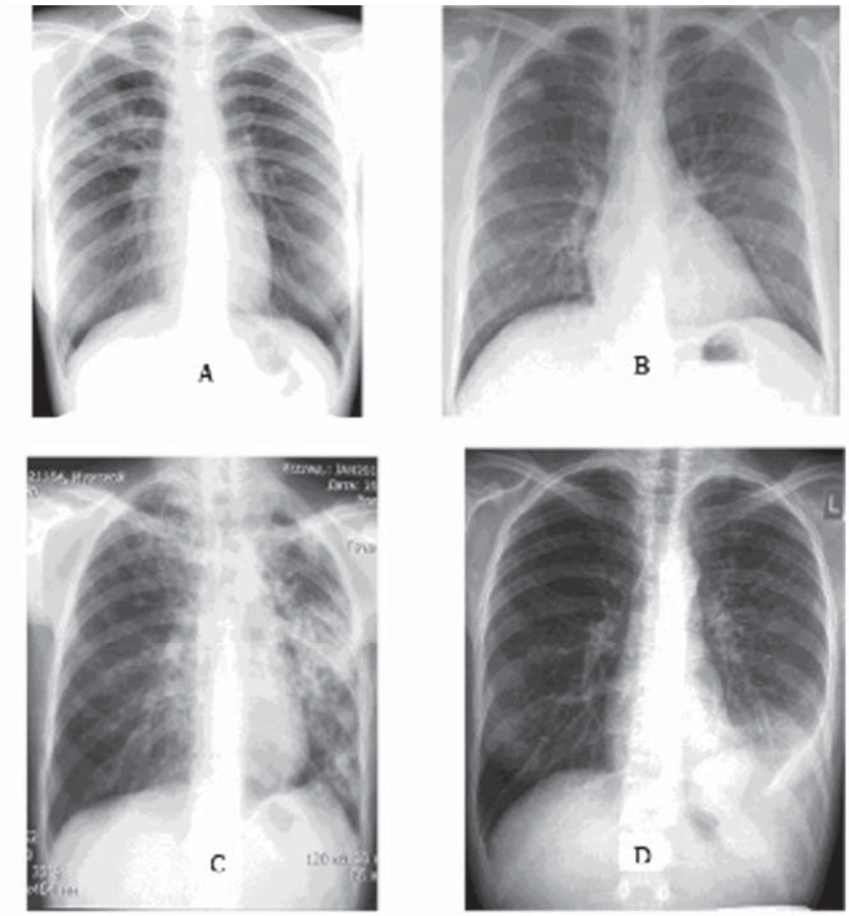


Figura 1. *Prezentări radiografice în tuberculoza pulmonară. A - Complex tuberculos primar, femeie 27 ani; B – Tuberculom pulmonar la un bărbat, asimptomatic, în vârstă 32 ani; C – Tuberculoză pulmonară, bărbat 32 ani, opacități nodulare confluente și cavitate pe stânga, cu desiminare bronhogenă pe dreapta; D – Pleurezie tuberculoasă la o femeie, 34 ani, cu simptome respiratorii cu debut acut*

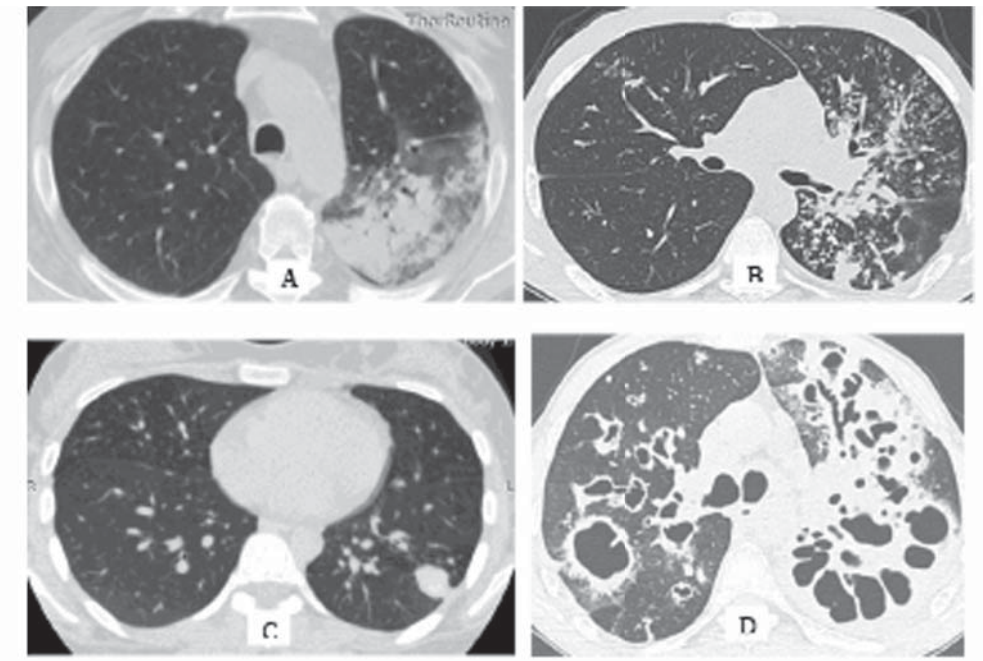


Figura 2. *Prezentări computer tomografice în tuberculoza pulmonară. A - Zonă de consolidare pulmonară, cu bronhogramă aerică la un pacient adult cu TB pulmonară; B – Leziuni micronodulare multiple, confluente în unele zone, semnul copacul înmugurit, la un pacient cu TB MDR; C – Tuberculom pulmonar cu calcinate și leziuni satelite, la un bărbat cu TB MDR; D - Leziuni cavitare multiple la un pacient cu TB pulmonară cu eșec terapeutic repetat; E – Tuberculoză miliară la adult*

timp, prezenţa la CT a cavităţilor multiple se întâlneşte mai frecvent la pacienţii cu TB MDR versus cei cu TB sensibilă [23-26]. La fel, este descrisă asocierea cu TB MDR a afectării bilaterale [23] şi bronşiectaziilor [24, 25]. Radiografic ar putea fi menţionată frecvenţa mai marea a opacităţilor nodulare şi a celor de tip sticlă mată la bolnavii cu rezistenţă microbiană [24]. În contextul aceloraşi comparaţii nu sunt identificate diferenţe dintre prezentarea imagistică la computer tomografie la bolnavii cu TB MDR şi cei cu TB cu rezistenţă extinsă (TB XDR) [24, 27].

Scoruri imagistice diagnostice

Performanţa diagnostică pentru TB a radiografiei toracice potenţial ar putea fi sporită prin gruparea semnelor imagistice în scoruri diagnostice. De menţionat faptul că majoritatea covârşitoare a scorurilor diagnostice radiografice existente conţin nu doar criterii imagistice, dar şi criterii clinice şi/sau epidemiologice. La fel, majoritatea scorurilor au fost deduse în baza unor cohorte de pacienţi spitalizaţi, din ţări cu venituri înalte, iar scopul final urmărit prin elaborarea scorurilor a fost asigurarea izolării pacienţilor cu TB activă. Doar un număr mic de scoruri radiologice diagnostice sunt lipsite de asemenea neajunsuri [28, 29]. Aceste scoruri posedă un potenţial predictiv înalt al TB active, inclusiv la pacienţii cu microscopie negativă, dar mai urmează a fi validate în cohorte largi de pacienţi [28].

Scorurile au fost încercate şi în cazul prezentărilor imagistice obţinute prin HRCT. Scorurile bazate pe imaginile HRCT au fost deduse atât în condiţiile regiunilor cu povară înaltă a TB, cât şi în zonele nonepidemice [30, 31]. Se pare că acestea ar fi eficiente în special în cazurile de TB cu microscopie pozitivă [32-34], corelând cu gradul de pozitivitate a microscopiei sputei [35]. Unele scoruri sunt propuse spre aplicare la bolnavii HIV pozitivi cu microscopia sputei negativă [36].

Scoruri imagistice prognostice

Prezentarea radiografică la finele curei terapeutice este recunoscută drept factor asociat cu recăderea bolii active. Astfel, prezenţa cavităţilor (la evaluare radiografică) la momentul încheierii curei terapeutice creşte de patru ori probabilitatea recăderii bolii în următorii 2 ani [37]. Cu toate acestea concluzia nu este una echivocă în cazul evaluării prin HRCT [38]. În acelaşi tip, imaginile la momentul diagnosticului bolii sau cele intermediare pe parcursul tratamentului ar putea servi în calitate de marker prognostic al succesului terapeutic. Aceasta în special în cazul formelor MDR ale TB, care implică cure prelungite de tratament. Scorurile prognostice radiografice în special precaută extinderea afectării imagistice şi prezenţa leziunilor cavitare. De menţionat, acurateţea variabilă, uneori foarte modestă, de prezicere a rezultatelor tratamentului sau a conversiei sputei de către scorurile radiografice [29, 39, 40].

Concluzie

Examenul imagistic rămâne o componentă indispensabilă în diagnosticarea şi evaluarea bolnavilor de tuberculoză, frecvent fiind argumentul major în decizia diagnosticului. Prezentarea imagistică în tuberculoza respiratorie depinde de statutul imun al bolnavului şi, probabil, mai puţin de expunerea anterioară la infecţia tuberculoasă. Aplicarea în practica clinică şi în cercetare a scorurilor imagistice rămâne a fi un subiect pentru cercetările ulterioare.

Bibliografie

1. WHO, *Treatment of tuberculosis: guidelines, Geneva.* 2010. 94 p.
2. WHO, *Global tuberculosis report 2015*. 2015, Geneva. 194. p.
3. Van Dyck, P., et al., *Imaging of pulmonary tuberculosis.* Eur Radiol, 2003. 13(8): p. 1771-85.
4. Leung, A.N., et al., *Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations.* Radiology, 1992. 182(1): p. 87-91.
5. Lee, K.S., et al., *Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans.* AJR Am J Roentgenol, 1993. 160(4): p. 753-8.
6. Miller, W.T. and W.T. Miller, Jr., *Tuberculosis in the normal host: radiological findings.* Semin Roentgenol, 1993. 28(2): p. 109-18.
7. Pombo, F., et al., *Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography.* Clin Radiol, 1992. 46(1): p. 13-7.
8. Skoura, E., A. Zumla, and J. Bomanji, *Imaging in tuberculosis.* Int J Infect Dis, 2015. 32: p. 87-93.
9. Leung, A.N., *Pulmonary tuberculosis: the essentials.* Radiology, 1999. 210(2): p. 307-22.
10. Im, J.G., H. Itoh, and M.C. Han, *CT of pulmonary tuberculosis.* Semin Ultrasound CT MR, 1995. 16(5): p. 420-34.
11. Gosset, N., A.A. Bankier, and R.L. Eisenberg, *Tree-in-bud pattern.* AJR Am J Roentgenol, 2009. 193(6): p. W472-7.
12. Kwong, J.S., et al., *Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography.* Chest, 1996. 110(2): p. 339-42.
13. Arora, A., et al., *Overview of airway involvement in tuberculosis.* J Med Imaging Radiat Oncol, 2013. 57(5): p. 576-81.
14. Lee, K.S., et al., *Endobronchial tuberculosis: CT features.* J Comput Assist Tomogr, 1991. 15(3): p. 424-8.
15. Kim, H.Y., et al., *Thoracic sequelae and complications of tuberculosis.* Radiographics, 2001. 21(4): p. 839-58; discussion 859-60.
16. Wang, Y.H., et al., *The high value of high-reso-*

lution computed tomography in predicting the activity of pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis, 2003. 7(6): p. 563-8.

17. Tozkoparan, E., et al., *The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis.* Arch Med Res, 2005. 36(2): p. 166-70.

18. Moon, W.K., et al., *Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease.* AJR Am J Roentgenol, 1997. 169(3): p. 649-53.

19. Jones, B.E., et al., *Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156(4 Pt 1): p. 1270-3.

20. Geng, E., et al., *Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study.* JAMA, 2005. 293(22): p. 2740-5.

21. Perez-Guzman, C., et al., *Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study.* Int J Tuberc Lung Dis, 2001. 5(5): p. 455-61.

22. Huang, L.K., M.H. Wu, and S.C. Chang, *Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in patients subjected to anti-TNF-alpha treatment.* Int J Tuberc Lung Dis, 2014. 18(1): p. 95-101.

23. Yeom, J.A., et al., *Imaging findings of primary multidrug-resistant tuberculosis: a comparison with findings of drug-sensitive tuberculosis.* J Comput Assist Tomogr, 2009. 33(6): p. 956-60.

24. Cha, J., et al., *Radiological findings of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-AIDS adults: comparisons with findings of multidrug-resistant and drug-sensitive tuberculosis.* Korean J Radiol, 2009. 10(3): p. 207-16.

25. Chung, M.J., et al., *Drug-sensitive tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in nonAIDS adults: comparisons of thin-section CT findings.* Eur Radiol, 2006. 16(9): p. 1934-41.

26. Kim, H.C., et al., *Multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in human immunodeficiency virus-negative patients: computed tomography features.* J Comput Assist Tomogr, 2004. 28(3): p. 366-71.

27. Lee, E.S., et al., *Computed tomography features of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis in non-HIV-infected patients.* J Comput Assist Tomogr, 2010. 34(4): p. 559-63.

28. Pinto, L.M., et al., *Development of a simple reliable radiographic scoring system to aid the diagnosis of pulmonary tuberculosis.* PLoS One, 2013. 8(1): p. e54235.

29. Pefura-Yone, E.W., et al., *Derivation, validation and comparative performance of a simplified chest X-ray score for assessing the severity and outcome of pulmonary tuberculosis.* Clin Respir J, 2015. 9(2): p. 157-64.

30. Nakanishi, M., et al., *Utility of high-resolution computed tomography for predicting risk of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis.* Eur J Radiol, 2010. 73(3): p. 545-50.

31. Kosaka, N., et al., *Specific high-resolution computed tomography findings associated with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis.* J Comput Assist Tomogr, 2005. 29(6): p. 801-4.

32. Yeh, J.J., et al., *A high-resolution computed tomography-based scoring system to differentiate the most infectious active pulmonary tuberculosis from community-acquired pneumonia in elderly and non-elderly patients.* Eur Radiol, 2014. 24(10): p. 2372-84.

33. Yeh, J.J., et al., *A high resolution computer tomography scoring system to predict culture-positive pulmonary tuberculosis in the emergency department.* PLoS One, 2014. 9(4): p. e93847.

34. Yeh, J.J., et al., *High-resolution CT for identify patients with smear-positive, active pulmonary tuberculosis.* Eur J Radiol, 2012. 81(1): p. 195-201.

35. Ors, F., et al., *High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity.* J Thorac Imaging, 2007. 22(2): p. 154-9.

36. Feng, F., et al., *Computed tomography in predicting smear-negative pulmonary tuberculosis in AIDS patients.* Chin Med J (Engl), 2013. 126(17): p. 3228-33.

37. Hamilton, C.D., et al., *The value of end-of-treatment chest radiograph in predicting pulmonary tuberculosis relapse.* Int J Tuberc Lung Dis, 2008. 12(9): p. 1059-64.

38. Seon, H.J., et al., *Clinical significance of residual lesions in chest computed tomography after anti-tuberculosis treatment.* Int J Tuberc Lung Dis, 2014. 18(3): p. 341-6.

39. Kriel, M., et al., *Evaluation of a radiological severity score to predict treatment outcome in adults with pulmonary tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis, 2015. 19(11): p. 1354-60.

40. Ralph, A.P., et al., *A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis.* Thorax, 2010. 65(10): p. 863-9.

ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENŢII CU BRONHOPNEUMOPATII OBSTRUCTIVE CRONICE

Constantin Martâniuc – dr. în şt. med., conf. cercet.,
Serghei Pisarenco – dr. hab. în şt. med., conf. univ.,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat

S-a prezentat analiza opiniilor contemporane despre noi abordări de tratament a hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a AT II, sartanelor, vasodilatatoarelor noi, inhibitorilor selectivi ai fosfodiesterazei, antagoniştilor receptorilor endotelinei-1, şi prostaglandinei E2).

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatii obstructive cronice, tratament, hipertensiunea pulmonară

Summary. Actual aspects of treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

There were presented analysis of recent views about importance, possibilities and new clinical approach in pulmonary hypertension treatment in patients with pulmonary obstructive pathology(inhibitors of converting enzyme of AT II, sartans, antagonists of endothelin-1 receptors, phosphodiestherase selective inhibitors and prostaglandine E2).

Key words: chronic obstructive lung disease, treatment, pulmonary hypertension

Резюме. Актуальные аспекты лечения легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких

Представлен анализ современных данных о новых подходах к лечению легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сартанов, антагонистов эндотелина-1, селективных ингибиторов фосфодиэстеразы и простагландина E2).

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания, лечение, легочная гипертензия

Introducere

Atitudinea faţă de hipertensiunea pulmonară (HP) la pacienţii cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) este foarte diferită şi neunivocă. Există o opinie cum că HP este un mecanism de compensare la pacienţii cu afecţiuni bronhopulmonare, poate de aceea până în prezent nu există o strategie unică privind necesitatea şi metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu BPOC.

Valoarea inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) - preparate ce blochează sistemul renină-angiotenzină-aldosteron(SRAA) la etapa conversiei angiotenzinei I în vasoconstrictorul de forţă - angiotenzina II - în terapia hipertensiunii sistemice este cunoscută la scară largă [10], dar cu referire la armentariul farmacologic pentru hipertensiunea pulmonară evidenţele sunt mai puţin elocvente. Există o opinie cum că nu atât de important este efectul vazodilatator al IEC, cât posibilitatea activităţii lor humorale. În acest caz este posibilă utilizarea dozelor cu mult mai mici de IEC, pentru ca pe de o parte să reuşim blocarea SRAA şi concomitent să activăm prin bradichinină calea endotelială de formare a L-argininei /oxidului nitric (II), dar pe de altă parte - să nu provocăm o hipotenzie sistemică nedorită pentru a influenţa pozitiv asupra stării pacienţilor cu HP avansată [1, 12].

Actualitatea problemei constă în faptul, că, în pofida anumitor succese, obţinute în domeniul corecţiei medicamentoase a complicaţiilor cardiovasculare ale BPOC, metodele contemporane de tratament (cu utilizarea blocantelor canalelor de calciu de generaţia III, nitraţilor, diureticilor, glicozidelor cardiace) nu asigură acţiunea complexă asupră verigilor principale de dezvoltate a HP şi formarea cardiomiopatiei pulmonare, de aceea rezultatele de termen scurt şi efectele terapiei de durată rămân nesatisfăcătoare [1, 4, 5, 12].

Metodele de tratament al hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu BPOC

Tratamentul medicamentos al hipertensiunii pulmonare secundare trebuie să fie direcţioneze spre maladia de bază: de exemplu, în BPOC se va insista pentru a folosi toate mijloacele posibile de ameliorare a permeabilităţii bronşice, pentru optimizarea indicilor metabolismului gazos şi controlul inflamaţiei din căile respiratorii. Printre medicamentele de forţă în tratamentul pacienţilor cu BPOC se consideră preparatele anticolinergice, beta 2 - agoniştii, teofilina, glucocortricosteroizii inhalatori, iar în caz de acutizare a infecţiei sunt utilizate antibioticele. De consemnat faptul, că beta 2 - agoniştii şi teofilina, pe lângă efectul de bronhodilatare, pot dezvolta o acţiune mode-

rată asupra vaselor sanguine ale patului pulmonar, prin care sunt apţi să reducă presiunea medie în artera pulmonară (PMAP) şi rezistenţa vasculară pulmonară (PVR), de asemenea ei pot creşte funcţia sistolică a ventriculului drept (VD) la pacienţii cu BPOC [12]. Într-un studiu recent *M. Cazzola dr. E. Weitzenblum* a demonstrat, că o inhalaţie cu beta 2 - agonişti de lungă durată formeterol sau salmeterol poate diminua PMAP în curs de 1 oră cu 3 - 4 mmHg [1].

Vasodilatatoarele. S-au făcut mai multe tentative de a găsi un vasodilatator optimal, care să reducă hipertensiunea pulmonară la pacienţii cu afecţiuni obstructive cronice. În acest scop s-a propus utilizarea blocantelor canalelor de calciu, a prazosinei, a nitraţilor şi a hidralazinei [4]. Deşi, în cadrul unor cercetări de scurtă durată s-a confirmat capacitatea acestor medicamente de a îmbunătăţi indicii hemodinamicii pulmonare, date referitor la efectul pozitiv al acestora pe o perioadă mai lungă de timp (>3 - 6 luni) practic nu exista. Efectele secundare severe ale vasodilatatoarelor limitează, însă, utilizarea acestora la pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice, cel mai important risc fiind agravarea hipoxemiei arteriale, cauzată de vasodilatarea vasculară pulmonară în zonele slab vascularizate ale plămânilor. Toate vasodilatatoarele sunt selective, drept urmare acestea acţionează atât asupra circulaţiei sangvine pulmonare, cât şi asupra celei sistemice, provocând în cele din urmă hipotensiune arterială sistemică şi tahicardie pronunţată.

Mai multe studii au demonstrat capacitatea nifedipinei de a induce scăderea PMAP şi creşterea debitului cardiac la pacienţii cu BPOC, asociată cu hipertensiune pulmonară atât în repaos, cât şi în timpul efortului fizic. Nifedipina, însă, intensifică perfuzia în regiunile slab ventilate ale plămânilor, ceea ce poate duce la agravarea corelaţiei ventilaţie - perfuzie (VA/Q) şi la scăderea PaO2. De asemenea se observă şi limitarea vasoconstricţiei hipoxice pulmonare, iar la pacienţii cu BPOC cu hipertensiune pulmonară terapia de lungă durată (săptămâni şi luni) cu antagonişti de calciu nu a rezultat cu efecte benefice asupra parametrilor hemodinamicii pulmonare. O situaţie similară poate fi urmărită şi în cazul prescrierii nitraţilor: probele acute demonstrează scăderea semnificativă a PMAP şi PVR, care pot fi însoţite de înrăutăţirea metabolismului gazos, iar cercetările de lungă durată arată lipsa unui efect pozitiv al medicamentului asupra hemodinamicii pulmonare [4]. Datele privind eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei II (IEC) sunt destul de contradictorii. Pe de o parte, pe fondul tratamentului cu inhibitori IEC se urmăreşte scăderea PMAP şi PVR, creşterea debitului cardiac. Pe de altă parte, eficacitatea acestor medicamente la pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice în studiile placebo-conrolate de lungă durată nu a fost demonstrată. Explicaţiile posibile ale acestei contradicţii se pot regăsi în descoperirea recentă a polimorfrismului genei ACE: care este de 3 subtipuri – DD, II, ID.

H.Kanazawa [2] a demonstrat că prescrierea Captoprilului duce la scăderea mai accentuată a PMAP şi PVR şi a concentraţiei de lactat sangvin la pacienţii cu BPOC ce comportă subtipurile II şi ID ale genei ACE, în timp ce la pacienţii cu subtipul DD Captoprilul nu provoacă un efect pozitiv semnificativ. Pe viitor cunoaşterea polimorfismului genei ACE poate ajuta la stabilirea unui tratament eficient al hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice obstructive. Actualmente în calitate de preparate destul de promiţătoare pentru tratamentul formelor secundare de hipertensiune pulmonară sunt consideraţi antagoniştii receptorilor angiotenzinei II (ARA).

N. Morrell [3] a efectuat un studiu - pilot, placebo - controlat al eficacităţii *Losartanului,* care a fost indicat la 40 de pacienţi cu BPCO şi hipertensiune pulmonară în doză unică de 50 mg/zi. În decursul unui an de observaţie asupra grupului placebo a fost remarcată tendinţa de creştere a presiunii în artera pulmonară (gradientul transcuspidian s-a elevat de la 43,4 până la 48,4 mmHg). În acelaşi timp, presiunea în artera pulmonară la pacienţii medicaţi cu Losatran a rămas stabilă (TCG - 42,8 mmHg la început şi, respectiv, 43,6 mmHg - la finele studiului). Un efect mult mai pozitiv al Losartanului asupra hemodinamicii s-a fixat la pacienţii cu TCG > 40 mmHg (micşorarea cu 16% în grupul cu Losartan şi creşterea cu 4% - în grupul placebo).

Glicozidele cardiace şi diureticele. Eficacitatea glucozidelor cardiace la pacienţii cu cord pulmonar cronic a fost demonstrată numai în prezenţa unor patologii asociate ale ventriculului stâng, dar separat glicozidele cardiace pot fi foarte utile în prezenţa fibrilatiei atriale [4]. La pacienţii cu afecţiuni respiratorii cronice şi hipoxemii secundare medicaţia cu beta 2 - agonişti comportă un risc semnificativ de intoxicaţie digitalică. Scăderea volumului de lichid intravascular poate contribui la ameliorarea hemodinamicii pulmonare, a metabolismului gazos şi a simptomelor clinice la pacienţii cu cord pulmonar cronic. În acest scop este utilizată terapia cu diuretice. Aceste medicamente necesită a fi prescrise cu precauţie, începând cu doze mici, deoarece în prezenţa insuficienţei VD, debitul cardiac este mult mai dependent de suprasolicitarea ventriculară şi drept urmare reducerea excesivă a volumului de lichid intravascular poate duce la scăderea volumului de umplere a VD cu diminuarea

debitului cardiac şi creşterea excesivă a viscozităţii sanguine.

O metodă simplă de evaluare a volumului intravascular este determinarea concentraţiei ureei şi creatininei sanguine. Valorile stabile ale acestor indici denotă despre funcţia de perfuzie păstrată a rinichilor şi a altor organe. În schimb, înrăutăţirea acestor indici necesită scăderea dozelor de preparate diuretice. Un alt efect grav al tratamentului cu diuretice este alcaloza metabolică, care la pacienţii cu insuficienţă respiratorie poate provoca inhibarea activităţii centrului respirator şi înrăutăţirea parametrilor metabolismului gazos.

Flebotomia. O altă metodă eficientă de reducere a volumului intravascular şi ameliorare viscozităţii sangvine este flebotomia (emisia de sânge). Aceasta permite scăderea presiunii în artera pulmonară, creşte toleranţa bolnavilor faţă de efortul fizic, favorizează schimbul gazos şi redresează statutul neuropsihic al pacienţilor. Indicaţie de efectuare a flebotomiei este creşterea hematocritului > 65-70%, scopul procedurii fiind acela de a reduce acest parametru până la un nivel de < 50%.

Oxigenoterapia

Primele rezultate ale efectului benefic al oxigenoterapiei de lungă durată(OLD) asupra supravieţuirii pacienţilor suferind de cord pulmonar cronic s-au obţinut la începutul anilor ’70 ai sec. XX, când *A. Neff şi T. Petty* au făcut publice datele care atestă că scăderea presiunii arteriale pulmonare, a hematocritului şi a edemului la pacienţii cu BPOC rezultă cu diminuarea semnificativă a mortalităţii, comparativ cu grupele cercetate precedent. Mai târziu, aceste rezultate au fost confirmate prin 2 studii randomizate, controlate [6]. În prezent, motivele cele mai probabile pentru impactul favorabil al OLD asupra supravieţuirii pacienţilor cu afecţiuni respiratorii obstructive cronice sunt următoarele ipoteze (care nu se contrazic reciproc):

1. Oxigenoterapia sporeşte concentraţia de oxigen în sângele arterial, şi implicit aportul acestuia spre cord, creier şi alte organe vitale.

2. Oxigenoterapia micşorează vasoconstricţia pulmonară (reduce PMAP şi PVR), drept urmare are loc creşterea volumului de ejecţie şi a debitului cardiac, scade vasoconstricţia în vasele renale şi creşte excreţia renală de sodiu.

Drept argument în favoarea celei de a doua ipoteze se invocă capacitatea OLD de a provoca involuţia sau prevenirea progresării hipertensiunii pulmonare la pacienţii cu BPOC, care a fost de asemenea clar demonstrată în cadrul mai multor studii clinice. În studiul MRC, efectuat la pacienţii referiţi la grupul de control, a fost înregistrată creşterea PSAP în medie cu 2,8 mmHg în an, în timp ce la pacienţii care au primit oxigenoterapie PMAP nu a crescut.

Potrivit unui studiu prospectiv mic efectuat de către *E. Weitzenblum* [6], care au observat efectele fiziologice ale OLD la 24 de pacienţi cu BPOC curs de 12 - 120 luni, declinul anual al PMAP pe fondal de OLD ar fi constituit 1,3 ± 4,5mmHg.

Oxidul nitric. Oxidul nitric (NO) este unul dintre mediatorii cei mai importanţi ai mai multor procese fiziologice şi patofiziologice în majoritatea sistemelor din organism, cum ar fi: sistemul cardiovascular, respirator, nervos, imun, digestiv şi urogenital. NO reglementează tonusul, permeabilitatea şi structura vasculară, tonusul muşchilor netezi ai organelor interne, procesele inflamatorii şi de apărare imună. Donatorii de NO sunt utilizaţi în medicină de mai bine de un secol (*W. Murrell* a testat nitroglicerina pentru tratamentul anginei pectorale în a. 1879), şi numai în ultimii 15 ani a devenit clar care este rolul adevărat al NO.

În premieră NO s-a utilizat prin inhalare în terapia hipertensiunii pulmonare în anul 1991 de către *J. Pepke-Zaba* [7]. În prezent terapia inhalatorie cu NO este utilizată pe larg în tratamentul pacienţilor cu sindrom respirator acut, în multe alte stări, însoţite de hipertensiune pulmonară precum şi în maladiile, care duc la modificări ale metabolismului gazos (BPOC şi fibroza pulmonară interstiţială).

Scopul terapiei inhalatoare cu NO în BPOC este reducerea presiunii în vasele circuitului mic şi asigurarea unui metabolism gazos adecvat. Comparativ cu vasodilatatoarele sistemice, inhalarea de NO nu numai că produce un efect puternic de vasodilatare, ci exercită un efect selectiv asupra vaselor din circuitul mic, nu influenţează circulaţia sistemică şi nu induce hipotensiune arterială sistemică. Efectul hemodinamic favorabil al NO inhalat la pacienţii cu BPOC şi hipertensiune pulmonară a fost demonstrat într-un şir întreg de cercetări.

P. Germann [8] a remarcat scăderea PMAP şi a PVR cu 17% şi, respectiv, 26%; J. Moinard - cu 19% şi 29%. Într-unul din studiile autohtone acest efect a fost de 22% şi, respectiv, 32%.

De consemnat şi faptul că pe lângă efectele hemodinamice, NO se poate implica important în prevenirea şi remodelarea vaselor pulmonare şi ale VD. Cercetări *in vitro* au demonstrat capacitatea NO de a regla procesul de îngroşare a intimei arterei pulmonare, inclusiv proliferarea, migrarea şi apoptoza celulelor musculare netede, precum şi formarea matricei extracelulare. Recent s-au obţinut şi primele date referitor la tratamentul prelungit al pacienţilor cu BPOC şi hipertensiune pulmonară cu inhalaţii de NO în condiţii casnice. Într-un studiu clinic randomizat şi controlat

K. Vontbank et al. [9] au comparat curs de 3 luni eficacitatea combinării NO cu O2, şi a monoterapiei cu O2 la 40 de pacienţi cu BPOC de evoluţie severă. La pacienţii medicaţi cu NO şi O2 s-au atestat schimbări pozitive semnificative în parametrii hemodinamici: scăderea PMAP de la 27,6 ± 4,4 mmHg până la 20,6 ± 4,9 mmHg ($p<0,001$) şi creşterea debitului cardiac de la 5,6 ± 1,3 mmHg până la 6,1±1,0 mmHg ($p = 0,025$), în timp ce la pacienţii trataţi în monoterapie cu O_2, aceşti parametri nu s-au modificat.

Metode noi de tratament

La momentul actual pentru efectul de vasodilatare pulmonară se aplică 3 grupuri de preparate, aprobate şi recomandate de către American Colledge of Chest Physicians Practic Guidelines: **prostacicline (PGI2**) – Epoprostenol [5], cu administrare intravenoasă, Treprostinil (Remodulin) - administrare intravenoasă, Ilioprost - administrare intravenoasă, orală sau inhalatorie, Beraprost - administrare orală [10]; **antagonişti ai receptorilor endotelinei** - Bosentan (Trancleer), Sitaxsentan, Ambrisentan, administraţi peroral [11] şi **inhibitorii fosfodiesterazei** - Sildenafil, Tadalafil,Vardenafil, administraţi peroral [5]. Indicaţiile de administrare sunt similare substanţelor cu acţiune de blocare a canalelor de calciu.

Administrarea intravenoasă a **prostaciclinei** la pacienţii cu BPOC cu evoluţie severă şi hipertensiune pulmonară determină scăderea PVR, dar numai peste 24 de ore efectul acestui medicament se finisa definitiv. În plus, pe fond de terapie cu prostaciclină se produce scăderea PaO2 şi creşte fracţia de şuntare.

Selectarea unei alte căi de aport al analogilor de prostaciclină - calea inhalatorie - a păstrat impactul pozitiv al medicamentului asupra hemodinamicii pulmonare, concomitent fiind evitate efectele negative asupra metabolismului gazos şi hemodinamicii sistemice. *H. Olschewski et al.* [10] au constatat înalta eficacitate a analogului prostaciclinei ***Iloprost***, administrat prin inhalare la pacienţii cu hipertensiune pulmonară pe fondal de fibroză pulmonară idiopatică (IPF). Preparatul a dus la reducerea semnificativă a PVR şi nu a influenţat asupra PaO2 şi asupra presiunii arteriale sistemice.

Sildenafilul este un inhihibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, a cărui efect farmacologic se realizează prin creşterea concentraţiei intracelulare de guanozin monofosfat ciclic, iar ulterior acest nucleotid induce efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare. Prevenind degradarea GMF ciclice, acesta poate duce la scăderea PVR şi a presiunii arteriale pulmonare. Sildenafil a fost primul inhibitor selectiv al fosfodiesterazei (PDE) - GMPc tip 5, care şi-a dovedit eficacitatea la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară primară (idiopatice) şi în cazul hipertensiunii arteriale pulmonare, cauzate de maladii ale ţesutului conjunctiv. Doza recomandată de Sildenafil este de 20 mg în 3 prize pe zi [5]. După eficacitatea sa clinică este comparabil cu antagonistul receptorilor endotelinei Bosentan, dar primul nu provoacă leziuni hepatice. Astfel, Sildenafil poate fi considerat ca mai benefic şi mai puţin periculos, comparativ cu antagoniştii receptorilor endotelinei, pentru tratamentul de lungă durată al pacienţilor cu hipertensiune arterială pulmonară de clasa funcţională II-III.

Eficacitatea Sildenafilului în doză de 50 mg este comparabilă cu cea a OA - după influenţa asupra PMAP şi PVR la pacienţii cu ULF şi hipertensiune pulmonară, dar spre deosibire de toate celelalte preparate medicamentoase cunoscute, Sildenafilul produce creşterea PaO2. În studiul, efectuat de către *S. Alp,* tratamentul cu Sildenafil (50 mg, în 2 prize diurne), urmat curs de 3 luni de pacienţii cu BPOC a reuşit reducerea PMAP de la 30,2 ± 5,5 mmHg până la 24,6 ± 4,2 mmHg ($p<0,01$) şi a PVR de la 401±108 din/sec/c^5 până la 264 ± 52 din/sec/c^5($p<0,05$). În paralel a crescut semnificativ distanţa parcursă în testul de 6 min de mers plat de la 351 ± 49 m până la 433 ± 52 m ($p < 0,05$).

În studiul dublu-orb, placebo-controlat, efectuat în anul 2007 (*Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension-1 Study*), care a inclus 278 pacienţi cu HPA, trataţi cu Sildenafil curs de 12 săptămâni s-a dovedit eficacitatea preparatului asupra clasei funcţionale a hipertensiunii pulmonare, toleranţei la efort fizic (6-min walk test) şi a stării clinice a pacienţilor - comparaţie trasată cu lotul tratat cu placebo [5].

Iniţial Sildenafilul a fost creat pentru tratarea anginei pectorale, apoi preparatul s-a dovedit efectiv în disfuncţia erectilă, atingând o înaltă aprobare în marketing, pentru ca într-un final să fie demonstrată eficacitatea preparatului ca vasodilatator pulmonar în HP avansată [12]. După eficacitatea sa clinică Sildenafilul este comparabil cu bosentanul, doar că primul nu provoacă leziuni hepatice [12].

Bosetan este un antagonist al receptorilor endotelinei-1, care blochează receptorii endotelinei de tip A (ET-A) şi de tip B (ET-B) [11]. Activarea receptorilor ET-A şi a ET-B a celulelor musculare netede poate provoca vasoconstricţie şi un efect mitogen. Luând în considerare creşterea semnificativă a nivelului de endotelina-1 în sânge la pacienţii cu BPOC, sunt mai multe premize teoretice pentru utilizarea în cazul acestora a antagoniştilor receptorilor de endotelină. Într-un studiu randomizat controlat, efectuat recent de către *D. Stolz* [11], s-a comparat eficacitatea bosentanului şi placebo la 30 de pacienţi cu BPOC (FEV1=

36%) cu hipertensiune pulmonară uşoară (PAPS - 33 mmHg), tratamentul fiind administrat timp de 12 săptămâni.

Spre finele studiului nu s-au remarcat deosebiri între grupe pentru aşa indicatori ca: dispneea, toleranţa de efort fizic, PMAP, funcţia pulmonară şi distribuţia regională a perfuziei în plămâni, dar pe fondalul curei cu Bosentan s-a relevat o scădere semnificativă a PaO2 (p = 0,018). Rezultatele negative, obţinute în acest studiu, pot fi explicate prin selectarea neadecvată a pacienţilor pentru efectuarea tratamentului adresat hipertensiunii pulmonare. Într-un alt studiu eficacitatea Bosentanului a fost studiată curs de 1 an la 17 pacienţi cu BPOC şi hipertensiune pulmonară ,,disproporţională" şi severă (PMAP > 35 mmHg), cu parametri funcţionali pulmonari relativ păstraţi (FEV1 > 40% în medie cu 59%). Tratamentul cu Bosentan a dus la scăderea PMAP de la 54 la 49 mmHg şi la creşterea indexului cardiac de la 2,8 la 3,1 l/min/m²; a sporit cu 48 m şi distanţa în testul 6 - MWT şi s-a diminuat dispneea, evaluată pe scala MRS cu până la 1,1 puncte. Înrăutăţirea oxigenării s-a înregistrat doar la 3 pacienţi, care au necesitat cure suplimentare cu oxigen. Conchidem, că selecţia prudentă a pacienţilor cu BPOC şi hipertensiune pulmonară avansată este esenţială pentru folosirea rezultativă a antagoniştilor receptorilor endotelinei-1.

Bibliografie

1. Weitzenblum E., Demedts M., *Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur. Respir.Mon., 1998; 7: 180 - 188.

2. Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J., *Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study*. Thorax, 2003; 58:629 - 631.

3. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G.et al., *Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory Research, 2005; 6:88.

4. Humbert M., Simonneau G., *Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time!* Am.J. Respir.Crit..Care. Med., 2010; 181: 202 - 203.

5. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al., *Comparative analiysis of clinical trials and evidence - based medicine treatment algorithm.* Cardiol., 2004; 43: 81 – 88S.

6. Weitzenblum E., Oswald M., Apprill M. et al., *Evoluation of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during long-term oxygen therapy.* Respiration, 1991; 58: 126 - 131.

7. Pepke - Zaba J., Higgenbottam T.W., Dinnh - Xuan A.T. et al., *Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension.* Lancet, 1991; 338: 1173 - 1174.

8. Germann P., Ziesche R., Leitner C. et al., *Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary funcţion in patients with severe COPD*. Chest, 1998; 114: 29 - 35.

9. Vonbank K., Ziesche R., Higenbottam T.W. et al., *Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary hemodynamics of the ambulatory long- term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD*. Thorax, 2003; 58: 289 - 293.

10. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. et al., *Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999; 160: 600 - 607.

11. Stolz D., Rasch *H.,* Linka A. et al*., A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD*. Eur Respir J., 2008; 32: 619 - 628.

12. 121. Weitzenblum E. *Chronic cor pulmonale*., Heart, 2003; 89: 225 - 230.

STRATEGIILE TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZII NON FIBROZĂ CHISTICĂ

Victor Botnaru[1] – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Oxana Munteanu[1] – dr. în șt. med., conf. univ., Doina Rusu[1,2] – dr. în șt. med., conf. univ.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemițanu",
[2] IMSP „Chiril Draganiuc"

Rezumat

Antibioticele joacă un rol important în managementul pacienților cu bronșiectazii prin întreruperea cercului vicios al infecției, inflamației și lezinilor la nivelul căilor aeriene. Tratamentul antibacterian la pacienții cu bronșiectazii este divizat în tratamentul exacerbărilor, tratamentul cronic supresiv și tratamentul de eradicare.

Cuvinte-cheie: bronșiectazii, antibiotice, *Pseudomonas aeruginosa*

Summary. Antibiotic treatment strategies in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Antibiotics play a crucial role in the management of patients with bronchiectasis by disrupting the vicious circle of infection, inflammation and airway damage. Antibiotic use in patients with bronchiectasis can be divided into exacerbation treatment, chronic suppressive treatment and eradication treatment.

Key words: bronchiectasis, antibiotics*, Pseudomonas aeruginosa*

Резюме. Стратегии антибактериальной терапии у взрослых пациентов с бронхоэктазами

Антибиотики играют важную роль в лечении пациентов с бронхоэктазами, нарушая порочный круг инфекции, воспаления и повреждения дыхательных путей. Применение антибиотиков у пациентов с бронхоэктазами можно разделить на лечение обострения, хроническое подавляющее лечение и эрадикационную терапию.

Ключевые слова: бронхоэктазы, антибиотики, синегнойная палочка

Secolul XXI ar putea fi descris ca şi un veac al bolilor infecţioase, fapt determinat nu doar de apariţia unui număr mare de infecţii noi, aşa ca SARS, pandemia gripei AH1N1, febra dengue, dar şi de recunoaşterea şi înţelegerea rolului infecţiilor în patogenia bolilor cronice.

Bronşiectaziile (BR) se definesc anatomic ca şi dilataţii anormale şi ireversibile ale bronhiilor, având ca şi substrat morfologic modificări la nivelul componentelor musculare şi elastice ale pereţilor bronşici, ceea ce predispune la infecţii pulmonare recurente cu o diversitate mare de germeni. Episoadele infecţioase repetate sunt asociate cu o colonizare cronică a tractului respirator cu anumite microorganisme patogene şi au un rol important în declinul funcţiei pulmonare şi în menţinerea sindromului inflamator cronic la nivelul căilor aeriene [1, 17, 20].

În funcţie de germenele identificat în sputa pacientului, s-au evidenţiat semne particulare şi răspunsuri individualizate la terapie. Spre exemplu, infecţia cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* se asociază cu o agravare a funcţiei pulmonare şi o evoluţie severă şi nefavorabilă a bolii. Acest patogen este asociat cu o producţie crescută de spută, obstrucţie bronşică importantă, episoade severe de infecţii şi o scădere semnificativă a calităţii vieţii. Eradicarea colonizării cu *Ps. Aeruginosa* necesită eforturi sporite medic/pacient şi deseori eşuează la pacienţii cu bronşiectazii extinse [5, 11, 12].

Descrise mai multe studii ce au folosit sputocultura ca un instrument de diagnostic pentru monitorizarea infecţiei bronşice în timpul exacerbărilor [5, 7], dar foarte puţine au evaluat modelul de colonizare bronşică la pacienţii cu bronşiectazii în perioada remisiunilor (clinic stabili). Tractul respirator inferior la subiecţii sănătoşi nefumători este steril, iar la pacienţii cu bronşiectazii şi boli pulmonare obstructive cronice, este adesea colonizat de microorganisme potenţial patogene, cu un potenţial risc pentru infecţii pulmonare, însoţite de secreţia de mediatori ai inflamaţiei şi producerea de leziuni tisulare progresive şi obstrucţie a căilor respiratorii.

Fenomenul colonizării cronice, reacţia inflamatorie secundară şi leziunea pulmonară progresivă formează un „cerc vicios” şi este motivul pentru care este necesară o evaluare adecvată a colonizării căilor aeriene distale. Pentru a rupe acest „cerc vicios” este necesară identificarea bacteriilor colonizatoare şi administrarea antibioticoterapiei adecvate [1, 17].

Studiile de specialitate abundă în analiza terapiilor cu antibiotice la pacienţii ce prezintă colonizare bacteriană, conturând rolul curativ sau chiar profilactic al acestora pentru optimizarea răspunsului la tratament, reducerea exacerbărilor, reducerea duratei spitalizărilor şi îmbunătăţirea calităţii vieţii bolnavului [5, 15, 20].

Principalul tratament al bronşiectaziilor suprainfectate microbian este cel antibiotic, urmat de tratamentul antiinflamator şi de cel adjuvant. Tratamentul antibacterian la pacienţii cu bronşiectazii poate fi divizat în tratamentul exacerbărilor, tratamentul cronic supresiv şi tratamentul de eradicare [17].

Tratamentul antibacterian al exacerbărilor în bronşiectazii

Pacienţii cu bronşiectazii pot prezenta bronhoree importantă chiar şi în perioadele de stabilitate clinică, astfel că monitorizarea permanentă a simptomatologiei ar permite identificarea corectă a exacerbărilor.

Exacerbările acute sunt caracterizate de intensificarea tusei, creşterea viscozităţii, purulenţei şi volumului de spută. Pacienţii mai pot prezenta opresiune toracică, wheezing şi dispnee. Manifestări mai rare ar putea fi hemoptiziile mici, disconfortul toracic şi febra. Simptomele de obicei progresează în câteva zile, dar pacienţii pot prezenta un declin mai insidios în câteva săptămâni sau luni. Nu sunt trialuri randomizate placebo-controlate ce ar fi evaluat efectul tratamentului antibacterian în perioada exacerbărilor. Este cunoscut faptul că antibioticele reduc nivelul seric al proteinei C reactive, volumul şi purulenţa sputei, încărcătura bacteriană şi ameliorează simptomatologia [5, 9, 14].

Tratamentul iniţial implică de obicei un curs de antibiotice orale, cu excepţia cazurilor severe când

pacientul necesită tratament intravenos. Doza optimă şi durata tratamentului antibacterian în perioada exacerbărilor, la moment încă nu sunt clar definite, dar se optează pentru doze mai mari şi durată nu mai puţin de 14 zile [17, 20]. Experienţa clinică demonstrează obţinerea unor rezultate mai bune utilizând *regimuri tip doze mari/durată lungă*, ceea ce reflectă probabil dificultatea de a obţine concentraţii de antibiotice adecvate în lumenul bronhiilor dilatate, mai ales în contextul unei infecţii cronice, unde bacteriile sunt adesea rezistente şi protejate de biofilme [11, 12, 13, 20]. Sputocultura se va colecta până la începerea tratamentului antibacterian empiric, iar rezultatele ar putea fi utile în modificarea tratamentului în cazul lipsei efectului la tratamentul administrat [17].

Remarcăm caracterul heterogen al datelor publicate în literatura de specialitate referitor la clasa antibioticelor, calea şi perioada de administrare precum şi variabilitatea germenilor la pacienţii studiaţi [9, 10, 16]. Ca şi principii importante de management evidenţiate de mai multe studii am putea remarca [17, 19]:

– dozele mai mari de antibiotic sunt preferabile pentru un efect mai bun comparativ cu dozele mai mici ale aceluiaşi antibiotic;

– în cazul colonizării cronice tratamentul antibacterian va fi ghidat de sputocultura precedentă, în lipsa ei se va da prioritate unui antibiotic de spectru larg, dar se va ţine cont de epidemiologia locală;

– la pacienţii colonizaţi cu *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus* (meticilinsensibil) şi *Streptococcus pneumoniae* este recomandată monoterapia antibacteriană;

– în prezenţa mai multor agenţi patogeni, recomandabilă selectarea unui antibiotic cu o sensibilitate bună pentru toţi agenţii patogeni identificaţi, dacă nu este posibil din cauza *pattern*-urilor de rezistenţă sunt indicate combinaţii de antibiotice;

– curele scurte de antibiotic administrat per os în perioada exacerbărilor reduce inflamaţia la nivelul căilor aeriene până la nivelul preexacerbare, dar o inflamaţie cronică de o intensitate mai mică va persista;

– sensibilitatea obţinută la sputocultură nu întotdeauna prezice răspunsul clinic la tratamentul antibacterian;

– ameliorarea clinică nu întotdeauna asociază şi o ameliorare funcţională la spirometrie.

Terapia antibacteriană orală a exacerbărilor acute va fi ghidată (unde posibil) de rezultatele anterioare ale sputoculturii *(tabelul 1)*, ţinând cont de posibilele complicaţii aşa ca infecţia cu *Clostridium difficile* [17, 19].

Pacienţii cu exacerbări severe sau la care nu s-a reuşit ameliorarea prin terapie orală vor administra antibioticele intravenos *(tabelul 2)*. În cazul practicării terapiei antimicrobiene parenterale în ambulator este recomandabilă administrarea primei doze în condiţii de staţionar pentru asigurarea unei intervenţii în cazul dezvoltării reacţiilor adverse. Tratamentul empiric va include cefuroximul sau ceftriaxona, cu excepţia cazurilor când se presupune infectarea cu *Ps. aeruginosa.* Deoarece eficacitatea antibioticelor *beta*-lactamice este dependentă de perioada de timp peste concentraţia inhibitorie medie, este recomandabilă administrarea în trei prize *versus* una, asigurând menţinerea unei concentraţii adecvate de antibiotic intraluminal [17, 19].

Tratamentul antibacterian prin nebulizare în exacerbările bronşiectaziilor

Administrarea medicamentelor prin nebulizare asigură concentraţii mari de antibiotice la nivelul căilor respiratorii şi reduce riscul reacţiilor adverse gastro-intestinale. Dar există riscul unor evenimente de bronhospasm, iar efectul medicamentului ar putea fi micşorat de cantitatea sporită de spută şi obturarea căilor aeriene [17]. Sunt necesare studii randomizate pentru clarificarea mai multor aspecte privind eficacitatea tratamentului antibacterian combinat sistemic şi prin nebulizare.

Profilaxia antibacteriană la pacienţii adulţi cu bronşiectazii

Antibioticele pe termen lung sunt frecvent utilizate în practica clinică la pacienţii cu BR în scopul ameliorării simptomatolgiei, micşorării numărului de exacerbări, optimizarea calităţii vieţii. Cel mai probabil mecanism prin care se reuşeşte atingerea acestor obiective este reducerea încărcăturii bacteriene şi a inflamaţiei căilor aeriene. Antibiotice utilizate pe termen lung, de obicei, sunt administrate *per os* sau prin nebulizare [20].

Profilaxia cu antibiotice orale datează încă din anii 1950, fiind publicate mai multe studii cu administrarea pe parcursul unui an a penicilinei, oxitetraciclinei, amoxicilinei. Amelorarea clinică (documentată prin reducerea volumului de spută, micşorarea tusei, reducerea dispneei, hemoptiziei şi a dizabilităţilor) a fost constată pentru fiecare dintre aceste antibacteriene, cu evidenţierea şi a unor reacţii adverse posibile (intoleranţă, simptome gastrointestinale, mai rar cazuri de diaree determinată de *Cl. difficile*).

Global, tratamentul cronic cu antibiotice nu este actualmente recomandat, cu excepţia terapiei cu macrolide (datorită efectului antiinflamator demonstrat pentru acest grup), în special, la pacienţii cu exacerbări frecvente. A fost demonstrată eficacitatea azitromicinei în doză de 250 mg/zi 3 zile pe săptămână la pacienţii cu bronşiectazii [6].

Tabelul 1

Regimurile terapiei antibacteriene orale la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibroză chistică în perioada exacerbărilor acute

Microorganism	Tratament de elecție	Tratament de alternativă
Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin 500–1000 mg * 3 ori/zi	Clarithromycin 500 mg 2 ori/zi Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Moxifloxacin 400 mg 1 dată/zi Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi
Haemophilus influenzae	Amoxicillin 500–1000 mg * 3 ori/zi	Doxycycline 100 mg 2 ori/zi. Co-amoxiclav 625 mg 2 ori/zi Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi
Moraxella catarrhalis	Co-amoxiclav 625 mg 3 ori/zi	Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi Clarithromycin 500 mg 2 ori/zi
Staphylococcus aureus	Flucloxacillin 500–1000 mg * 4 ori/zi	Clarithromycin 500 mg 2 ori/zi Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Co-amoxiclav 625 mg 3 ori/zi Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi Moxifloxacin 1 dată/zi
Staphylococcus aureus (MRSA)	Rifampicin 400–600 mg # 1 dată/zi și fucidin 500 mg 3 ori/zi	Trimethoprim 200 mg 2 ori/zi Doxycycline 100 mg 2 ori/zi Linezolid 600 mg 2 ori/zi
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi	
Coliforms (ex: Klebsiella, enterobacter)	Ciprofloxacin 750 mg 2 ori/zi	Co-amoxiclav 625 mg 3 ori/zi
Stenotrophomonas maltophilia	Cotrimoxazole 960 mg 2 ori/zi	Minocycline 100 mg 2 ori/zi
* - doza ajustată funcție de severitate # - doza ajustată funcție de masa corpului		

Tabelul 2

Regimurile tratamentului antibacterian intravenos la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibroză chistică în perioada exacerbărilor acute

Microorganism	Tratament de elecție	Tratament de alternativă
Streptococcus pneumoniae	Benzylpenicillin 1.2 g 4 ori/zi	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi sau Ceftriaxone 2 g 1 dată/zi
Haemophilus influenzae	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi or ceftriaxone 2 g 1 dată/zi	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi
Moraxella catarrhalis	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi or ceftriaxone 2 g 1 dată/zi	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi*
MRSA	Vancomycin» Teicoplanin» Linezolid 600 mg 2 ori/zi	Tigecycline 50 mg 2 ori/zi Fosfomycin 5 g 3 ori/zi
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidime 2 g 4 ori/zi *	Aztreonam 2 g 3 ori/zi* Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi* Meropenem 1 g3 ori/zi *
Coliforms	Cefuroxime 1.5 g 3 ori/zi or ceftriaxone 2 g 1 dată/zi	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi
Stenotrophomonas maltophilia	Cotrimoxazole 1.44 g 2 ori/zi	Tigecycline 50 mg 2 ori/zi
Achromobacter xylosoxidans	Piperacillin cu tazobactam 4.5 g 3 ori/zi	Meropenem 1 g 3 ori/zi
* terapie dublă cu gentamicină sau tobramicină ar putea fi necesar		

Tratamentul de eradicare bacteriană la pacienţii cu bronşiectazii

Nu există suficiente studii cu evaluarea comparativă a mai multor regimuri terapeutice de eradicare la pacienţii cu BR colonizaţi de diferite tipuri de bacterii. Cu toate acestea, în practica clinică, la identificarea coloniilor de *Ps. aeruginos*a datorită impactului important al acestora asupra frecvenţei exacerbărilor şi asupra ratei de supravieţuire, sunt prescrise diferite regimuri de eradicare mai mult inspirate din practica pacienţilor cu fibroză chistică [17].

Monoterapia antibacteriană este indicată la pacienţii colonizaţi cu *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus* (meticilinsensibil) şi *Streptococcus pneumoniae*. Dacă există mai mult de un agent patogen, se va selecta un antibiotic care va acoperi toţi agenţii patogeni. Imposibilitatea monoterapiei din cauza *pattern*-urilor de rezistenţă dictează necesitatea aplicării schemelor combinate de antibiotice. La identificarea în spută a bacteriei *Pseudomonas aeruginosa* sensibil la ciprofloxacină este recomandat tratamentul de prima linie cu ciprofloxacină *per os (tabelul 1)*. Lipsa răspunsului la terapia orală cu ciprofloxacină va fi urmată de administrarea monoterapiei cu un antibiotic antipseudomonas intravenos [19].

Terapia antibacteriană combinată se va recomanda la pacienţii cu tulpini *Pseudomonas aeruginosa* rezistente la unul sau mai multe antibiotice antipseudomonas (inclusiv ciprofloxacina) sau dacă există probabilitatea înaltă a necesităţii mai multor cure de antibiotice ulterior (în scopul reducerii dezvoltării rezistenţei la antibacteriene).

Stafilococul auriu meticilin rezistent (MRSA) trebuie tratat cu două antibiotice orale sau un singur agent intravenos (vezi *tabelul 1*).

Aminoglicozide intravenoase trebuie utilizate numai cu sisteme de dozare şi de monitorizare adecvate, coordonate cu rezistenţa microbiană locală.

Tratmentul antibacterian la pacienţii infectaţi sau colonizaţi cu *Pseudomonas aeruginosa*

Tratamentul empiric la pacienţii suspecţi pentru infecţia prin *Ps. aeruginosa* ar putea include *beta*-lactamice aşa ca ceftazidim, monoterapia fiind suficientă în cazurile cu germeni complet sensibili, dar unii clinicieni pledează pentru terapia combinată cu aminoglicozide prin prisma micşorării riscurilor de dezvoltare a rezistenţei determinate de necesitatea curelor repetate de antibiotice, precum şi valorificarea efectelor sinergice dintre aminoglicozide şi antibioticele *beta*-lactamice [1, 2, 17, 19]. Unele studii au demonstrat superioritatea antibioticoterapiei combinate duale pentru infecţia cronică cu *Pseudomonas* în cazul absenţei comorbidităţilor importante (aşa ca insuficienţa renală). Alegerea aminoglicozidului rămâne un subiect pentru discuţii, ultimele studii la pacienţii cu fibroză chistică sugerează un risc mai mare pentru apariţia insuficienţei renale, ototoxicităţii şi leziunilor vestibulare la administrarea gentamicinei *versus* tobramicină [3].

Este discutabil rolul testării sensibilităţii la antibiotice la pacienţii cu bronşiectazii şi infecţie cronică cu *Ps. aeruginosa* din cauza hipermutaţiei şi corelaţiei slabe dintre rezultatele testelor de sensibilitate la antibiotice in vitro şi a rezultatelor clinice [11, 17]. Foweraker şi coatorii au studiat probele de spută de la pacienti cu FC şi au constatat o medie de patru morfotipuri *P. aeruginosa* per probă de spută şi trei profiluri de sensibilitate la antibiotice distincte pentru fiecare morfotip [11, 18]. 48 colonii cu diferite profiluri de sensibilitate la antibiotice au fost cultivate dintr-o probă de spută şi s-a observat că profilurile de sensibilitate ale unui singur morfotip de *Ps. aeruginosa* a demonstrat o corelaţie slabă cu cele din culturile reunite (culturile comasate niveluri de rezistenţă la antibiotice subestimate). Foweraker şi coautorii [18] de asemenea, au arătat lipsa corelaţiei dintre rezultatele pentru sensibilitate la un eşantion de spută testat analizat de opt cercetători, în cadrul unui laborator precum şi în comparaţie cu cercetătorii altor şapte laboratoare. Aceste date sunt susţinute de descoperirile lui Smith şi coautorii [12], care nu au demonstrat nici o corelaţie între susceptibilitatea *Ps. aeruginosa* la ceftazidim sau tobramicină şi răspunsul clinic la aceste antibiotice la 77 pacienţi cu FC şi infecţie cronică.

În practica clinică cel mai des se utilizează combinaţia unui *beta*-lactam cu tobramicină.

Optiunile tratamentului antibacterian la pacienţii cu bronşiectazii mai probabil se vor modifica în următoarele decenii, datorate apariţiei formulelor noi pentru nebulizatoare (combinaţii ale amicacinei, aztreonamului, colistinei şi fosfomicinei cu tobramicină) şi perfecţionării metodele de administrare (de exemplu, administrarea continuă a infuziilor cu *beta*-lactame a demonstrat un efect net superior administrării intermitente, mai ales în contextul leziunilor pulmonare severe şi formării de biofilme) [17].

Concluzie

Ajustarea corectă a tratamentului antibacterian (doză, durată, sensibilitate, mod de administare) individualizat şi adaptat la pacient este desemnată *să optimizeze performanţa fizică, socială şi autonomia pacienţilor* cu bronşiectazii non-fibroză chistică.

Bibliografie

1. Cole P.J.. *Inflammation: a two-edge sword – the model of bronchiectasis.* Eur J Respir Dis., 1986; 69: 6–15.

2. Cheng K., Smyth R.L., Govan J.R., et al. *Spread*

of a b-lactam-resistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis clinic. Lancet, 1996; 348: 639–642.

3. Elphick H.E., Tan A. *Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2005; 2:CD002007.

4. Smyth A., Lewis S., Bertenshaw C., et al. *Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis inthe UK.* Thorax, 2008; 63: 532–535.

5. Courtney J.M., Kelly M.G., Watt A., et al. *Quality of life and inflammation in exacerbations of bronchiectasis.* Chron Respir Dis., 2008; 5: 161–168.

6. Anwar G.A., Bourke S.C., Afolabi G., et al. *Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis.* Respir Med., 2008;102:1494-96.

7. Bilton D., Henig N., Morrissey B., et al. A*ddition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis.* Chest, 2006; 130: 1503–1510.

8. Hill S.L., Morrison H.M., Burnett D., et al. *Short term response of patients with bronchiectasis to treatment with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation.* Thorax 1986; 41: 559–565.

9. Murray M.P., Turnball K., MacQuarrie, et al. *Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults.* Eur Respir J., 2009; 33: 312–318.

10. Hill S.L., Stockley R.A. *Effect of short and long term antibiotic response on lung function in bronchiectasis.* Thorax, 1986; 41: 798–800.

11. Gillham M.I., Sundaram S., Laughton C.R., et al. *Variable antibiotic susceptibility in populations of Pseudomonas aeruginosa infecting patients with bronchiectasis.* J Antimicrob Chemother, 2009; 63: 728–732.

12. Smith A.L., Fiel S., Mayer-Hamblett N., et al. *Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration. Lack of association in cystic fibrosis.* Chest, 2003; 123: 1495–1502.

13. Dowling H.F., Mellody M., Lepper M.H., et al. *Bacteriologic studies of the sputum in patients with chronic bronchitis and bronchiectasis. Results of continuous therapy with tetracycline, penicillin, or an oleandromycin-penicillin mixture.* Am Rev Respir Dis., 1960; 81: 329–339.

14. Tsang K.W.T., Chan W.M., Ho P.L., et al. *A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis.* Eur Respir J., 1999; 14: 1206–1209.

15. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J., et al. *Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis.* Eur Respir J., 1997; 10: 1754–1760.

16. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluna J.J., Perpina-Tordera M, et al. *Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Chest, 2007; 132: 1565–1572.

17. Floto R.A., Haworth C.S. *Bronchiectasis*. Eur Respir Mon, 2011; 52: 261p.

18. Smith A.L., Fiel S., Mayer-Hamblett N., et al. *Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration. Lack of association in cystic fibrosis.* Chest 2003; 123: 1495–1502.

19. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., et al. *British Thoracic Society guidelines for non-CF bronchiectasis.* Thorax, 2010; **65:** i1–58.

20. Chalmers J.D., Smith M.P., et al. *Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis.* Am J resp Crit Care Med., 2012; 186:657-665.

PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI SEROTONINEI ÎN BOLILE CRONICE HEPATICE

Inna Vengher[2] – dr. în șt. med., conf. cercet., Vlada-Tatiana Dumbrava[1] – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Om Emerit, Iulianna Lupașco[2], – dr. în șt. med., conf. cercet., Gheorghe Harea[2], Elena Chirvas[2], Svetlana Țurcan[2] – dr. hab. în șt. med., conf. cercet., Natalia Taran[2] – dr. în șt. med., Tatiana Ghelimici[2], Anatol Gribinciuc[2],
[1]Laboratorul Gastroenterologie, [2]Disciplina Gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Acest articol este un referat care examinează rolul ficatului în metabolismul serotoninei, sinteza din precursorul său triptofan, participarea enzimelor hepatice la conversia serotoninei până la produsul final acidul 5-oxiindolacetic. Serotonina este o amină biologică și neurotransmițător implicat în multiple funcții ale organismului (funcțiile digestive, hemostază, inflamație, regenerarea țesuturilor, sistemul nervos central). Existența neuronilor serotoninergici explică rolul serotoninei la reglarea statutului emoțional. Sistemul imun, care are rol patogenetic în dezvoltarea hepatitelor virale, este

implicat şi în reglarea metabolismului serotoninei. În lucrare sunt reflectate interacţiunile psihosomatice ale depresiei în hepatitele cronice virale, care includ mecanismele biologice de tulburări ale metabolismului serotoninei.

Cuvinte-cheie: serotonin, triptofan, acid 5-hidroxiindolacetic, hepatite cronice, depresie

Summary. Peculiarities of serotonin metabolism in chronic liver diseases

This article is a review that examines the role of the liver in the metabolism of serotonin, its synthesis from the precursor tryptophan, and the participation of the hepatic enzyme systems in the conversion to the end product of serotonin 5-oxyindolacetic acid. Serotonin is a biologic ammine and neurotransmitter with multiple effects on the organism (digestive functions, hemostasis, inflammation, tissue regeneration, central nervous system). The existence of serotonergic neurons, which performs serotonin neurotransmission, explains involvement of this substance in the regulation of emotional status. The immune system, which is also a pathogenetic factor in the development of viral hepatitis, plays an important role in the regulation of serotonin metabolism. The article also reveals the psychosomatic relationship of depression in chronic viral hepatitis involving biological mechanisms of metabolic disturbances of serotonin.

Key words: serotonin, tryptophan, 5-hydroxiindolacetic acid, chronic hepatitis, depression

Резюме. Особенности обмена серотонина при хронических заболеваниях печени

В данной статье, представляющей литературный обзор, рассматривается роль печени в обмене серотонина, его синтез из предшественника триптофана, а также участие печеночных ферментных систем в превращении серотонина до конечного продукта 5-оксииндолуксусной кислоты. Серотонин является биологическим амином и нейротрансмиттером, который обладает множеством функций на уровне различных систем организма (ЖКТ, гемостаз, воспаление, регенерация тканей, ЦНС). Существование серотонинэргических нейронов, в которых серотонин выполняет передачу нервного импульса, объясняет вовлеченность данного вещества в регуляции эмоционального статуса человека. В регуляции обмена серотонина важную роль играет состояние иммунной системы, которая, также является патогенетическим звеном в развитии вирусных гепатитов. Раскрываются психосоматические взаимосвязи развития депрессии при хронических вирусных гепатитах с участием биологических механизмов нарушений обмена серотонина.

Ключевые слова. серотонин, триптофан, 5-оксииндолуксусная кислота, хронический гепатит, депрессия

Date generale despre serotonină

Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HTP) este cunoscută ca neurotransmiţător monoaminic, responsabil de emoţii, apetit, reglarea somnului, unele funcţii cognitive ca memoria şi capacitatea de învăţare. Aproximativ 90% din serotonina corporală totală este localizată în celulele enterocromafine ale tractului gastrointestinal şi participă la reglarea motilităţii digestive. De asemenea, 5-HT prezentă în trombocite serveşte ca vasoconstrictor şi ajută la realizarea hemostazei primare. Serotonina este recunoscută ca factor de creştere pentru unele tipuri de celule, poate fi implicată în regenerarea plăgilor [1,2].

Descoperirea serotoninei cunoaşte un istoric de un secol şi jumătate, de când fiziologul german Carl Friedrich Wilhelm Ludwig a observat existenţa în sânge a unei substanţe noi cu acţiune vasoconstrictoare. Mai târziu, în prima jumătate a secolului XX (1935) farmacologul italian Vittorio Erspamer extrage din mucoasa tractului gastrointestinal o substanţă, pe care a denumit-o „enteramină" datorită proprietăţilor ei de contractare a musculaturii netede [3]. Ulterior din nou se observă şi se studiază acţiunea vasoconstrictorie a acestei substanţe (1948), iar descifrarea structurii chimice şi sinteza chimică a serotoninei a fost realizată de Moris Rapport în 1951, care a confirmat că enteramina şi serotonina reprezintă una şi aceiaşi substanţă [4]. Progresul ştiinţei din anii următori permite identificarea serotoninei în creier şi începe studierea receptorilor serotoninici şi a efectelor serotoninei asupra funcţiilor nervoase centrale. Astăzi se cunosc 14 tipuri de receptori serotoninici, responsabili de diverse funcţii ale acestui neuromediator [5].

Sursele şi sinteza serotoninei în organismul uman

Precursor al serotoninei este aminoacidul esenţial triptofan. Surse alimentare de triptofan sunt: lactatele (lapte, caşcaval), curmalele, prunele, smochinele, roşiile, soia, ciocolata. Consumul triptofanului purificat măreşte concentraţia serotoninei în creier, iar consumul alimentelor ce conţin triptofan nu are acest efect. Acest fenomen se explică prin selectivitatea sistemelor de transport a aminoacizilor prin bariera hematoencefalică şi concurenţa cu alţi aminoacizi [6,7].

Pe calea scurtă de metabolizare triptofanul este supus hidroxilării (enzima: triptofanhidrozilaza situată în neuronii serotoninergici, substanţa rezultantă: 5-hidroxitriptofan) şi ulterior decarboxilării (enzima: triptofandecarboxilaza, substanţa rezultantă: serotonina sau 5-hidroxitriptamina) [2].

Există şi calea kinureninică de metabolizare a triptofanului, care se produce în special în ficat cu ajutorul enzimei triptofanpirolaza. Metabolizarea triptofanului pe calea alternativă kinureninică nu are ca

produs final serotonina. Altă enzimă care participă la degradarea triptofanului până la N-formyl-kinurenină este indolamin -2,3-dioxigenaza. Activitatea ambelor enzime este reglată de hormonii glucocorticoizi şi de sistemul imun. Se consideră că citokinele (inclusiv interferonul) au acţiune activatorie asupra indoleamin 2,3-dioxigenazei, în rezultat, creşte nivelul kynureninelor şi scade concentraţia triptofanului [8,9].

Degradarea biochimică a serotoninei

În organismul omului şi animalelor serotonina se află, în special, în stare cuplată, deoarece serotonina liberă este supusă dezaminării de către monoaminooxidază (MAO), iar produsul final – acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HOIA) se elimină pe cale urinară [1,2].

Există 2 tipuri de monoaminooxidază: MAO-A şi MAO-B, localizate pe membrana mitocondriilor diferitor ţesuturi. MAO-A oxidează noradrenalina şi serotonina şi este abundentă în creier şi în ficat; MAO-B, caracteristică pentru neuronii serotoninergici deasemenea are sediul principal în ficat, dar se găseşte şi în pulmoni şi în intestin [10].

Degradarea serotoninei până la 5-hidroxiindolaldehidă se realizează cu ajutorul enzimei MAO (monoaminooxidaza). Această reacţie poate fi reversibilă sub acţiunea alcooldehidrogenazei (transformă 5-hidroxiindolaldehida în 5-hidroxitriptofol). Reacţia ireversibilă este cea care transformă 5-hidroxiindolaldehida în acid 5-hidroxiindolacetic (enzima: acetaldehid-dehidrogenaza) [1,2].

Pe lângă dezaminarea oxidativă mai există şi alte căi de metabolizare a serotoninei, cum ar fi acetilarea şi eterificarea prin cuplare cu acidul glucuronic. A fost demonstrată şi transformarea serotoninei în melatonină [1,2].

Efectele biologice ale serotoninei

Efectele biologice ale serotoninei sunt foarte variate şi cuprind un spectru larg de acţiuni asupra diverselor funcţii ale organismului: implicare în hemostaza primară prin vasoconstricţie (serotonina trombocitară) [11]; reglarea funcţiilor motorii şi secretorii ale tractului gastrointestinal (celulele enterocromafine) [12]; serotonina este mediator al inflamaţiei [13, 14]; participă la reglarea tonusului uterului; serotonina posedă o varietate de efecte centrale (emoţii, nocicepţie, cogniţie, somn, apetit) datorită rolului de neuromediator a serotoninei. Împreună cu dopamina, serotonina este implicată în realizarea legăturilor hormonale între hipotalamus şi hipofiză. Stimularea căilor serotoninergice duce la creşterea secreţiei de prolactină şi altor hormoni ai hipofizei anterioare. Aceste efecte sunt opuse celor care se produc după stimularea căilor dopaminergice. Cele mai bine cunoscute sunt efectele serotoninei asupra statutului afectiv. A fost dovedit rolul patogenetic al insuficienţei sistemelor serotoninergice de transmitere nervoasă la persoanele cu depresie, stări obsesive, migrenă. Conţinutul metabolitului serotoninei 5-HOIA este scăzut în urina nictimerală la pacienţii care au comportament suicidal [15]. Hiperactivarea receptorilor serotoninergici se poate manifesta prin halucinaţii [16].

Ficatul şi serotonina

Ficatul, datorită funcţiilor sale complexe, este implicat în metabolismul glucidelor, proteinelor, lipidelor, dar şi a substanţelor biologic active cu rol de homeostază în organismul uman. Funcţionarea diverselor sisteme enzimatice la nivelul ficatului explică rolul acestui organ în reglarea metabolismului serotoninei.

După cum a fost menţionat anterior, enzimele care transformă triptofanul în serotonină pe calea clasică scurtă sunt localizate în neuronii serotoninergici ai SNC. Pe când calea kinureninică de degradare a triptofanului este dependentă de starea funcţională a ficatului şi de procesele imune [1, 2, 10]. Astfel, putem presupune, că în hepatitele cronice, în special în prezenţa procesului activ, este posibilă inducerea triptofanpirolazei hepatice şi indolamin-2,3-dioxigenazei, cu direcţionarea metabolismului triptofanului spre calea kinureninică, ceea ce se va solda cu scăderea producerii serotoninei (5-HT). Această ipoteză este reflectată într-un studiu asupra gravidelor cu depresie, la care creşterea kinureninelor în sânge corela cu activităţi ridicate de ALT [17]. Importanţa triptofanhidroxilazei (pirolazei) pentru apariţia depresiilor a fost confirmată prin studiile genetice de apreciere a genei ce codifică această enzimă limitantă a metabolismului serotoninei. A fost arătată asocierea genei cu tulburările afective în populaţia Franţei, Germaniei [18].

Un alt sistem enzimatic implicat în metabolismul serotoninei şi prezent în ficat este sistemul MAO. Ambele tipuri de MAO (tip A şi tip B) au fost găsite în ţesutul hepatic, iar activitatea acestora va determina gradul de degradare a serotoninei până la metabolitul final 5-HOIA [1, 2].

Se cunoaşte că hepatitele cronice, de obicei, au o evoluţie asimptomatică sau cu simptome uşoare şi nespecifice. A fost dovedită comorbiditatea frecventă a hepatitelor cronice virale cu depresia, este bine documentată prevalenţa mare a asteniei şi fatigabilităţii la aceşti pacienţi. În plus, a fost arătat că aceste simptome nu depind de activitatea procesului hepatic, dar corelează cu depresia. Apariţia depresiei în hepatitele cronice este un fenomen care continuă să fie studiat. Sunt argumente că afectarea statutului emoţional în hepatitele virale are o patogeneză complexă, psihosomatică, care implică atât factorii de natură psihogenă (nozogenie), dar şi factori de ordin biologic (răspunsul imun, metabolismul serotoninei).

Astfel, manifestările depresive de ordin psihosomatic la pacienţii cu hepatite cronice presupun participarea mecanismelor patofiziologice de afectare a metabolismului serotoninei, inclusiv cu implicarea disfuncţiei sistemului de enzime MAO, localizate preponderent în ficat, astfel explicându-se rolul acestui organ la catabolismul serotoninei [19].

Prezenţa bolii hepatice duce la tulburarea metabolismului serotoninei (dereglarea sintezei ei din triptofan, a proceselor de inactivare a ei de către MAO, captarea ei presinaptică etc.). Dar totodată se cunoaşte şi rolul serotoninei în apariţia depresiilor, a tulburărilor de dispoziţie, a capacităţilor intelectuale [21,21]

O altă situaţie este în cazul maladiilor hepatice avansate (ciroza hepatică) la stadiile de epuizare a mecanismelor de compensare a funcţiilor ficatului. Se cunoaşte că în ciroza hepatică se dereglează raportul dintre aminoacizii cu lanţ ramificat şi cei aromatici, în favoarea celor aromatici (către care se referă şi triptofanul. Precursor al serotoninei). Traversând bariera hematoencefalică, aminoacizii aromatici sunt responsabili de accentuarea proceselor d inhibiţie în sistemul nervos central şi dezvoltarea encefalopatiei hepatice.

Astfel, tulburarea metabolismului serotoninei în bolile ficatului poate avea diferite forme, care depind de stadiul evolutiv al bolii hepatice: scăderea activităţii sistemului serotoninic la pacienţii cu hepatite cronice depresivi, dar în ciroza hepatică avansată activitatea sistemului serotoninic (datorită excesului relativ de aminoacizi aromatici, inclusiv triptofan) creşte [22].

Metode de studiere a sistemului serotoninergic

Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeneza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studierea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibil doar în condiţii de experiment pe animale de laborator [23]. În studiile clinice poate fi apreciat nivelul serotoninei, a precursorilor şi metaboliţilor ei în lichidele biologice (LCR, sânge, urină) [1,2,24]. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite. Aceste elemente figurate ale sângelui periferic au fost propuse ca model extracerebral al porţiunii presinaptice serotoninergice din creier, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăţi comune cu cea din SNC [25]. Receptorii 2A serotoninici din trombocite pot servi markeri ai depresiei şi pentru predicţia comportamentului suicidal [26]. În literatură sunt studii unde se arată reducerea nivelului de serotonină în trombocitele pacienţilor depresivi, dar concentraţia scăzută de serotonină poate fi apreciată şi în sângele integral [27].

Din aceste considerente, aprecierea nivelului de serotonină în sângele pacienţilor cu hepatite cronice, precum şi a precursorului ei (triptofan), dar şi a produsului final de metabolizare (acidului 5-oxiindolacetic) în urină, va elucida particularităţile funcţionării sistemului serotoninergic sub aspectul interacţiunilor psihosomatice la pacienţii care se confruntă cu probleme de ordin psihologic, legate de existenţa acestei boli hepatice.

În **rezumat**, putem susţine, că existenţa hepatitei cronice virale, reprezintă prin sine un factor psihologic stresant de inducere a tulburărilor psihosomatice (mai ales depresive), care deseori determină tabloul clinic şi reduc calitatea vieţii pacienţilor cu HC. În rezultat, stresul psihic cronic, îndelungat, implicând o multitudine de mecanisme fiziologice, cu participarea catecolaminelor, hormonilor hipofizari, neuropeptidelor, a mediatorilor-neurotransmiteri, sistemului imun, inevitabil intervine în patogeneza complicată a procesului hepatic. Iar procesele imunopatologice, care determină leziunile hepatice la bolnavii cu hepatite cronice virale, sunt capabile să moduleze activitatea sistemului serotoninergic, conducând spre tulburări afective. Pe de altă parte, suferinţa hepatică, pin intermediul sistemului de enzime MAO (localizate preponderent în ficat) şi prin modularea activităţii triptofanpirolazei hepatice, deasemenea influenţează metabolismul serotoninei. În plus, este posibilă şi acţiunea directă a virusurilor hepatice asupra SNC, astfel formându-se un cerc vicios de interrelaţii psihosomatice-somatopsihice.

Bibliografie

1. Berger M., Gray J.A., Roth B.L.; Gray R. *The expanded biology of serotonin*. Annu. Rev. Med. 2009, 60: 355–66.

2. Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. – Москва, 1966: 179.

3. Negri L. *Vittorio Erspamer (1909–1999)*. Med Secoli, 2006, 18(1): 97–113).

4. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. *Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization*. J. Biol. Chem. 1948, 176(3): 1243–51).

5. Hannon J., Hoyer D. *Molecular biology of 5-HT receptors*. Behav. Brain Res. 2008, 195(1): 198–213.

6. Young S.N. *How to increase serotonin in the human brain without drugs*. J Psychiatry Neurosci, 2007, 32(6): 394–9.

7. Wurtman R.J., Hefti F., Melamed E. *Precursor control of neurotransmitter synthesi*s. Pharmacol Rev, 1980, 32: 315–35.

8. Lapin I.P. *Neurokynurenins (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety*. Adv Exp Med Biol, 2003; 527: 121-5.

9. Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in se-*

rum by HPLC with UV and fluorescence detection. Biomed Chromatogr. 2004 Dec;18(10):872-4.

10. Nagatsu T. *Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering*. Neurotoxicology, 2004; 25(1-2): 11-20.

11. Vanhoutte P.M. *Serotonin and the vascular wall*. Int J Cardiol. 1987 Feb;14(2):189-203.

12. Bornstein J. C. *Serotonin in the Gut: What Does It Do*? Front Neurosci. 2012; 6: 16.

13. Li N., Ghia J.E., Wang H., McClemens J., Cote F., et a. *Serotonin activates dendritic cell function in the context of gut inflammation*. Am J Pathol. 2011;178(2):662-71.

14. Ko H.J., Chang S.Y. *Regulation of intestinal immune system by dendritic cells*. Immune Netw. 2015;15(1):1-8.

15. Dickov A., Katanic D., Misic-Pavkov G. *The value of urinary 5-HIAA in suicidal and non suicidal patients*. In: Suicide, disease, disadvantage. A holistic approach. Abstract for XVIII-th Congr of IASP, 4-8 June, 1995: 65.

16. Stephan K.E, Friston K.J., Frith C.D. *Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring*. Schizophr Bull, 2009, 35(3): 509-527.

17. Schrocksnadel K., Widner B., Bergant A., et al. *Tryptophan degradation during and after gestation*. Adv Exp Med Biol, 2003; 527: 77-83.

18. Rietschel M., Schorr A., Albus M., et al. *Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal control*. Am J Med Gen, 1999; 96(3): 310-311.

19. Iwasa T., Sano H., Sugiura A., et al. *An in vitro interethnic comparisson of monoamine oxidase activities between Japanese and Caucasian livers using rizatriptan, a serotonin receptor 1B/1D agonist, as a model drug*. Br J Pharmacol, 2003; 56(5): 537-44.

20. Maruzziti D., Presta S., Silvestry S., et al. *Platelet markers in suicide attemptes*. Prog Neuropsychopfarmacol Biol Psychiatry, 1995; 19(3): 375-383.

21. Naughton M., Mulrooney J.B., Leonard B.E. *A review of the role of serotonin receptors in pschiatric disorders*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2000; 15(6): 397-415.

22. Gluud L.L., Dam G., Borre M., et al. *Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials*. J Nutr 2013;143:1263–1268.

23. Kamali M., Oquendo M., Mann J.J. *Understading the neurobiology of suicidal behavior*. Depression and Anxiety, 2001; 14: 164-176.

24. Jenkins T.A, Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis*. Nutrients. 2016 20;8(1).

25. Белоус А.Р, Раммамурти С., Блэкли Р.Д. и др. *Состояние белка-переносчика серотонина в тромбоцитах больных соматоформными заболеваниями*. Журнал Неврологии и Психиатрии, 1999; 11: 32-35.

26. Pandey G.N., Pandey S.C., Dwivedy Y., et al. *Platelet serotonin 2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior*. Am J Psychiatry, 1997; 152(6): 850-855.

27. Cleare A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression*. Depres Anxyety, 1997; 5(2): 108-111.

ROLUL FACTORILOR VASCULARI ÎN COMPLICAȚIILE SARCINII DETERMINATE DE PATOLOGIA PLACENTARĂ

Olga Cernețchi – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Irina Sagaidac - asist. univ.,
Cătălin Cauș - asist. univ.,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,
Catedra Obstetrică și ginecologie FECMF

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate date actualizate privind etiologia, patogenia și morfogeneza insuficienței placentare. Este demonstrat rolul factorilor vasculari și receptorilor lor în reglarea angiogenezei și vasculogenezei și rolul lor în dezvoltarea placentei. Insuficiența placentară se dezvoltă în cadrul complicațiilor gestaționale ca preeclampsia, restricția de creștere intrauterină a fătului, nașterile premature, decolarea de placentă normal inserată.

Cuvinte-cheie: placenta, decolare prematură a placentei normal inserate, factori vasculari

Summary. Role of vascular factors in pregnancy complications caused by placental pathology

Up to date information on the etiology, pathogenesis and morphogenesis of placental insufficiency is presented in this paper. The role of vascular factors and their receptors in the regulation of angiogenesis and vasculogenesis and their role in placental development has been proven. Placental insufficiency develops within gestational complications like preeclampsia, intrauterine growth restriction of the fetus, premature births, abruptio placentae.

Key words: placenta,abruptio placentae, vascular factors

Резюме. Роль сосудистых факторов при осложнениях беременности связанных с патологией плаценты
В статье представлены современные данные, которые отражают вопросы этиологии, патогенеза и морфогенеза плацентарной недостаточности. Представлены убедительные данные о роли сосудистых факторов роста и их рецепторов в регуляции ангиогенеза и васкулогенеза и их влияние на формирование плаценты. Чаще всего плацентарную недостаточность ассоциируют с такими осложнениями беременности как преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
Ключевые слова: плацента, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сосудистые факторы

Insuficienta placentară (IP), cât şi restricţia de creştere fetală (RDIU) sunt cele mai frecvente complicaţii ale sarcinii. Conform literaturii de specialitate, frecvenţa lor la pacientele cu avorturi spontane recurente variază de la 50 la 75%, la cele cu preeclampsie acest indicator se ridică la 65%. În cadrul asocierii sarcinii cu patologie extragenitală circa 25-40% dintre femeile gravide dezvoltă aceste forme patologice. Mai frecvent sunt afectate gravidele care au suferit infecţii virale şi bacteriene. Ele dezvoltă IP în mai mult de 60% din cazuri [6,8].

Astfel, insuficienţa placentară reprezintă un sindrom clinic cauzat de modificările morfofiziologice în placentă şi tulburarea mecanismelor compensatorii, care asigură buna funcţionare a organului. Ea este rezultatul unei reacţii complexe a fătului şi placentei la diferite stări patologice ale organismului matern şi se manifestă prin dereglări evidente ale funcţiilor complexe trofice, de transport, metabolice şi endocrine ale placentei, care stau la baza patologiei fătului şi nou-născutului [8]. Ca rezultat al IP se dezvoltă RDIU la făt în circa 50-60% din cazuri sau survine hipoxiaşi moartea antenatală a fătului [2].

Etiologia insuficienţei placentare este multifactorială.Dereglările în formarea şi funcţionarea placentei sunt determinate de maladiile cardiovasculare ale gravidei, patologia renală, hepatică, pulmonară, sanguină, cât şi bolile sistemului neuroendocrin (diabetul zaharat, hipo- si hipertiroidismul, patologia hipotalamusului şi a glandelor suprarenale), de patologia obstetricală şi ginecologică, factorii sociali etc. [5,6].

Printre complicaţiile sarcinii, care conduc mai fervent la dezvoltarea IP, locul de frunte aparţine preeclampsiei [5,7]. Frecvenţa insuficienţei placentare cornice în preeclampsie constituie 30-51,5%, RDIU - 23-44%, hipoxia fetală – 28 - 50% cazuri [8]. Cu o frecvenţă semnificativă în apariţia complicaţiilor gestaţionale, care conduc la IP, se înregistrează iminenţa persistent de întrerupere a sarcinii. De asemenea, o incidenţă crescută a insuficienţei placentare este caracteristică anomaliilor de inserare a placentei (inserare joasă sau placenta praevia), sarcinii multiple. Un loc aparte printre cauzele insuficientei placentare ocupă uterul cicatrizat după operaţiile cezariene precedente sau reconstructiv-plastice [6,8,10].

În pofida caracterului multifactorial al IP, este aproape imposibil de a identifica o singură cauză a acestei complicaţii. Este clar, că stările patologice enumerate nu în egală măsură influenţează dezvoltarea insuficienţei placentare. Mai frecvent dezvoltarea acestei patologii implică mai mulţi factori etiologici, dintre care unul poate fi dominant. Ca urmare a impactului factorilor nocivi, se realizează mecanismele patogenice, care conduc în final la formarea IP, şi, în consecinţă, la hipoxia şi malnutriţia fetală [4,9].

Unul dintre cei mai importanţi factori patogenici care contribuie la dezvoltarea IP este insuficienţa invaziei citotrofoblastului. În cazul în care către finele I trimestru de sarcină nu este pe deplin realizată prima etapă a invaziei lui, se va înregistra un debit redus al sângelui matern la placentă chiar de la termenii precoce de sarcină. La insuficienţa unui al doilea val de invazie a citotrofoblastului în segmentele miometrale ale arterelor spiralate, ultimele vor păstraendoteliul şi membranele elastice. Lumenul îngust al arterelor spiralate, rezistenţa şi sensibilitatea lor împiedica circuitul sanguin normal, fapt care nu asigură o menţinere adecvată a circulaţiei utero-placentare şi, în cele din urmă, conduce la o diminuare a alimentării sanguine a vilozităţilor placentare şi la ischemia ţesutului. Dereglările fluxului sanguin în arterele spiralate sunt însoţite de hemoragii în spaţiul intervilozitar.

Patologia arterelor spiralate poate conduce la decolarea prematură a placentei şi ischemia ei hemoragică [12]. La fel de importantă în patogeneza IP este şi starea arborelui vilozitar, care defineşte funcţia de transport a placentei. Este cunoscut faptul că diferite tipuri de vilozităţi au diferenţe semnificative în capacitatea de a transporta oxigen şi substanţe nutritive. Deci, o tulburare a formării arborelui vilozitar poate fi însoţită de astfel de manifestări ale IP ca hipoxia intrauterină a fătului şi RDIU [8]. Cea mai gravă formă a IP se dezvoltă în cazul unei combinaţii de tulburare a fluxului sanguin matern şi imaturitatea arborelui vilozitar, dar rolul mecanismelor patogene în apariţia

insuficienței placentare este determinat de factorul etiologic [6].

Există mai multe clasificări ale IP. Reieşind din termenii de formare a placentei este definită insuficiența placentară primară și cea secundară. IP primară se dezvolta în termene precoce ale sarcinii. Substratul histologic al IP primare este o tulburare a angiogenezei, ramificării și maturizării vilozităților coriale. Insuficiența placentară secundară apare în a doua jumătate a sarcinii sub influența factorilor exogeni. Ca substrat morfologic al IP secundare apar dereglările fluxului sanguin uteroplacentar și fetoplacentar asociate cu modificările involutiv-degenerative ale vilozităților coriale, urmate de dezvoltarea reacțiilor celulare și tisulare adaptive compensatorii ale placentei.

După evoluția clinică IP este divizată în acută și cronică. IP acută se dezvoltă în tulburările acute ale perfuziei deciduale și circulației uteroplacentare. IP cronică persistă o lungă perioadă de timp din cauza unor dereglări ale mecanismelor compensatorii-adaptive în combinație cu tulburările circulatorii, modificările involutiv-degenerative asociate cu patologia obstetricală și extragenitală în timpul sarcinii. În funcție de gradul de compensare IP apare ca compensată, subcompensată și decompensată [8].

Starea precară a arborelui vilozitar, care este mediată de angiogeneză, joacă un rol important în dezvoltarea IP. Aceasta duce la o micșorare a suprafeței necesare pentru schimbul de oxigen între sângele mamei și a fătului sau la creșterea distanței dintre spațiul intervilozitar, care conține sângele matern și capilarele fetale, care conduce în cele din urmă la dezvoltarea hipoxiei fetale și RDIU [9].

De procesele de angiogeneză și vasculogeneză depinde direct dezvoltarea normală a placentei. Vasculogeneza reprezintă formarea și dezvoltarea vaselor de sânge din celulele mesodermale precursoare, în timp ce angiogeneza determină crearea de noi vase sanguine din structurile vasculare existente, care reflectă formarea secvențială în timpul sarcinii a sistemului vascular al embrionului și placentei [10]. Ambele procese au o valoare critică, deoarece ele determină transportul efectiv de oxigen, nutrienți și excreția produselor metabolice [12]. Vasculogeneza și angiogeneza sunt procese complexe, reglementate printr-o varietate de molecule de semnalizare cacitokinele și factorii de creștere, precum și prin capacitatea de interacțiune a celulelor endoteliale între ele, componentele matricei extracelulare și conținutul celular, determinat de macrofage, celule musculare netede, fibroblaste și mastocite.

În placenta umană, procesul de angiogeneză este bifazic, cu vârfuri la mijlocul gestației și la termen, care rezultă din proliferarea endotelială în termini precoce ai sarcinii și remodelarea vasculară în a doua jumătate a sarcinii.

Debutul, dezvoltarea și finalizarea angiogenezei în placentă depinde de echilibrul factorilor pro- și antiangiogenici în celulele endoteliale. De o importanță deosebită pentru vascularizarea placentei și funcționarea ei normală sunt factorii care stimulează proliferarea celulelor endoteliale și sporesc viabilitatea lor. Pe de altă parte, ea include și apoptoza celulelor endoteliale ca proces fiziologic necesar pentru dezvoltarea normală a rețelei vasculare prin angiogeneză și remodelare placentară [4,8,10]. Rețeaua vasculară placentară este supusă schimbărilor dinamice în timpul sarcinii. Astfel, în procesul vasculogenezei noile capilare sunt formate prin migrarea și diferențierea precursorilor de celule endoteliale. Aceste procese sunt controlate de factorii vasculari, cum ar fi factorul vascular endotelial de creștere (VEGF), factorul de creștere a fibroblastelor (bFGF) și receptoriiVEGF-R și FGF-R. Este stabilit faptul că celulele endoteliale exprimă receptorii VEGF-R, în timp ce VEGF expresează celulele trofoblastice, asigurând diferențierea, migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, formând noi rețele vasculare [3]. După pătrunderea adâncă a trofoblastului în arterele spiralate materne,-dezvoltarea ulterioară a rețelei vasculare placentare se realizează prin angiogeneză [4].

În reglarea endogenă a angiogenezei sunt implicați factorii de creștere cum ar fi bFGF, VEGF si PIGF (factorul de creștere placentar). Principalele surse ale acestor citokine pot fi celulele endoteliale și macrofagele placentare. VEGF are un efect angiogen, stimulând migrarea, proliferarea și activitatea proteolitică a celulelor endoteliale. PlGF potențează proliferarea și sporește permeabilitatea vasculară [3]. În etapele ulterioare ale angiogenezei macrofagele, fibroblastele și celulele musculare netede secretă factorii angiogenici care inhibă migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, fără a afecta viabilitatea lor.

Prin urmare, pentru dezvoltarea și funcționarea normală a placentei este important echilibrul dintre diversele mecanisme de angiogeneză, precum și echilibrul dintre procesele de angiogeneză și apoptoză. Dereglarea echilibrului de citokine și factori de creștere în celulele endoteliale vasculare stau la baza tulburărilor patologice ale placentației, complicațiilor obstetricale pe parcursul sarcinii și nașterilor premature [1,3].

Factorii de bază care reglementează angiogeneza gestațională sunt VEGF si PIGF [17]. Familia VEGF cuprinde mai multe grupe și izoforme, care diferă considerabil în capacitatea lor de a interacționa cu componentele matricei extracelulare și receptorilor de pe suprafața celulară.

VEGF creşte producţia de oxid nitric şi PGI2 (prostaciclina), provoacă vasodilatarea, efectul antitrombotic, reduce adeziunea leucocitelor şi are proprietăţi antiinflamatorii. Aceste date demonstrează funcţiile de protecţie ale factorilor de creştere vasculară [1,2]. VEGF, prin efectul de sprijin vascular, contribuie la dezvoltarea de noi vase sanguine şi supravieţuirea vaselor sanguine imature prin legarea receptorilor membranari a tirozinkinazei (VEGF- 1 şi VEGF-2) şi activarea acestora. Aceşti receptori sunt exprimaţi de celulele endoteliale ale pereţilor vaselor sanguine. Interacţiunea VEGF cu aceşti receptori declanşează o cascadă de semnalizare, care stimulează, în final, supravieţuirea celulelor endoteliale vasculare şi proliferarea. Celulele endoteliale sunt implicate şi în diverse procese cum ar fi vasoconstricţia şi vasodilatarea [5].

Formele solubile ale factorilor vasculari implicaţi în procesele de vasculogeneză şi angiogeneză, sunt mai disponibile pentru cercetare în circulaţia sanguină maternă. Pe lângă modificarea nivelului factorilor vasculari în sângele matern, se înregistrează şi schimbări considerabile a conţinutului lor în circulaţia şi ţesuturile fătului. Prin urmare, studiul acestor factori este deosebit de important pentru înţelegerea şi predicţia tulburărilor în procesele de morfogeneză şi dezvoltare a placentei. Unii cercetători consideră, că placenta este un factor declanşator pentru deteriorarea celulelor endoteliale. Astfel, placenta ischemică produce o varietate de factori care pot provoca deteriorarea celulelor endoteliale, urmată de dezechilibrarea factorilor de creştere vasculare, care contribuie la creşterea progresivă a severităţii insuficienţei placentare [6].

În preeclampsie, iar în unele cazuri şi în restricţia creşterii fetale, reţeaua vasculară uterină nu este supusă unor transformări vasculare adecvate, astfel încât debitul de sânge oxigenat către făt scade. Acest tip de insuficienţă uteroplacentară a condus la apariţia noţiunii de „hipoxieplacentară", caracteristică pentru aceste două stări patologice obstetricale. Dovezile pentru instalarea hipoxiei placentare au fost bazate pe cercetarea histologică a placentelor, care arată o creştere a indicelui mitotic al celulelor citotrofoblastului, reducerea grosimii lui şi creşterea numărului de noduri sincitiale. Pe de altă parte, ideea de „hipoxieplacentară „a fost contestată prin studiile morfologice ultrastructurale a placentelor de la femeile cu RDIU moderată şi severă a fătului. În cadrul acestei patologii, caracterizate prin diminuarea sau absenţa fluxului diastolic şi proliferarea redusă a citotrofoblastului, au crescut numeric nucleele sincitiale şi vasele sanguine placentare cu capilare drepte, neramificate şi congestia eritrocitară. Aceste fenomene au fost interpretate ca probede „hiperoxie placentară", care, de asemenea afectează angiogeneza placentară [7].

Analiza literaturii a arătat că, în prezent se desfăşoară în mod activ cercetările cu privire la impactul factorilor pro- şi antiangiogenici vasculari, morfogenezei placentei în timpul sarcinii normale şi în diferite stări patologice. Cu toate acestea, lucrările privind caracteristicile cantitative ale factorilor vasculare în timpul sarcinii complicate cu aşa stări patologice ca preeclampsia, RDIU, decolarea de placentă normal inserată, naşterile premature, sunt limitate. Lipsesc şi unele date comparabile privind nivelul factorilor de creştere vasculară, în funcţie de severitatea IP, în diferite perioade de gestaţie.

Astfel, un studiu detaliat al angiogenezei şi morfogenezei fetoplacentare va permite elaborarea unui set de măsuri pentru diagnosticarea precoce a insuficientei placentare şi aplicarea unor tactici optime de conduită a sarcinii pentru a reduce morbiditatea si mortalitatea perinatală.

Bibliografie

1. Ali K.Z., Burton G.J., Khalid M.E. et al. *Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and fetal circulations during pregnancy: A cross-sectional study* // J. Matern.-Fetal Neonatal Med. 2010; 23 (10): 1244–1248.

2. Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. *The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes.* Human Reproduction Update, 2012; 18 (4): 436–457.

3. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. *Regulation of vascular growth and function in the human placenta.* Reproduction. 2009; 138 (6): 895-902.

4. Charnock-Jones D.S., Kaufmann P., Mayhew T.M. *Aspects of human feto placental vasculogenesis and angiogenesis.* Molecular regulation, 2004; 5: 103-113.

5. Furuya M., Ishida J., Aoki I., Fukamizu, A.Vasc. *Pathophysiology of placentation abnormalities in pregnancy-induced hypertension.* Health Risk Manag. 2008; 4(6): 1301-13.

6. Kovo M., Schreiber L., Bar J. *Placental vascular pathology as a mechanism of disease in pregnancy complications.* Thromb Res. 2013 Jan ;131 Suppl 1:S18-21.

7. McElrath T.F., Lim K.H., Pare E., et al. *Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy.* Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:407 e1–407 e7.

8. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. *Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 2: 29-33.

9. Лукъянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д. и др. *Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности.* Акушерство и гинекология. 2009; 2: 5-8.

10. Лысяк Д.С., Волкова Н.Н. *Патофизиологиче-*

ские механизмы формирования плацентарной недостаточности. Дальневосточный медицинский журнал, 2012; 4: 134-137.

11. Соколов Д.И. *Васкулогенез и ангиогенез в развитииплаценты* // Журн. акуш. и жен. бол. 2007: 56(3): 129-133.

12. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Налбандян С.П. *Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза* // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10(1): 5-10.

PROBLEME ACTUALE CLINICE ŞI PARACLINICE A GRAVIDELOR CU SINDROMUL OVARIAN POLICHISTIC

Victoria Voloceai-Grejdian – doctorand,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

În acest studiu s-a efectuat o met-analiză profundă a cercetărilor ulterior realizate a pacienţilor cu sindromul ovarian polichistic. Prin care savanţii vin cu rezultate şi păreri diferite la această problemă pusă în discuţii. Rezultatele studiilor, care s-au efectuat în ţările CSI şi în cele europene, dar şi în SUA, justifică, că diagnosticul sindromului ovarian polichistic rămâne o problemă destul de dificilă.

Cuvinte-cheie: met-analiză, sindromul ovarian polichistic, problemă destul de dificilă

Summary. Recent clinical problems of patients with polycystic ovary syndrome

After a deep meta-analysis of studies of patients with polycystic ovary syndrome, scientific opinion is divided on this issue. The results of studies that have been conducted in the CIS countries, Europe and the United States confirmed the complexity of the problem.

Key words: meta-analysis, polycystic ovary syndrome, the complexity of the problem

Резюме. Актуальные клинические проблемы пациентов с синдромом поликистозных яичников

После проведения глубокого мета-анализа исследований больных с синдромом поликистозных яичников, мнение ученых по этой проблеме разделилось. Результаты исследований, которые были проведены в странах СНГ, Европе и США подтвердили что диагноз синдромом поликистозных яичников, остается факт о сложности этой проблемы.

Ключевые слова: мета-анализа, синдромом поликистозных яичников, сложности этой проблемы

Actualitatea problemei

Anamneza familială reprezintă un aspect important în aprecierea factorilor ereditari de transmitere a SOP. Studiile cercetătorilor au arătat că fetiţele pacientelor cu SOP frecvent suferă de dereglări ale ciclului menstrual şi a funcţiei reproductive [1]. Majoritatea clinicienilor consideră tipul de transmitere a SOP drept poligen şi multifactorial, în care câteva gene controlează caracterul poliorganic al patologiei, iată de ce caracterele fenotipice diferite ale SOP [2]. În ultimii 10 ani din ce în ce mai multă atenţie cercetătorii acordă o importanţă majoră deficitului 21 - hidroxilazei, care controlează steroidogeneza în suprarenale [3]. Utilizarea markerilor hormonali şi imunologici în diagnosticul contemporan al insuficienţei 21 -hidroxilazei permit aprecierea unui grad diferit de defect al fermentului, şi respectiv, de a facilita profilaxia acestei patologii ereditare [2].

La moment sunt actuale studiile moleculare pentru identificarea genelor specifice, implicate în patogeneza SOP [3,4].

Examinările de laborator în SOP se caracterizează prin variabilitate. Unul dintre criteriile mai stabili pentru diagnosticare este - hiperandrogenia. Studiile cu caracterizarea venelor ovariene şi implicarea probei cu Dexametazon au arătat că sursa nivelului ridicat al androgenilor la pacientele cu semne clinice ale SOP sunt ovarele [5].

Aprecierea hiperandrogeniei poate fi îngreunată chiar şi în cazurile în care hirsutismul este evident. Prezenţa sau lipsa hirsutismului este apreciată prin activitatea 5a - reductazei, ultima fiind normală sau ridicată şi în mare parte fiind determinată genetic sau etnic [5, 6].

În ultimii ani [6] există date care explică neconcordanţa dintre secreţia LH şi FSH la pacientele cu

SOP prin o serie de factori: prezenţa efectului latent al estradiolului şi estronei asupra secreţiei FSH, mai mult decât asupra LH; scăderea sensibilităţii FSH către acţiunea stimulatorie a Gn - Rh; nivel ridicat al inhibinei capabil selectiv să micşoreze secreţia FSH.

Totuşi unele studii [6,7] au indicat valori ridicate ale raportului LH/FSH şi la pacientele sănătoase în faza foliculară timpurie a ciclului menstrual.

În ciuda faptului că încă nu sunt definitiv elucidate mecanismele complicate patomorfologice ale SOP, în ultimul timp există o interconexiune strânsă dintre patologia respectivă şi IR. Astfel, dacă înainte IR era considerată drept o caracteristică a SOP, asociată cu obezitatea, în ultimul timp a fost demonstrat că IR, de asemenea este prezent chiar şi în cazul IMC normal [8].

Examinarea histologică a biopsiei endometriale la pacientele cu SOP atestă proliferaţie excesivă. Unii autori indică asupra prezenţei modificărilor hiperplastice ale endometriului, inclusiv hiperplazie glandular - chistică şi polipoză a endometriului [9,10].

În procesul de atrezie chistică, epiteliul folicular degenerează, ca rezultat marea majoritate a acestor foliculi suni lipsiţi de stratul granulos [3].

Caracterul neinvaziv permite examinarea repetată şi realizarea unui monitoring asupra eficacităţii terapiei curative [3].

În viziunea multor autori, diagnosticul SOP cu ajutorul examenului ecografic nu reprezintă nici o dificultate [5].

Pentru SOP este caracteristică mărirea simetrică a ovarelor cu formarea modificărilor mici chistice în stratul cortical şi îngroşarea semnificativă a tunicii albuginea [7].

Tratamentul conservativ al sindromului ovarelor polichistice

Tratamentul pacientelor infertile cu SOP este înconjurat de multe controverse. Ţinem să menţionăm că la momentul de faţă se atestă succese mari în inducerea ovulaţiei şi survenirea sarcinii, dar nicidecum în elucidarea celui mai bun tratament la nivel patogenetic. Chiar şi aşa restabilirea funcţiei reproductive este posibilă doar în 50% [11].

Deşi, terapia cu CC este răspândită pe larg în utilizarea clinică timp de 40 de ani, mecanismul său de acţiune este încă neclar [12]. Este demonstrat faptul că acesta are un efect mixt asupra hipotalamusului, hipofizei şi ovarelor. Conform surselor literare [13], majoritatea sarcinilor survenite prin terapia cu CC apar în primele 6 cicluri ovulatorii, odată atinsă doza de 100 mg/zi (de obicei), în cazuri mai rare de 150 mg/zi.

Inhibitorii aromatazei

Inhibitorii aromatazei au fost sugeraţi ca alternativă la tratamentul cu Clomifen citrat, deoarece discrepanţa dintre ovulaţie şi rata survenirii sarcinei cu Clomifen citrat a fost atribuită efectului său anti - estrogenic. Letrozol, cel mai frecvent preparat din grupa inhibitori ai aromatazei şi-a demonstrat eficacitatea în inducerea ovulaţiei şi survenirea sarcinii la pacientele cu SOP şi cicluri anovulatorii şi răspuns inadecvat la acţiunea Clomifenului [14] şi îmbunătăţirea răspunsului ovarian către FSH [15].

Terapia cu Gonadotropine

Protocolul cu doze mici de FSH a fost elaborat tocmai pentru a reduce rata complicaţiilor datorită dezvoltării multiple a ftoliculilor [16]. Principiul protocolului cu doze mici constă în iniţierea dozelor minimale timp de 14 zile, ulterior cu creşterea treptată a acestora la necesitate, la interval nu mai puţin de 7 zile, până la iniţierea dezvoltării foliculare 116]. Această formă de tratament are drept scop atingerea dezvoltării unui singur folicul dominant în schimbul unui număr mare de foliculi, astfel evitând complicaţiile ca sindromul de hiperstimulare ovariană şi sarcina multiplă.

Capacitatea agoniştilor Gn - Rh de a supresa concentraţia de LH înainte şi în timpul stimulaţiei ovariene şi-a câştigat un loc indisputabil în protocoalele de tratament al FIV. Ei conferă avantajul, de a elimina, practic complet, apariţia luteinizării premature. In plus, unii savanţi au raportat survenirea unui număr mai mare de sarcini, o calitate mai bună a oocitelor şi o rată mai redusă a avorturilor spontane [9]. Teoretic prin supresia concentaţiilor de LH, agoniştii Gn - Rh ar trebui să excludă luteinizarea precoce şi să micşoreze rata avorturilor spontane [9].

AMH marker al rezervei ovariene

Hormonul anti - Mullerian (AMH), sub alte denumiri - substanţa antimulleriană sau factorul antimullerian, reprezintă unul din cei mai importanţi şi interesanţi markeri ai sistemului reproductiv feminin remarcat în ultimii ani. Aprecierea acestui hormon ovarian nesteroidian a permis studierea mai multor procese profunde de creştere şi dezvoltare a foliculilor şi elucidarea răspunsului la mai multe întrebări de patogeneză a bolilor ginecologice. În literatura contemporană autohtonă nu există studii efectuate asupra activităţii şi importanţei AMH.

O perioadă îndelungată funcţia AMH - lui în organismul feminin a fost necunoscută. Este determinat de faptul că acest hormon este secretat doar de celulele granuloase ale foliculilor etapei pre- antrale până la cea antrală. Nivelul maxim al AMH este atins în perioada reproductivă 20 - 30 ani, după care treptat scade, iar către menopauză devin nul [17].

AMH - reprezintă un dimer al glicoproteinei care contribuie la transformarea factorului p de creştere.

În reglarea funcţiei ovariene, exceptând AMH, mai participă: CDF -19, inhibina A şi B [17].

AMH este secretat de către ovare începând cu perioada antenatală şi terminînd cu menopauza. Acest hormon este secretat de către celulele granuloase ale foliculilor în creştere, de la stadiul preantral până la cel antral al foliculilor de 6 - 8 mm. După atingerea dimensiunilor de 8 mm şi mai mult nivelul AMH scade considerabil şi creşte activitatea aromatazei şi corespunzător creşte producerea de estradiol. Există o interconexiune clară între producerea foliculului dominant de către granuloză, estradiol şi AMH [8]. De asemenea s-a stabilit că foliculii dominanţi şi cei atreziaţi conţin o cantitate scăzută a AMH [17].

Nivelul AMH pe parcursul ciclului menstrual rămâne stabil şi nu depinde semnificativ de valorile hormonilor gonadotropi, hormonilor steroizi şi inhibinelor [15]. Aprecierea AMH-lui, în orice zi a ciclului menstrual permite obţinerea unei informaţii depline şi certe asupra stării rezervei ovariene [17]. Wunder et al., au studiat minuţios valorile AMH în perioada unui ciclu menstraul şi au constatat menţinerea acestuia la aceleaşi valori pe tot parcursul acestei perioade [18].

Noţiunea de rezervă ovariană defineşte rezerva funcţională a ovarului şi apreciază capacitatea dezvoltării unui folicul sănătos, cu un ovocit sănătos şi un răspuns adecvat la stimularea ovariană. Rezerva ovariană apreciază numărul foliculilor în ovar şi depinde de factori fiziologici şi patofiziologici [17].

Van Rooj et al., au studiat minuţios importanţa clinică a AMH în programele FIV. S-a apreciat că nivelul AMH are o corelaţie cu vârsta, cu nivelul bazai al FSH, nivelul inhibina B, numărul foliculilor antrali [18].

Fanchin R. et al., au stabilit că nivelul AMH are o corelaţie mai pronunţată cu numărul foliculilor antrali, decât celelalte teste hormonale care apreciază rezerva ovariană (nivelul bazai al FSH, LH, inhibina B şi estradiol) [20]. Hazout A. et al., au stabilit importanţa statistică a nivelului diferit al AMH în grupul pacientelor la care a survenit sarcina în rezultatul programelor FIV şi la cele la care sarcina nu a survenit. în acelaşi timp vârsta, nivelul bazai al FSH, LH, inhibina B şi estradiol nu se deosebeau în ambele grupe de paciente [16]. S-a apreciat că AMH este factorul important, care poate aprecia probabilitatea răspunsului prost în programele FIV [16].

Un grup de savanţi francezi au stabilit că valoarea AMH nu variază la aprecierile consecutive în diferite cicluri menstruale ale aceleiaşi femei, în comparaţie cu nivelul bazai al FSH, inhibina B, estradiol şi numărul foliculilor antrali.

Ebner T. et al., a stabilit că valoarea AMH poate servi drept factor de apreciere nu doar a numărului de oocite obţinute în cadrul programelor FIV, dar şi a calităţii lor. S-a demonstrat că pacientele cu nivel ridicat al AMH au o probabilitate mai mare de a obţine oocite de bună calitate, decât pacientele cu nivel scăzut al acestui hormon. Nivelul FSH nu apreciază calitatea oocitelor. În acelaşi timp frecvenţa fertilizării şi dezvoltării embrionilor până la stadiul de blastocit nu depinde de nivelul AMH [17].

Multe studii confirmă că în SOP nivelul AMH este mai ridicat de 2-3 ori. [16] De asemenea este demonstrat că nivelul AMH în sânge este în strânsă corelaţie cu hormonii: testosteron, androstendion şi numărul foliculilor antrali [44]. Mai mult, a fost demonstrat că la pacientele cu SOP aprecierea nivelului AMH poate înlocui enumerarea USG a foliculilor. Acest lucru este important la acele paciente la care este dificil de efectuat USG a ovarelor, de ex. în caz de obezitate [17]. Este de menţionat că nivelul crescut al AMH în SOP este condiţionat nu doar de numărul crescut al foliculilor care secretă AMH, dar şi de excesul de secreţie a AMH de către granuloza acestor foliculi [17]. Nivelul ridicat al AMH în SOP depăşeşte deja valorile normale încă înainte de menarhă şi se constată şi la fiicele pacientelor cu această patologie [13, 61]. Aceste măsurări ale AMH au ajutat la stabilirea unui fenomen - instalarea tardivă a menopauzei la pacientele cu SOP. Toate acestea vorbesc despre rolul incontestabil al AMH în patogeneza acestui sindrom [18].

Concluzii:

1. Studiile efectuate de diferiţi autori justifică, că (SOP) sindromul ovarian polichistic - este un sindrom al disfuncţiei ovariene, dar cu toate acestea, uneori poate fi ridicat nivelul androgenilor de origine suprarenală ca rezultat al procesului îndelungat existent şi a prezenţei unei conexiuni de neclintit dintre androgenii suprarenali şi ovarieni.

2. Cercetările din ultimii ani justifică neconcordanţa dintre secreţia LH şi FSH la pacientele cu SOP prin o serie de factori: prezenţa efectului latent al estradiolului şi estronei asupra secreţiei FSH, mai mult decât asupra LH; scăderea sensibilităţii FSH către acţiunea stimulatorie a Gn - Rh; nivel ridicat al inhibinei capabil selectiv să micşoreze secreţia FSH.

3. Studiile efectuate de diferiţi confirmă că, noile metode laparascopice de tratament cu - implicare minimală a ridicat interesul către tratamentul chirurgical, care are anumite priorităţi faţă de tratamentul hormonal.

4. Aprecierele făcute de diferiţi autori acestui hormon ovarian nesteroidian (AMH) antimullerianã a permis studierea mai multor procese profunde de creştere şi dezvoltare a foliculilor şi elucidarea răs-

punsului la mai multe întrebări de patogeneză a bolilor ginecologice.

5. Studile multor autori din, literatura contemporană autohtonă nu există studii efectuate asupra activităţii şi importanţei AMH.

Bibliografie

l. Stein I.F., Levethal M.L., *Amenorrhea associatead with bilateral polycystic ovaries.* AM J Obstet Gynecol. 1935;29:p181 -191.

2. Norman R., editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2nd ed. Cambrige, UK: Cambridge University Press, 2007:p.4 - 24.

2. Balen A., CONWAY G., Kaltsas G. *Polycystic Ovary Syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 pacients.* Hum. Reprod. 1995; 10:p.2107-2111.

4. Glueck C., Phillips H., Cameron D., Sieve - Smith L, Wang P. *Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safety reduce first - trimester spontaneous abortion: a pilot study*. Fertil Steril. 2001; 75 (1):p. 46-52.

5. Jakubowicz D.J., Iuorno M.J., Jakubowicz S., Roberts K., Nestler J.E. *Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):524-529.

6. Nestler J., Jakubowicz D. J., Evans W. S., PasqualI R. *Decreases in ovarian cytochrome P450cl7? Activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycyctic ovary syndrome*. N. Engl. J. Med. 1996, Nr. 9, p. 617 - 623.

7. Stler J., Jakubowicz D. J. *Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450 alfha activity and serum androgens*. J. Clinical. Endocrinol. And Metabol. 1997, v. 82. p.4075 - 4079.

8. Nestler J., Jakubowicz D. J. de Vergas A. F., Brik C, Quintero N., Medina F. *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositoglycan mediators as the signal transduction system*. J. Clinical. Endocrinol. Metabol. 1998, v. 83. p.2001 - 2005

9. Carmina E., Ditroff E., Malizia G. et al. *Increased circulating levels of Immunoreactive b - endorfrn in polycystic ovary syndrome is not caused by Pituitary secretion*.// Am. J. Obst Gyn. - 1992. Nr. 12. p.1819 - 1824.

10. Coney P. J. *Policystyc ovarian disease: current concepts of pathophysiology And therapy.// Fertil Steril.* -1984. - Vol.42, Nr.4. p. 667 - 682.

11. Dale P., Tanbo T., Vaaler S., Abyholm T. *Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in policystyc ovarian sindrom; evidence of two distinct populations*. V/ Fertil. Steril. - 1991. -Vol.58, Nr.3,p. 487-491.

12. El Kind - Hirshe K. E., Valdest T., McConnell G. *Androgen responses to Acutely increased endogenous insulin levels in hyper androgenic and normal cycling women.* // Fertil. Steril. - 1991. - Vol.55, Nr.3, p. 486 - 491.

13. El Tabbakh G. H., Azab L, Lotfy I. et al. *Corelation of the ultrasonic appearence of the ovaries in the polycystic ovarian disease and the clinical, hormonal and laparscopic findi*ngs.// Amer. J. Obst. Gynecol. - 1986. - Vol. 154,Nr4.,p. 892-895.

14. Cook C.L., Siow Y., Brenner A.G., Fallat M.E. *Relationship between serum mullerian - inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women.* // Fertil. Steril. 2002 Jan; 77 (1):p. 141-6.

15. Cristoso N., Codner E., Maliqueo M., Echiburu B., Sanchez F. Anti - *Mull erian hormone levels in peripubertal daugheters of women with polycystic ovary syndrome.* //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007 Joule;92(7): 2739,p.43. 17.

16. Ebner T., Sommergruber M., Moser M., Shebl O., Tews G. *Basal level of anti - Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles*. // Hum. Reprod. 2006 Aug; 21(8): 2022 - 6. 20, p. 3-12.

17. Righini C., Frydman R., Taieb J. *Serum anti -Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*.// Hum. Reprod. 2003 Feb; hormone, inhibin B, or estradiol. // Fertil. Steril. 2004 Nov; 82(5): 1323, p. 9. 44.

18. Meduri G., Massini N., Bachelot A., Fiori O., Kutten F., Misrahi M,, Tquraine P. *Serum anti - Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure.*.// Hum. Reprod. 2003 Jan; 22 (1): p. 3- 50.

MANIFESTĂRI EPILEPTICE ÎN ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM LA COPII

Elena Paladi – cercet. şt. stagiar[1], Mariana Sprincean[1,2] – dr. în şt. psihologice, conf. univ., Ludmila Eţco[1,2] – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
[1]IMSP Institutul Mamei şi Copilului,
[2]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Erorile înnăscute de metabolism cuprind o gamă largă de boli genetice care implică tulburări ale metabolismului, cu debut în orice perioadă de dezvoltare, dar mai frecvent în perioada neonatală. Diagnosticul erorilor înnăscute de metabolism deseori rezultă din vaste examinări biochimice şi moleculare, necesitând costuri enorme. Convulsiile sunt un

simptom frecvent în dereglările înnăscute de metabolism. Crizele rezistente la tratament împiedică dezvoltarea copilului şi pot determina leziuni cerebrale grave.

Cuvinte-cheie: erori înnăscute de metabolism, epilepsie, retard mental

Summary. Epileptic manifestations in inborn errores of metabolism in children

Inborn errores of metabolism comprise a wide range of genetic diseases involving disorders of metabolism with onset at any period of development, but more frequently in the neonatal period. The diagnosis of inborn errores of metabolism often result in extensive biochemical and molecular examination, requiring enormous costs. Seizures are a common symptom in inborn errores of metabolism. Seizures resistant to treatment hinder child development and can cause serious brain damage.

Key words: inborn error of metabolism, epilepsy, mental retardation

Резюме. Эпилептические проявления при врожденных нарушениях метаболизма у детей

Врожденные дефекты метаболизма включают широкий спектр генетических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма, в начале любого периода развития, но чаще всего в неонатальном периоде. Диагностика врожденных нарушений метаболизма, часто является результатом обширных биохимических и молекулярных экспертиз, требуемых огромных затрат. Часто причинами судорог являются врожденные расстройства метаболизма. Судороги устойчивы к лечению, предотвращают развитие ребенка и могут вызвать серьезные повреждения мозга.

Ключевые слова: врожденные нарушения метаболизма, эпилепсия, умственная отсталость

Erorile înnăscute de metabolism (EÎM) cuprind un grup de patologii în care defectul unei singure gene cauzează deficienţa în producerea, sinteza, metabolizarea, stocarea sau transportul compuşilor biochimici. De la introducerea conceptului de EÎM şi până în prezent au fost identificate peste 700 de defecte înnăscute de metabolism [6]. Se constată o frecvenţă mare (peste 30%) a implicării sistemului nervos central în cadrul acestor entităţi. Convulsiile sunt simptomul comun într-un număr mare de patologii metabolice care apar în special în copilărie. În unele cazuri, convulsiile apar anterior de a institui tratament adecvat (ex. hiperamonemia sau hipoglicemia). În alte situaţii, convulsiile pot fi manifestarea principală a bolii, evoluând ulterior în epilepsie medicamentos rezistentă (ex. sindromul deficienţei de creatinină, deficienţă de guanidinacetat metiltransferaza). În unele patologii metabolice, epilepsia poate fi prevenită prin instituirea precoce a tratamentului metabolic, după efectuarea screeningului nou-născuţilor, ca şi în cazul fenilcetonuriei sau deficienţei de biotinidază. În aciduria glutarică tipul 1, singura cale de a trata convulsiile (ca şi în majoritatea patologiilor metabolice), ramâne a fi terapia antiepileptică [2].

Clasificarea epilepsiilor în cadrul EÎM este complexă şi cuprinde mai multe direcţii:

1. După mecanismul patogenetic: *"intoxicaţii" energetice* (aminoacidopatii, aminoaciduria, defecte ale ciclului ureei); *deficienţe energetic*e (hipoglicemia, deficit de GLUT1, deficit de creatină); *afectarea funcţionării neuronale* (tezaurismoze); *afectarea sistemului de neurotransmiţători*; *afectarea transportului de substanţe* (hiperglicinemia noncetonică, deficitul de GABA transaminază, deficitul de dehidrogenază a hemialdehidei succinice).

2. În funcţie de vârsta de debut: *perioada neonatală* (hipoglicemie, dependenţă de piridoxină, hiperglicinemia noncetonică, aminoaciduria, defecte ale ciclului ureei, adrenoleucodistrofii neonatale, sindrom Zellweger, convulsii care răspund la administrarea de acid folic, deficit de holocarboxilaz sintetază, deficit de cofactor de molibden, deficit al sulfitoxidazei); *sugar* (hipoglicemie, deficit de GLUT 1, deficit de creatină, deficit de biotinidază, aminoacidopatii, aminoaciduria, tulburări congenital ale glicozilării, dependenţa de piridoxină, forma infantilă a lipofuscinozei ceroide neuronale); *copil mic* (forma infantilă tardivă a lipofuscinozei ceroide neuronale, afecţiuni mitocondriale (inclusiv boala Alpers), boli de stocaj lizozomal); *şcolar* (afecţiuni mitocondriale, forma juvenilă a lipofuscinozei ceroide neuronale, epilepsiile mioclonice progresive).

Epilepsia în cadrul erorilor înnăscute de metabolism are la bază unele criterii comune:

- Debutează în general precoce (perioada nounăscut şi sugar), cu afectarea funcţională şi de dezvoltare în toate aspectele evoluţiei cognitive şi motorii, coincizând sau asociat cu apariţia convulsiilor clinice sau subclinice.
- Răspunsul la terapia antiepileptică convenţională nu este satisfăcător.

Tulburări ale metabolismului aminoacizilor. Fenilcetonuria (PKU) reprezintă dereglare de metabolism al aminoacizilor cu transmitere autozomal-recisivă, fiind determinată de deficitul de fenilalaninhidroxilaza (PAH), care asigură biotransforma-

rea fenilalaninei în tirozină. În Republica Moldova fiecare al 48-lea locuitor este purtătorul uneia din cele 8 mutaţii ale genei PAH mai frecvent întâlnite [9]. Epilepsia în PKU netratată se întâlneşte în ¼- ½ dintre toţi pacienţi, sindromul West cu hipsaritmie şi spasmele infantile, fiind cele mai caracteristice sindroame epileptice la copii. Manifestările neurologice asociate sunt retardul mental şi tulburările psihice, hipertonus, dereglări de vorbire. Tratamentul presimptomatic previne apariţia crizelor epileptice şi agravarea semnelor neurologice. Diagnosticul se bazează pe creşterea concentraţiei în sânge a fenilalaninei.

Boala urinei cu miros de arţar (MSUD, leucinoza) este o tulburare a metabolismului aminoacizilor cu lanţ ramificat în care se acumulează în fluidele corpului cantităţi crescute de leucină, izoleucină şi valină. Caracteristicile clinice sunt: mirosul de zahăr ars în urină, retard mintal sever, hipotonie muscular, clonii, convulsii, vărsături, acidoză, comă şi deces în primul an de viaţă. Examinările diagnostice arată acidoză metabolică severă, cetoză şi hipoglicemie. Leucina, izoleucina, valina au concentraţii crescute în plasmă şi urină.

Tulburări ale ciclului ureei sunt boli genetice cauzate de deficienţe în una dintre enzimele ciclului ureei (carbamil-fosfat sintetaza, ornitin transcarbamilaza, argininosuccinat sintetaza şi arginaza), cauzând acumularea amoniacului în sânge. Tabloul clinic în perioada neonatală se manifestă prin: convulsii, hipotonie, vărsături, comă şi/sau deces. Diagnosticul unei anomalii a ciclului ureei impune măsuri de urgenţă, deoarece o hiperamonemie superioară la 1000 µM/L (normal: 64-107 µM/L) timp de 3 zile determină sechele neurologice ireversibile. Dacă controlul metabolic este bun, epilepsia este rară în cursul evoluţiei acestor boli [4].

Hipoglicemia este cauza frecventă a convulsiilor neonatale corectabile. Hipoglicemia secundară unei patologii sistemice, ca sepsisul este uşor de corectat prin infuzie de glucoză cu viteza egală cu rata de oxidare a glucozei bazale (5-7mg/kg/min la nou-născuţi). Convulsiile prelungite cauzate de hipoglicemie duce la scleroză hipocampală şi ulterior la epilepsie de lob temporal. Pentru toţi copiii care prezintă hipoglicemia este necesar de investigat glucoza în sânge, acizii graşi liberi, amoniacul, insulina, hormonul de creştere şi cortizolul, cetona în urină şi acizii organici [3].

Deficit de GLUT 1. Proteina GLUT 1 este principalul transportor al glucozei care traversează bariera hematoencefalică. Deficitul de GLUT 1 se manifestă prin epilepsie farmacorezistentă cu debut precoce, retard psiho-motor, microcefalie, semne de afectare piramidală, extrapiramidală şi cerebeloasă. Pe nemâncate simptomatologia se poate accentua. Confirmarea diagnosticului se face în baza cercetării transportului de glucoză prin membrane eritrocitară şi prin analiza genetică. Epilepsia este rezistentă la tratament, principiul principal fiind dieta cetogenică, care furnizează corpi cetonici ca şi substrat energetic pentru sistemul nervos [1].

Tulburări ale metabolismului creatinei cuprinde trei defecte diferite: afectarea transportului creatinei în sistemul nervos (legată de cromosomul X); afectarea sintezei de creatină în deficitul enzimei GAMT (guanidinoacetat metiltransferaza); afectarea sintezei de creatină în deficitul enzimei AGAT (arginin-glicin amidinotransferaza). Epilepsia este asociată doar în deficitul de GAMT, care frecvent este refractară la tratamentul antiepileptic. Suplimentarea doar a creatinei frecvent duce la ameliorare. La copii crizele epileptice pot fi manifestate prin: sindrom West, absenţe atipice, crize astatice şi convulsii generalizate tonico-clonice (CGTC). Diagnosticul deficiului de GAMT, poate fi suspectat atunci când în analiza biochimică este crescută excreţia de compuşi guanidinici în urină [5].

Maladiile de tezaurizare lizozomală. Ceroid lipofuscinoza **neuronală** este o patologie neurodegenerativă fiind determinată de lipsa genei NCL, responsabilă de sinteza proteinelor lizozomale ce distrug lipofuscina. Astfel, lipofuscina se acumulează şi produce leziuni neuronale ireversibile. În forma infantilă (NCL 1), convulsiile apar la sfârşitul primului an de viaţă (convulsii mioclonice, atonice şi CGTC) asociate cu întârziere psihomotorie severă, tulburări motorii. Manifestările clinice în forma infantilă târzie (NCL 2) apar de obicei după al doilea an de viaţă: întârzierea dezvoltării limbajului, convulsii generalizate tonico-clonice, atone, mioclonice. Diagnostic se confirmă prin studiul enzimatic al activităţii palmitinprotein thioesterazei (NCL 1) sau tripeptidil peptidazei 1 (NCL2) în pete de sânge şi prin analiza genetică [2].

Mucolipidoza I este determinată de deficit de neuraminidază, determinând acumularea intracelulară de glicoproteine ce conţin acid sialic. Primele manifestări clinice survin în primul an de viaţă. Tabloul clinic include retard mental moderat, visceromegalie şi convulsii, epilepsia mioclonică progresivă. Examenul oftalmologic evidenţiază opacităţi corneene şi pată roşie-cireşie maculară. Cu vârsta apare ataxia şi dereglări de vedere (opacităţi cristaliniele). Control ineficient cu terapie antiepileptică.

Afectarea sistemelor de neurotransmiţători. Hiperglicinemia noncetonică se datorează deficienţei complexului enzimatic de clivare a glicinei (neurotransmiţătorul inhibitor major în creier şi măduva

spinării) responsabil de acumularea glicinei în toate ţesuturile, deci şi în SNC. În 80% dintre cazurile de hiperglicinemie noncetonică cu debut în perioada neonatală este vorba de deficit a proteinei P, iar 20% cazuri, deficit a proteinei T. În forma neonatală simptomele clinice apar în primele 6-36 ore manifestate prin hipotonie extremă, letargie, dificultăţi de alimentaţie. Epilepsia severă apare în cursul primelor luni, cu crize mioclonice, evoluând în spasme infantile sau crize parţial motorii. Diagnosticul este sugerat de creşterea concentraţiei de glicină în sânge şi LCR; prin demonstarea raportului crescut al glicinei în LCR/plasmă >0.08; scăderea activităţii de degradare hepatică a glicinei, cromatografia aminoacizilor organici urinari pentru eliminarea hipergliciemiilor secundare. Tratamentul epilepsiei se face cu medicaţie antiepileptică convenţională. Acidul valproic, din punct de vedere teoretic, trebuie evitat, acesta inhibând clivarea hepatică a glicinei [1, 4].

Deficitul în GABA transaminază (GABA T) este o patologie extrem de rară, fiind raportată în studiile internaţionale doar 3 pacienţi. Clinic, copiii afectaţi, prezintă precoce retard psihomotor, hipotonie, convulii. Examenul neuropatologic al SNC al unui copil decedat a evidenţiat aspectul de leucodistrofie. Diagnosticul poate fi susţinut prin creşterea importantă a nivelului GABA în plasmă şi LCR. Determinarea activităţii GABA T se poate efectua la nivelul limfocitelor, limfoblaştilor şi hepatocitelor. Tratament specific în această patologie nu există [2, 8].

Epilepsia piridoxin dependentă (EPD) cu debut precoce (manifestările clinice apar din primele zile de viaţă) decurge cu convulsii prenatale din săptămâna a 20-a de gestaţie. Convulsiile apar din primele zile de viaţă şi sunt rezistente la terapia antiepileptică [7]. Administrarea intravenoasă a 100 mg piridoxină, stopează rapid activitatea convulsiilor. În EPD cu debut tardiv, convulsiile apar până la vârsta de 3 ani, cel mai frecvent în context febril. Administrarea zilnică a 100 mg piridoxină, stopează activitatea convulsivă în 1-2 zile. Tratamentul este pe tot parcursul vieţii şi doza uzuală de piridoxină este de 15mg/kg/zi. Mecanismul molecular rămâne neelucidat în EPD. Acidul pipecolic este un posibil marker metabolic pentru acesastă patologie ce se poate determina în plasmă sau lichidul cerebrospinal, în care este crescut înainte de tratament şi descreşte pe durata tratamentului, deşi nu atinge nivelul normal.

Deficitul de piridoxamin fosfat oxidază. Piridoxamin fosfat oxidaza catalizează conversia piridoxin fosfatului în cofactorul activ piridoxal fosfat. Piridoxal fosfatul este cofactor pentru diferite enzime în sinteza neurotransmiţătorilor şi în degradarea treoninei şi glicinei. Convulsiile în perioada neonatală sunt similare celor cu EPD cu debut precoce şi se stopează la administrare de piridoxal fosfat (10-15mg/kg/zi). Markerii biochimici sunt: scăderea concentraţiei de acid homovalinic şi acid 5-hidroxiindolacetat (produşi de descompunere a dopaminei şi serotoninei), şi concentraţii scăzute de 3-metoxitirozină, glicină şi treonină în lichidul cerebrospinal [3, 7].

Deficitul de biotinidază. Biotina este cofactor pentru diferite carboxilaze. Biotinidaza este o enzimă care ajută la reciclarea biotinei endogene. Epilepsia apare după primele 3-4 luni de viaţă, mai frecvent sub formă de spasme infantile asociate cu hipotonie, întârziere în dezvoltare, letargie. Indicii pentru diagnostic sunt alopecia şi dermatita. Convulsiile refractorii răspund prompt la doze mici de biotină.

Epilepsia în afecţiuni mitocondriale. Patologia mitocondrială este frecvent asociată cu epilepsia. La nou nascuţi şi copiii cu tulburări mitocondriale, epilepsia este întâlnită 26-60% cazuri, mai frecvetă în patologia cu debut precoce şi retard psihomotor sever. Convulsiile în encefalopatiile mitocondriale sunt polimorfe: convulsii tonice, clonice, mioclonice, spasme infantile [5].

Concluzii:

1. În EÎM epilepsia este deseori cel mai frecvent simptom. Se presupune o patologie metabolică în cazul convulsiilor rezistente la tratament sau dacă acestea sunt însoţite de retard mental sau dereglări de motilitate.
2. Epilepsia copilului are probabilitatea mai mare de a avea o cauză metabolică decât cea a adultului.
3. Toţi nou-născuţii care prezintă convulsii trebuie testaţi pentru deficinţe tratabile de cofactori. În lipsa unui tratament specific sau în condiţiile unui efect insuficient al acestuia, se administrează tratament convenţional cu antiepileptice, în funcţie de tipul crizei.

Bibliografie

1. Applegarth D.A., Toone J.R. *Glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycinaemia): review and update.* J Inherit Metab Dis 2004; 27:417-22.
2. Bagci S., Zschocke J., Hoffmann G.F., Bast T., Klepper J., Müller A. *Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F151-2.
3. Bahi-Buisson N., Mention K., Legher P.L. *Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism.* Arch Pediatr 2005; 13:284-292. Doi:10.1016/j.arcped.10.024.
4. Gospe Jr. S.M. *Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies.* Chang Gung Med J 2010;33:1-12.
5. Joshi S.N., Fathalla M., Koul R., Maney M.A., Bayoumi R. *Biotin responsive seizures and encephalopathy due to biotinidase deficiency.* Neurol India 2010;58:323-4.

6. Kuo M.F., Wang H.S. *Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine.* Pediatr Neurol 2002; 26:146-7.

7. Leonard J.V., Morris AAM. *Diagnosis and early management of inborn errors of identification presenting around the time of birth.* Acta Pediatrica 2006; 95:6-14.

8. Leuzzi V. *Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment.* J Child Neurol 2002;17(3):S89-97.

9. Uşurelu N., Garaeva S., Lîsîi L., Ţurea V. *Determinativele individualizării tratamentului dereglărilor metabolismului fenilalaninei.* Buletin de perinatologie. Chişinău, 2009, nr. 3, p.219-227.

IMPACTUL VÂRSTEI ŞI A UNOR MALADII ASUPRA FUNCŢIEI ERECTILE LA PACIENTUL ADULT

Ion Dumbrăveanu – dr. în şt. med., conf. univ.,
Catedra Urologie şi Nefrologie Chirurgicală, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Funcţia erectilă reprezintă oglinda stării de sănătate a bărbatului. Primele studii epidemiologice privitor disfuncţiile erectile au arătat creşterea prevalenţei odată cu înaintarea în vârstă. Studiile ulterioare, care continuă până în prezent, au arătat importanţa altor factori şi corelaţii cu alte maladii. În lucrare sunt prezentate concepţiile actuale despre disfuncţia erectilă, care sunt factori de risc comuni şi impactul altor maladii, în primul rând cardiovasculare, endocrine sau a depresiei asupra funcţiei erectile.

Cuvinte-cheie: funcţie erectilă, disfuncţie erectilă, factori de risc

Summary. The impact of age and disease on erectile function in adult patients

The erectile function is a mirror of the man's health. Early epidemiological studies showed the increasing prevalence of erectile dysfunction with age. Subsequent studies, which currently continues, have shown the importance of other factors and correlations with other diseases. The actual paper presents current views about erectile dysfunction, which risk factors are common, and the impact of other diseases, primarily cardiovascular, endocrine or depression on erectile function.

Key words: erectile function, erectile dysfunction, risk factors

Резюме. Влияние возраста и некоторых заболеваний на эректильную функцию у взрослых пациентов

Эректильная функция является зеркалом здоровья мужчины. Первые эпидемиологические исследования показали рост распространенности эректильной дисфункции с возрастом. Последующие исследования, продолжающиеся и в настоящее время, показали значимость других факторов и наличие корреляции эректильной дисфункции с другими заболеваниями. В статье представлены современные взгляды на эректильную дисфункцию, показаны общие факторы риска, а так же влияние других заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, эндокринных или депрессий на эректильную функцию.

Ключевые слова: эректильная функция, эректильная дисфункция, факторы риска

Introducere

Activitatea sexuală umană reprezintă un aspect important al sănătăţii fizice şi psihice a unui individ, fiind un indicator al calităţii vieţii pe întreaga durată a ei. O sexualitate normală presupune şi implică o stare funcţională adecvată a sistemelor neuroendocrin, vascular, psihologic şi o coeziune socială relevantă. Cu toate că sexualitatea este un proces bio-psihosocial complex cu o multitudine de aspecte ce ţin de tradiţii etnice, culturale, socio-economice, aspectele medicale ale sexualităţii sunt cele de bază cu o contribuţie esenţială în apariţia, menţinerea sau dispariţia ei.

Funcţia erectilă este cel mai predictiv parametru al funcţiei sexuale masculine şi în mare parte şi a celei feminine. Erecţia este un fenomen neurogen, vascular şi tisular sub control hormonal. Ea include dilatarea arterială, relaxarea musculaturii netede, activarea mecanismului venoocluziv [8].

Disfuncţia erectilă (DE) este incapacitatea totală sau parţială a unui bărbat de a obţine şi/sau menţine o erecţie suficientă pentru realizarea şi finalizarea unui act sexual satisfacător [9].

Scopul studiului este analiza, prezentarea şi sistematizarea factorilor care influenţează asupra funcţiei erectile la bărbatul adult.

Dependenţa funcţiei erectile de vârstă

Cu toate că, intensitatea funcţiei sexuale scade odată cu vârstă, iar studiile ştiinţifice arată că, prevalenţa DE şi severitatea ei cresc direct proporiţional cu vârsta, disfuncţia erectilă nu poate fi interpretată doar ca o manifestare a senescenţei. Bărbaţii în vârstă pot continua activitatea sexuală pe parcursul întregii vieţi. Părerea precum că, activitatea sexuală este limitată de vârstă şi este doar prerogativa tinerilor, este falsă. Chiar dacă înaintează în vârstă, numărul bărbaţilor din decada a opta sau chiar a noua de viaţă care continuă să se bucure de activitatea sexuală şi erecţii adevărate este considerabil [17]. Este confirmat faptul că activitatea sexuală se menţine la cei vârstnici, dar cu diminuarea libidoului, erecţiei şi a satisfacţiei de la activitatea sexuală [2]. Lindau pe un eşantion de 1455 bărbaţi cu vârsta între 57 şi 85 ani, arată o prevalenţă a DE moderate şi severe de 37%, iar la cei de peste 75 ani de 44%. Circa 50% dintre persoanele chestionate au raportat utilizarea unor substanţe farmacologice pentru ameliorarea erecţiei. Autorii menţionează că, 50% dintre bărbaţii cu vârsta peste 50 ani au funcţia erectilă normală, deci DE nu este o consecinţă înevitabilă vârstei, ci trebuie căutaţi şi alţi factori predispozanţi, medicali sau psihosociali. Asupra funcţiei sexuale are impact şi dipoziţia sau starea de spirit, relaţiile interpersonale şi nu în ultimul rând calitatea vieţii fiecărei persoane concrete [8, 18].

Funcţia erectilă şi maladiile cardiovasculare Funcţia erectilă este dependentă de starea sistemului cardiovascular. Corelaţii directe dintre disfuncţia erectilă şi maladiile cardiovasculare au fost arătate începând cu studiul MMAS, realizat de Feldman în 1994. Alte studii arată că, circa 84% dintre bărbaţi şi 81% femei cu patologii cardiace cronice au probleme de ordin sexual, manifestate la bărbaţi prin disfuncţie erectilă şi pierderea libidoului, iar la femei prin dispariţia lubrefierii vaginale şi frigiditate [25]. La pacienţii cu maladii cardiovasculare stabilizate activitatea sexuală nu este contraindicată, ci chiar trebuie încurajată ca o formă de efort fizic cu intensitate moderată [1]. Studiul realizat în cadrul unei clinici de infarct miocardic, a arătat aparţia dereglărilor sexuale înainte de survenirea infarctului miocardic. S-a determinat că 51% pacienţi în perioada preinfarct au acuzat probleme de erecţie, 69% diminuarea dorinţei sexuale, iar 48% insatisfacţie de la activitatea sexuală [22]. DE şi patologia cardiovasculară foarte rar sunt evidente şi diagnosticate în acelaşi timp. De obicei primele apar manifestările disfuncţiei erectile, uneori cu o diferenţă de mai mulţi ani. Fenomenul se explică prin faptul că, arteriile peniene şi cardiace au mărimi diferite, cele peniene au un diametru de 1-2mm, comparativ cu arteriile coronare de 3-4mm. La acelaşi nivel al disfuncţiei endoteliale, ateroscleroza poate duce la o reducere semnificativă a fluxului sanguin în ţesuturile erectile, comparativ cu arterele coronare. Prin urmare, patul vascular al penisului ar putea fi un indicator sensibil al bolilor vasculare sistemice [20].

Funcţia erectilă şi diabetul zaharat. Diabetul zaharat a fost primul factor de risc studiat, incriminat iniţial în apariţia, ulterior în progresia disfuncţiilor erectile. Romeo şi Seftel în 1999 au afirmat că dereglările erectile sunt cele mai frecvente manifestări iniţiale ale diabetului zaharat. În dependenţă de gravitatea şi durata DZ, incidenţa DE oscilează de la 20 la 85%. Seftel în 2004 a arătat că, 20% dintre bărbaţii cu DE primar depistată suferă de DZ [23,26]. Fiziopatologia DE induse de diabet este multifactorială şi este dificil de apreciat o singură cauză. Este incriminată creşterea nivelului de radicali liberi, afectarea sintezei de oxid nitric, a dereglării receptorilor de B endotelină la nivel de endoteliu vascular, a transmiterii impulsului nervos sau dereglarea sintezei de testosteron [29].

Depresia şi funcţia erectilă. Mai multe studii epidemiologice arată prezenţa unei triade clasice de maladii cu influenţă asupra funcţiei erectile, precum maladiile cardiovasculare, diabetul şi depresia [10]. Prevalenţa depresiei la pacienţii cu disfuncţie erectilă este de la 11 la 21%. În acelaşi timp pacienţii cu dereglări sexuale au un risc semnificativ crescut de a dezvolta o depresie, pe care nu au avut-o anterior, de cel puţin 2,24 ori. ($P<0,001$). Incidenţa depresiei este mai mare în primul an de la apariţia problemelor erectile [5,16]. Depresia, anxietatea şi problemele psihologice sunt cel mai frecvent asociate sau pot fi cauza disfuncţiei erectile în special la bărbaţii tineri. La bărbatul adult prezenţa depresiei odată cu DE creşte substanţial riscul de a dezvolta o patologie cardiovasculară, iar unii cercetători afirmă că deoarece cele trei condiţii se potenţiază reciproc, tratamentul lor să nu fie efectuat separat, de diferiţi specialişti, în instituţii medicale diferite, ci concomitent [12].

Funcţia erectilă şi simptomatologia tractului urinar inferior (LUTS). Studiile epidemiologice arată corelaţii directe între funcţia erectilă şi simptomele de tract urinar (LUTS), independent de vârstă sau alte comorbidiaţi ca diabetul sau hipertensiunea arterială. Studiul corelaţional dintre LUTS la pacienţii cu adenom de prostată şi disfuncţie erectilă realizat de Rosen, a arătat că 72% bărbaţi cu DE suferă de simptomatologie urinară joasă [24]. Conform altui studiu realizat pe un eşantion de 2954 pacienţi, prevalenţa DE la pacienţii cu LUTS a fost de 49%, iar severitatea LUTS a fost un predictor puternic al disfuncţiei erectile cu o probabilitate de 8,90 ($p<0.05$). Prezenţa sau schimbarea LUTS spre o categorie de

severitate mai mare a avut un impact mai mare asupra erecţiei decât îmbătrânirea cu 10 ani. Studiul a arătat că, 24,8% pacienţi nu au activitate sexuală din cauza LUTS [30]. Este dificil de stabilit relaţii cauzale directe între funcţia erectilă şi LUTS, dar sunt cel puţin patru mecanisme patofiziologice comune: modificarea biodisponibilităţii oxidului nitric, hiperactivitatea receptorilor alfa adrenergici, ateroscleroza pelvină şi dereglarea hormonilor sexuali. Bărbaţii care solicită consult pentru o patologie trebuie să fie investigaţi complex, cu evaluarea obligatorie a funcţiei sexuale. Pe de altă parte LUTS se ameliorează, după administrarea de fosfodiesteraze-5 (PDE5). Iar în caz de deficit de testosteron, administrarea sa poate avea rol terapeutic în tratamentul LUTS [21,28].

Hipogonadismul şi funcţia erectilă. Rolul androgenilor în apariţia şi menţinerea erecţiei este controversat. Există păreri diametral opuse în direcţia dată. Totusi, ultimele studii arată un rol direct al deficitului de testosteron asupra apariţiei dereglărilor erectile. Deficitul de androgeni provoacă scăderea libidoului, obezitate de tip abdominal, generează supraponderabilitate şi favorizează apariţia sindromului metabolic prin creşterea rezistenţei către insulină, modificări ale lipidogramei, scăderea raportului testosteron/estradiol şi accentuarea disfuncţiei endoteliale [3]. Sunt studiate corelaţii între DE şi nivelul de testosteron total, obezitate, circumferinţa taliei, nivelul globulinei legate de hormonul sexual, cu tendinţe de scădere a testosteronului liber la bărbaţii de vârstă medie şi mai mare cu obezitate asociată [31]. Nivelul de testosteron total este mai mic la pacienţii cu disfuncţie erectilă şi depresie. Pe un eşantion de 157 pacienţi cu vârsta medie de 53 ani, care prezentau DE şi depresie, nivelul de testosteron a fost scăzut sub nivelul minim la 36% pacienţi, comparativ cu 18% la pacienţii cu DE, fără depresie. Riscul de a avea depresie este mai mare de 1,94 ori la pacienţii hipogonadali cu DE. Nivelul crescut de testosteron liber sau total este un factor independent, care reflectă funcţia erectilă la bărbaţii tineri. S-a observat că, bărbaţii cu nivel scăzut de testosteron liber şi crescut de SHBG vor dezvolta o DE de 4,6 ori mai frecvent decât cei cu nivel normal sau crescut a acestora [19].

Funcţia erectilă şi alte comorbidităţi medicale În literatură sunt descrise asocieri dintre disfuncţiile sexuale şi diverse maladii. Au fost raportate corelaţii între patologia glandei tiroide şi DE. Studul caz-control realizat de Keller, pe 2 eşantioane de 6310 pacienţi adulţi cu DE şi 8930 pacienţi cu funcţie eretilă păstrată a arătat la cei cu DE prezenţa hipertireoidismului în 207 cazuri (3,3%), şi 362 cazuri (1,9%) la cei fără DE. Oddis ratio pentru hipertireoidism a fost de 1,64, ($p<0,001$) decât a grupului de control. Indicele este mai mic pentru vârsta 18-39 ani, si atinge cote maxime la grupul de vârstă 60-69 ani [14]. *Migrena* este un factor de risc pentru DE în special la populaţia tânără. Studiul realizat în Taiwan pe un eşantion de 5763 pacienţi cu DE, arată că pacienţii cu DE au avut anterior migrenă de 1,63 ($p<0.05$) mai frecvent, comparativ cu grupul de control [13]. Au fost raportate asocieri între DE şi *glaucomul cu unghi deschis*. Ipoteza a apărut datorită faptului că, glaucomul cu unghi deschis este frecvent asociat cu tulburări metabolice sistemice sau cardiovasculare. Studiul caz control realizat pe un eşantion de 4605 pacienţi cu DE, a arătat o prevalenţă a glaucomului de 1,1%, comparativ cu 0,4% la grupul de control, sau o probalitiate de 2,85 de dezvoltare a glaucomului la pacienţii cu disfuncţie erectilă [6]. *Maladiile gastrointestinale* sunt frecvent asociate cu DE. Studiul realizat pe un eşantion de 17608 pacienţi cu *colon iritabil* a arătat o incidenţă mai mare a disfuncţiei erectile de circa 2,92 ori, comparativ cu lotul martor [4]. Un factor predictor independent al DE este *constipaţia cronică*, fapt demonstrat de studiul lui Gwee în 2012, pe un eşantion de 2276 subiecţi, cu o prevalenţă a DE de 60,5% la barbaţii vârstnici cu constipaţie, comparativ cu 48% media generală [11]. *Ulcerul gastric,* este un alt factor de risc a funcţiei erectile. La pacienţii cu DE, propabilitatea de a avea în anamneză un ulcer gastric este de 4,12, comparativ cu grupul de control [15].

Prezenţa disfuncţiei erectile creşte riscul de apariţie a *cancerului.* Chung a urmărit timp de 5 ani un număr de 1882 persoane adulte, diagnosticate cu DE, şi un număr de 9410 subiecţi din lotul de control. Din pacienţi cu DE, 43 (2,3%) au dezvoltat cancer, comparativ cu 183 (1,6%) din lotul martor. După ajustarea la alţi factori de risc pentru cancer, s-a concluzionat că, probabilitatea de a dezvolta cancer este de 1,43 la pacienţii cu DE, iar incidenţa cancerului este mai mare la pacienţii cu DE decât în populaţia generală [7]. Disfuncţia erectilă afectează circa o treime (31,5%) dintre bărbaţii cu leziuni sau traumatisme pelvine, iar debutul DE are o legătură semnificativă cu tipul de traumatism pelvin. Rata de răspuns la tratamentul cu inhibitori de PDE5 este mai mare la cei cu DE posttraumatism pelvin, circa 85% succes. Medicii traumatologi trebuie să prevină pacientul despre problemele sexuale posibile ca urmare a leziunilor pelvine [27].

Concluzie. Funcţia erectilă reflectă starea de sănătate generală a organismului masculin. Ea este mai puţin dependentă de vârstă şi în corelaţie directă cu prezenţa altor maladii. Disfuncţia erectilă are o incidenţă cresută la pacienţii cu maladii cardiovasculare, diabet zaharat sau depresie, având aceiaşi factori de risc: sedentarismul, obezitatea, fumatul,

hipercolesterolemia sau sindromul metabolic. Lucrătorii medicali, indiferent de specialitate, trebuie să abordeze prezenţa dereglărilor erectile în context clinic; adeseori disfuncţia erectilă la pacientul adult fiind primul semnal al altor maladii sau comorbidităţi.

Bibliografie

1. Alberti L. Torlasco C. Lauretta L. and all. *Erectile dysfunction in heart failure patients: a critical reappraisal.* Andrology. 2013 1 (2) 177-91.
2. Araujo A.B., Mohr B.A. and all. *Changes in sexual function in middle-aged and older men: longitudinal data from the Massachusetts Male Aging Study.* J Am Geriatr Soc 2004.52(9):1502–1509.
3. Calomfirecu N. *Disfuncţia erectilă*. Bucureşti 2009. P176-177.
4. Chao C.H., Lin C.L., Wang H.Y. and all. *Increased subsequent risk of erectile dysfunction in patients with irritable bowel syndrome: a nationwide population-based cohort study.* Andrology. 2013 1(5):793-8.
5. Chou P., Chou W., Chen M. and all. *Newly diagnosed erectile dysfunction and risk of depression: A population-based 5-year follow-up study in Taiwan.* J Sex Med 2015;12:804–812.
6. Chung S., Hu C., Ho J. and all. *Open-angle glaucoma and the risk of erectile dysfunction: a population-based study.* Ophthalmology. 2012.119 (2):289-93.
7. Chung S., Kang J., Liao C. and all. *Increased risk for cancer following erectile dysfunction: a population-based follow-up study.*J Sex Med 2011.8(5): 1513-20.
8. *Contemporany treatment of erectile disfunction.* A clinical cuide. Editor KevinT.mc Vary. Springer Science + Busines Media. LLC.2011. p. 39-51.
9. Feldman H., Goldstein I., Hatzichristoiu D. *Impotence and its medical and psyhosocial correlates: Results of the Massachuttesmale Agin Study*. Journal of Urology. 1994.151.(1) 54-61.
10. Giuliano F., Leriche A., Jaudinot E. and all. *Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both.* Urology 2004 64(6),1196–1201.
11. Gwee K.A., Siah K.T., Wong R.K. and all. *Prevalence of disturbed bowel functions and its association with disturbed bladder and sexual functions in the male population.* Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2012, 27(11):1738-44.
12. El-Sakka A.I. *Erectile dysfunction, depression, and ischemic heart disease: does the existence of one component of this triad necessitate inquiring the other two? J*ournal of sexual Medicine. 2011 8(4):937-40; p. 941.
13. Huang C.Y., Keller J.J., Sheu J.J. and all. *Migraine and erectile dysfunction: evidence from a population-based case-control study.* Cephalalgia. 2012 32(5):366-72.
14. Keller J.,Chen K., Lin C. *Hyperthyroidism and erectile dysfunction: a population-based case-control study.* Int Journal of Impotence Research. 2012 24(6):242-6.
15. Keller J.J. Lin H.Y. Chung S.D. Lin H.C. *A population-based study on the association between gastric ulcers and erectile dysfunction in Taiwan.* Journal of Sexual Medicine. 2012 9(3):686-93.
16. Khoo E., Tan N., Low W. *Erectile dysfunction and comorbidities in aging men: an urban cross-sectional study in Malaysia.* J sex medicine. 2008. 5 (12) 2925-34.
17. Laumann E., Nicolosi A., Glasser D. and all *Sexual problems among women and men aged 40–80y: Prevalence and correlates identifed in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors.* Int Journal of Impotence 2005 17(1), 39–57.
18. Lindau S.T., Schumm L.P., Laumann W., Levinson W., and all. *A study of sexuality and health among older adults in the Unidet Stares of America*. The New England Journal of Medcine. 2007. 357 (8). 762-774.
19. Luo Y., Zhang H., Liao M. and all. *Sex hormones predict the incidence of erectile dysfunction: From a population-based prospective cohort study (FAMHES).* J Sex Med 2015;12:1165–1174.
20. Montorsi P., Ravagnani P., Galli S., et al. *Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: The COBRA trial.* European Heart Journal. 2006, 27(22), 2632–2639.
21. Orabi H. Albersen M. Lue TF. *Association of lower urinary tract symtoms and erectile dysfunction: pathophysiological aspects and implications for clinical management.* Int J of Impotence.2011, 23(3):99-108.
22. Puchalski B., Syzmanschi F., Kowalik R. *The prevalence of sexual disfunction before myocardial infarction in population of Polosh men: a retrospective pilor study.* Kardiologia Polsca. 2013. 71(11) 1168-73.
23. Romeo J.H., Seftel A.D., Madhun Z.T. *Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control*. J Urol. 2000;163(3):788-791.
24. Rosen R., Altwein J., Boyle P. and all *Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7).* Eur Urol 2003. 44:637–649.
25. Schwarz R., KapurV., Bionat S. and all. *The prevalence and clinical relevance of sexual dysfunction in women and men with chronic heart failure.* International Journal of Impotence Research (2008) 20, 85–91.
26. Seftel D., Sun P., Swindle R. *The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction.* J Urol. 2004;171(6):2341-2345.
27. Sramkova T. Filipinsky J. Sutory M. Wendsche P. Kocis J. *Erectile dysfunction after traumatic pelvic injury.* Rozhledy V Chirurgii.2005 84(6):299-302.
28. Stief C.G., Porst H., Neuser D. *A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* Eur Urol. 2008 Jun;53(6):1236-1244.
29. Thorve V.S. Kshirsagar A.D. Vyawahare NS. Joshi V.S. Ingale K.G. Mohite R.J. *Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology pathophysiology and ma-*

nagement. Journal of Diabetes & its Complications.2011. 25(2):129-36.

30. Wein A.J., Coyne K.S., Tubaro A. and all. *The impact of lower urinary tract symptoms on male sexual health:* EpiLUTS. BJU Int 2009. 103(Suppl 3):33–41.

31. Yousef Almehmadi, Dany-Jan Yassin & Aksam A. Yassin. *Erectile dysfunction is a prognostic indicator of comorbidities in men with late onset hypogonadism.* The Aging Male. Early online. 2015 DOI: 10.3109/13685538.2015.1046044.

SIGURANŢA APLICĂRII PESTICIDELOR – CERINŢĂ DICTATĂ DE SĂNĂTATEA POPULAŢIEI

Mariana Zavtoni – cercet. şt.,
Centrul Naţional de Sănătate Publică

Rezumat

Siguranţa aplicării pesticidelor se caracterizează prin lipsa oricărui impact nefast asupra sănătăţii umane, reprezentanţilor lumii animale şi factorilor de mediu. Există multe dovezi cu privire la asocierea între expunerea la pesticide şi incidenţa bolilor cronice, inclusiv a cancerului, bolii Parkinson, bolii Alzheimer, sclerozei multiple, diabetului zaharat, bolilor cardiovasculare. Persoanele a căror activitate este legată de utilizarea pesticidelor au manifestat diverse dereglări a sănătăţii, geneza cărora poate fi condiţionată de impactul preparatelor pesticidice.

Cuvinte-cheie: pesticide, boli cronice, mediul ocupaţional, persoane implicate profesional

Summary. Problem of the influence on human healtf of pesticides

The safety of pesticide application is characterized by the absence of any negative impact on human health, representatives of the animal world and the environment. There is ample evidence on the association between pesticide exposure and incidence of chronic diseases, including cancer, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, diabetes, cardiovascular disease. Persons whose activity is linked to the use pesticides showed various health disorders, the genesis of which may be subject to the impact of pesticide formulations.

Key words: pesticides, chronic diseases, occupational environment, people professionally involved

Резюме. Проблема влияния пестицидов на здоровье человека

Безопасность применения пестицидов характеризуется отсутствием какого-либо негативного воздействия на здоровье человека. Существует достаточно доказательств о связи между воздействием пестицидов и заболеваемости хронических заболеваний, включая рак, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. Лица, чья деятельность связана с использованием пестицидов показали различные расстройства здоровья, генезис которых может подвергаться воздействию пестицидных составов.

Ключевые слова: пестициды, хронические заболевания, профессиональная среда, лица, профессионально занимающиеся

Actualitate. Este incontestabil faptul că sănătatea umană este influenţată de calitatea mediului său natural şi social. Multiplele şi variatele riscuri pentru sănătatea lumii contemporane sunt generate în mare măsură de activitatea antropogenă, care deseori se soldează cu degradarea ecologică conjugată cu o morbiditate sporită prin boli evitabile, care cauzează pierderi ireversibile pentru societate [1].

Prioritatea fundamentală a profilaxiei primare este prevenirea impactului nociv asupra sănătăţii populaţiei, depistarea precoce a factorilor de risc şi combaterea lor. Realizarea acestei priorităţi la nivel de populaţie este considerată astăzi nu numai problemă a siguranţei alimentelor, ca atare, ci şi o problemă de sănătate publică.

Starea de sănătate a populaţiei în relaţie cu aplicarea pesticidelor (produselor de uz fitosanitar) în agricultură este una din problemele igienice de maximă actualitate, întrucât la nivel global se atestă lărgirea gamei de produse şi intensificarea aplicării lor la scară internaţională [2]. Pesticidele sunt compuşi chimici ce se utilizează în combaterea diferitor dăunători ale plantelor. Multe pesticide sunt toxice şi pentru om. Principalul beneficiar al lor este domeniul agrar.

Pentru Republica Moldova sunt deosebit de actuale explorările în domeniul utilizării produselor de uz fitosanitar – una din tehnologiile agrotehnice principale proprii unei agriculturi contemporane.

În acest context, este de menţionat faptul, că la nivel global agricultura se consideră a fi unul dintre cele

mai periculoase sectoare de activitate, deoarece utilizarea pesticidelor duce la contaminare şi la expunerea inevitabilă intenţionată/neintenţionată a unor categorii de populaţie, iar prin acumularea lor în produsele agricole, sol şi apele subterane prezintă un permanent şi potenţial risc de lungă durată [3]. Astfel, utilizarea pesticidelor şi erbicidelor pentru majorarea productivităţii agriculturii, actualmente este estimată ca pericol ecologic global, plasat pe locul III în raportul OMS „Planeta Noastră Sănătatea Noastră" [WHO].

Utilizarea în Republica Moldova a pesticidelor la cote maxime este caracteristică pentru perioada anilor 1975-1985 *(figura 1)*.

Actualitatea cercetărilor în acest domeniu este determinată de reformele socio-economoce de trecere la economia de piaţă, implementate pe parcursul a ultimilor 25 de ani în Republica Moldova. Este important de menţionat şi schimbările care au avut loc în sistemul ocrotirii sănătăţii, inclusiv implementarea medicinii de familie şi asigurărilor obligatorii în medicină.

Impactul pesticidelor asupra organismului uman nu este selectiv. Acestea pot să provoace intoxicaţii acute cu afectarea mai multor sisteme şi organe, în special la persoanele care lucrează la producerea şi aplicarea lor.

Efectele adverse ale pesticidelor asupra populaţiei şi mediului depind de un şir de factori: proprietăţile substanţelor active componente, condiţiile şi metoda de aplicare, capacitatea de a persista în mediu, de a se bioacumula, transforma etc. [4,5].

Impactul pesticidelor asupra sănătăţii. La ziua de azi, cercetătorii ştiinţifici prioritizează problema sănătăţii publice şi a prevenţiei maladiilor non-transmisibile. Omenirea se confruntă cu diferite patologii non-transmisibile, ce ţin de mai mulţi factori, inclusiv ocupaţionali [3].

Riscul toxicologic al pesticidelor în special apare prin capacitatea de concentrare în diferite medii (sol, alimente etc.) [5].

Expunerea persoanelor la efectele directe ale agenţilor poluanţi, cum ar fi pesticidele, este însoţită de unele modificări în starea de sănătate. Aceste modificări se manifestă prin creşterea morbidităţii, creşterea mortalităţii, apariţia unor modificări fizio-patologice. Contactul pe termen lung cu pesticidele poate să producă disfuncţii ale diferitor aparate şi sisteme ale organismului uman: sistemele nervos, endocrin, imun şi de reproducere, cardiovascular, respirator şi genito-urinar.

O mare importanţă pentru sănătatea publică o prezintă toxicitatea cronică, expunerea de lungă durată, datorită remanenţelor în diverse medii, pătrunderea în lanţul trofic, precum şi cumularea în ţesuturi şi organe [6,7].

Conform datelor prezentate de savantul Eddleston M. pesticidele organofosforice sunt cei mai importanţi agenţi declanşatori ai unor intoxicaţii severe şi chiar letale, cărora li se atribuie, anual, în ţările în curs de dezvoltare, peste 200 000 de decese.

Există multe dovezi cu privire la corelarea între expunerea la pesticide şi incidenţa bolilor cronice, inclusiv a cancerului, bolii Parkinson, bolii Alzheimer, sclerozei multiple, diabetului zaharat, bolilor cardiovasculare.

Studiile ştiinţifice din ultimii ani au fost focusate asupra mecanismului de apariţie a unor fenomene ce au fost influenţate de toxicitatea pesticidelor [3, 9].

Unele pesticide şi, anume compuşii organoclouraţi, au acţiune stimulantă sau deprimantă asupra sistemului nervos central şi produc contracţii musculare clonice. Ele acţionează asupra organismului uman ca metaboliţi neurotoxici şi invocă efecte neurotoxice [5, 8].

Pentru lucrătorii din agricultură, expunerea la pesticide a fost asociată cu un risc crescut de limfom non-Hodgkin [10]. Această asociere în curs de dezvoltare este de o importanţă considerabilă pentru sănătatea publică.

Studiile unui şir de savanţi în domeniul sănătăţii publice (T. Darvill, E. Lonky, J. Reihman, and P. Stewart, J.A. Dellinger, S.L. Gerstenberger, L.K. Hansen, and L. L. Malek, J.E. Vena, G.M. Buck, P. Kostyniak) denotă că funcţiile neuromotorii şi cea reproductivă sunt cele mai afectate.Trebuie de remarcat că aceste deficienţe odată apărute, nu mai pot fi reparate.

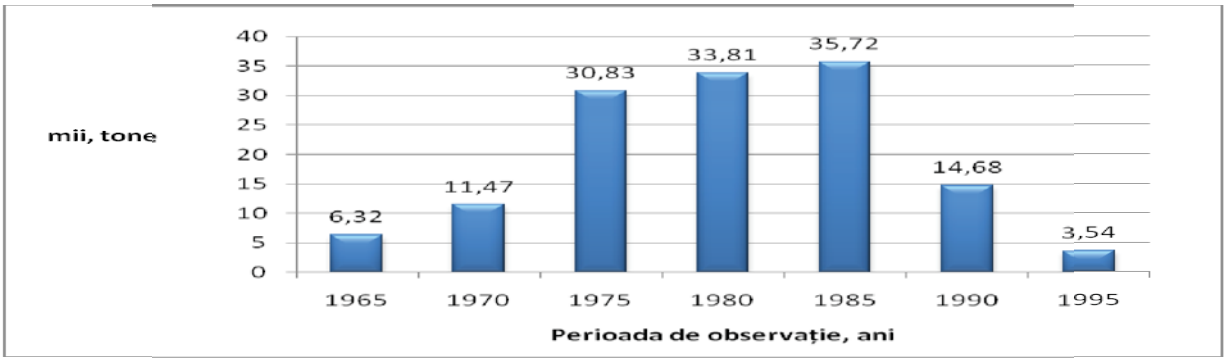


Figura 1. *Cantitatea de pesticide, utilizată în Republica Moldova în perioada anilor 1965-1995*

Un şir de savanţi, în urma cercetărilor efectuate, au dovedit faptul influenţei pesticidelor asupra sistemului respirator, manifestându-se prin momente de insuficienţă respiratorie. Rezultatele coraportate la organismul uman denotă precum că persoanele a căror activitate este legată de utilizarea pecticidelor manifestă apnee centrală respiratorie, hipoxie [11].

În literatura de profil sunt ipoteze ce indică la pericolele prezentate de pesticide asupra sistemului imun. Dr. Alina Daria Socianu din România, în lucrarea sa atestă, că studiile efectuate pe animale de laborator au demonstrat faptul că pesticidele afectează structura normală a sistemului imun, perturbă reacţiile imunitare şi reduc rezistenţa la antigeni şi infecţii. Aceste descoperiri se consideră valabile şi pentru populaţia umană expusă la acţiunea pesticidelor.

În cadrul unor cercetări ştiinţifice a fost dovedită teoria dezvoltării tumorilor hipofizare şi hipotalamice ca consecinţă a utilizării pesticidelor. Pesticidele pot provoca transformări maligne ale celulelor, posedând proprietăţi citotoxice [12]. Ele sunt capabile să inducă mutaţii oncogene, totodată ducând la apoptoza celulelor umane, celulelor T [12, 13]. Unele studii populaţionale indică o corelare între nivelurile de expunere la pesticide şi apariţia mutaţiilor în gene legate de cancer [13].

Se fac paşi rapizi în înţelegerea modului de afectare a proceselor naturale prin modificări ale moleculelor ADN, prin dereglările endocrine, precum hormonii de care se fac vinovate pesticidele şi care acţionează prin efecte drastice. Într-un studiu privind expunerea cronică la 5 pesticide a fost înregistrată distrugerea şi deteriorarea ADN-ului la şobolani. Expuneri multiple la acţiunea pesticidelor ar putea deteriora ADN-ul uman şi cauza mutaţii somatice [14].

Schimbări evidente au fost înregistrate la grupurile de persoane cu expunere mai mare la pesticide. În rezultatul stiudiilor s-a determinat o corelare între polimorfismul genetic şi cancerul limpho-hematopoietic [15].

Mai mulţi savanţi în cadrul studiilor genetice, investigând efectele comune au prezentat dovezi, că susceptibilitatea genetică, fie în metabolismul, eliminarea şi transportul pesticidelor sau în gradul de disfuncţie mitocondrială, stresul oxidativ şi pierderi neuronale, pot predispune persoanele la tulburări neuro-degenerative în cazul în care au fost expuse la pesticide. Aceste constatări confirmă importanţa de a considera interacţiunile pesticide-genă în studiile de viitor [14, 15].

Datele literaturii de specialitate a diverselor surse (B.L. Johnson, M. Gilbertson, M. Berry and F. Bove; L.A. Croen, G.M. Shaw, L. Sanbonmatsu, S. Selvin, P.A. Buffler), confirmă ipoteza de vecinătate a domiciliului persoanelor cu o sursă de gestionare a pesticidelor, la care se manifestă malformaţii congenitale, devieri ale indicelui statutului imun, scăderea rezistenţei organismului.

Toate acestea vin să evidenţieze importanţa studiului pesticidelor, sub toate aspectele sale, mai ales, sub aspectul sănătăţii publice.

Analiza datelor privind starea de sănătate a populaţiei Republicii Moldova reflectate în raportul analitic „Analiza stării de sănătate a populaţiei Republicii Moldova prin prisma indicatorilor statistici" (2010-2014) remarcă tendinţe de creştere a morbidităţii prin boli cronice. S-a constatat, că rata prevalenţei pentru populaţia din mediul urban este mai mare decât pentru populaţia din mediul rural (respectiv 36,9 şi 31,7%) [16].

Ca urmare, se constată frecvenţa îmbolnăvirilor, adică prevalenţa generală în Republica Moldova cu tendinţă de creştere în anul 2010 (7400 la 10 mii locuitori) comparativ cu anul 2014 (7786,0 la 10 mii locuitori). S-a constatat, că rata prevalenţei pentru populaţia din mediul urban este mai mare decât pentru populaţia din mediul rural (respectiv 36,9 şi 31,7%) [16]. Ascensiunea indicilor prevalenţei relevă cronicizarea proceselor patologice, ceea ce este apreciat negativ din punct de vedere al sănătăţii publice *(figura 2)*.

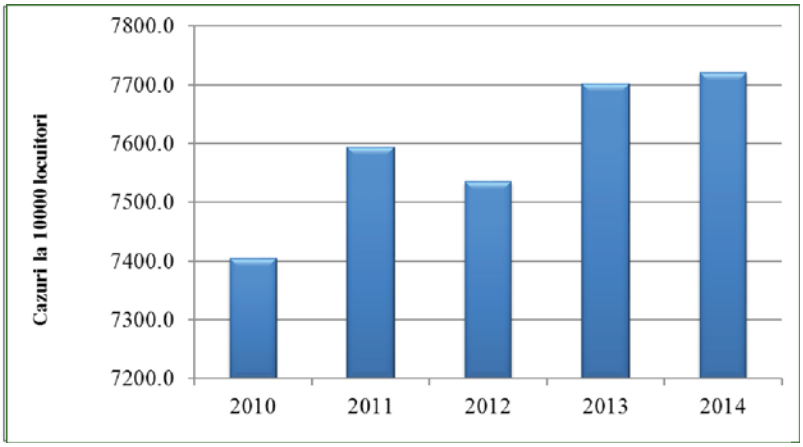


Figura 2. *Prevalenţa generală în Republica Moldova în perioada anilor 2010-2014*

Cetăţenii ţărilor UE au o speranţă de viaţă mai mare decât în alte ţări ale lumii, fapt ce poate fi confirmat prin calitatea vieţii mai bună şi calitatea vieţii se poate îmbunătăţi în continuare. Există o gamă de factori (sociali, de mediu, ocupaţionali etc.) care influenţează calitatea vieţii. Astfel, înţelegem faptul că sănătatea umană, mediul (ocupaţional, habitual) şi aspectele sociale sunt elemente ce se află într-o interrelaţie continuă.

Concluzii:

1. Sănătatea umană şi mediul ocupaţional se află într-o interrelaţie strânsă şi continuă. Intoxicaţiile cu pesticide se raportează la intoxicaţiile care se produc în condiţii create de om. Cunoştinţele actuale de studii asupra expunerii cronice la pesticide, rezumă asocieri genetice umane, invocând tulburări neuro-degenerative, modifică secvenţele de ADN, iniţiind dezvoltarea cancerului, duc la creşterea cantităţii de zahăr şi grăsime în sânge, pot avea efecte asupra sistemului imunitar, provocând probleme sexuale şi de reproducere etc.

2. S-a constat o prevalenţă generală înaltă a bolilor cu tendinţă de creştere în ultimii 5 ani, ceea ce vorbeşte despre cronicizarea proceselor patologice. Starea actuală a sănătăţii populaţiei ţării necesită elaborarea şi implimentarea reformelor inclusiv implicarea societăţii în etapele de optimizare a indicilor de sănătate.

3. Datorită riscului pentru sănătatea umană şi mediu prezentat de pesticide, managementul şi monitorizarea acestora ţine de responsabilitatea autorităţilor de stat. Utilizarea în continuare a pesticidelor ar trebui sa fie posibilă numai cu menţinerea principiului precauţiei în ceea ce priveşte atât sănătatea umană, cât şi protecţia mediului, cu argumentarea măsurilor în domeniul sănătăţii publice.

Bibliografie

1. AbabiiI. *Politica naţională de sănătate*. În: CurierulMedical. Chişinău, 2007, nr. 2, p.3-8.

2. Pesticid. Adresa: https://ro.wikipedia.org/wiki/Pesticid.

3. Havrila (Lovász) Maria-Elisabeta. *Particularităţi ale utilizării şi expunerii la pesticide în mediul rural*. Rezumatul tezei de doctor. Cluj-Napoca 2014. p.24.

4. Bolcu C. *Dezavanatajele utilizării pesticidelor în agricultură*. Universitatea de Vest Timişoara, facultatea de chimie-biologie-geografie, Departamentul chimie.

5. Lupulescu D. ş.a. *Poluarea chimică a factorilor de mediu şi riscul asupra sănătăţii*. În: Revista de Igienă şi Sănătate Publică, România, 2008, vol.58, nr.3, p.24-29.

6. Sanja Miloš, Zorica Jurković, Emilija Raspudić, Zdenko Lončarić. *Risk assessment of the intake of pesticides in Croatian diet. Food control,* Journal of Hygienic Engineering and Design 2012, 23, 1 p.78-81.

7. Rezg Raja et all. *Effect of subchronic exposure to malathion on glycogen phosphorylase and hexokinase activities in rat liver using native PAGE*.Toxicology, Volume 223, Issues 1-2, 1 June 2006, Pages 9-14.

8. Katherine Betteley et all. *Characterisation of pesticide transport in neural cells*,Toxicology, Volume 262, Issue 1, 28 July 2009, Page 24.

9. Scollon Edward J. et all. *Correlation of tissue concentrations of the pyrethroid bifenthrin with neurotoxicity in the rat*.Toxicology, Volume 290, Issue 1, 28 November 2011, Pages 1-6.

10. Zaganas Ioannis et all. Linking *pesticide exposure and dementia: What is the evidence?*Toxicology, Volume 307, 10 May 2013, p. 3-11.

11. Romolo J. Gaspari, David Paydarfar.*Respiratory recovery following organophosphate poisoning in a rat model is suppressed by isolated hypoxia at the point of apnoea.*Toxicology, Volume 302, Issues 2-3, 16 December 2012, Pages 242-247.

12. Qing Li, Maiko Kobayashi, Tomoyuki Kawada, *Organophosphorus pesticides induce apoptosis in human NK cells,*Toxicology, Volume 239, Issues 1-2, 24 September 2007, Pages 89-95.

13. Qing Li, Maiko Kobayashi, Tomoyuki Kawada, *Chlorpyrifos induces apoptosis in human T cells.*Toxicology, Volume 255, Issues 1-2, 8 January 2009, Pages 53-57.

14. Elaine Mutch, Kathryn M. Atherton, Samantha Jameson, Faith M. Williams. *DNA Damage In Horticultural Farmers With Chronic Exposure To Pesticide Mixtures, Including Organophosphate Pesticides*. Toxicology, Volume 253, Issues 1-3, 20 November 2008, Pages 4-5.

15. Maria Kokouva et all. *Relationship between the paraoxonase 1 (PON1) M55L and Q192R polymorphisms and lymphohaematopoietic cancers in a Greek agricultural population.* Toxicology, Volume 307, 10 May 2013, Pages 12-16.

16. Sănătatea Publică în Moldova 2009-2014. Centrul Naţional de Management în Sănătate al Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova. Chişinău, 2015, 322 p.

INHIBITORII POMPEI PROTONICE – REALIZĂRI, PROBLEME ŞI PERSPECTIVE PRIN PRISMA FARMACOLOGIEI CLINICE

Victor Ghicavîi – dr. hab. în şt. med., prof. univ., m.c. AŞM,
Nicolae Bacinschi – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
Lilia Podgurschi – dr. în şt. med., conf. univ.,
Nashif Helal – student,
Catedra Farmacologie şi farmacologie clinică, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md, tel 079104662

Rezumat
Inhibitorii pompei protonice constituie baza tratamentului antiulceros cu eficacitate demonstrată şi capacitate de eradicare a infecţiei cu H.pylori. În pofida succeselor obţinute survin unele probleme, precum dezvoltarea rezistenţei, eficacitatea insuficientă, pentru rezolvarea cărora se sintetizează medicamente noi şi promedicamente, se separă enantomerii, se obţin forme medicamentoase cu eliberare rapidă, prelungită şi controlată, se elaborează preparate combinate.
Cuvinte-cheie: inhibitorii pompei protonice, farmacodinamia, farmacocinetice, farmacogenetica, efect antisecretor

Summary. Proton pump inhibitors - achievements, problems and prospects in terms of clinical pharmacology
Proton pump inhibitors are the basis of treatment of ulcer disease with demonstrated efficacy and ability to enhance the eradication of Helicobacter pylori infection. Despite these successes, however, the problems remain like: resistance, insufficient efficacy, that for solving of them are created new drugs through formation of enantomers – fast - and slow-release drugs, are created prodrugs and compound drugs.
Key words: proton pump inhibitors, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacogenetics, anti-secretor effect

Резюме. Ингибиторы протонной помпы – достижения, проблемы и перспективы с точки зрения клинической фармакологии
Ингибиторы протонной помпы составляют основу терапии язвенной болезни с доказанной эффективностью и способностью усиливать эррадикацию хеликобактерной инфекции. Несмотря на достигнутые успехи возникают ряд проблем (резистентность, недостаточная эффективность лечения) для решения которых создаются новые препараты и пролекарства, выделяются энантомеры, разрабатываются лекарственные формы с немедленным или пролонгированным и контролируемым освобождением активных компонентов, внедряются комбинированные препараты.
Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, фармакокинетика, фармакодинамика, фармакогенетика, антисекреторное действие

Succesele indiscutabile în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal din ultimele decenii au permis a creşte eficacitatea şi inofensivitatea farmacoterapiei, complianţa pacienţilor la tratament şi calitatea vieţii lor. Perfectarea tratamentului etiologic şi patogenetic a contribuit la reducerea semnificativă a complicaţiilor bolii ulceroase şi mortalităţii bolnavilor. În pofida celor menţionate actualmente rămân unele aspecte ce necesită a fi soluţionate, dar şi, ce este mai important, apar unele probleme noi care cer rezolvare stringentă. Printre ultimele se pot menţiona: rezistenţa unor pacienţi la preparatele antisecretoare (10% la inhibitorii pompei protonice - IPP); ineficacitatea sau eficacitatea insuficientă a preparatelor antisecretorii, inclusiv şi a IPP (până la 30%), la unii pacineţi cu ulcer; importanţa particularităţilor farmacocinetice în realizarea efectului antisecretor; aspectele farmacogenetice şi implicaţiile lor în farmacocinetica şi farmacodinamia IPP; probleme de inofensivitate, îndeosebi la utilizarea de durată; implementarea medicinii personalizate în optimizarea tratamentului bolnavilor cu ulcer gastric şi duodenal [5, 7, 8, 11, 16].

Prin analiza literaturii de specialitate am intenţionat să elucidăm căile şi mecanismele în vederea optimizării tratamentului antiulceros cu IPP. Actualmente se sugerează termenul de „maladii acido-dependente” care includ 3 grupe de maladii şi stări patologice:

1) clasice – cauzate de producerea excesivă de suc gastric (acid clorhidric): ulcer gastric şi duodenal; boala esofagiană de reflux; sindromul Zolingher-Ellison; ulcere endocrine (în hipertiroidism, boala Kuşing etc.); ulcerele peptice ale gastroenteroanastomozei; ulcere în hipersecreţia idiopatică; gastrita cronică cu dispepsia neulcerogenă (funcţională, esenţială);

2) indirecte sau dependente – evoluţia maladiilor este menţinută de hipersecreţia gastrică: gastropatiile asociate cu AINS; pancreatita acută şi cronică; gastrita de reflux (acizii biliari ca factor lezant); ulcerele în enteropatia glutenică;

3) simptomatice: dereglări intestinale la bolna-

vii cu hipersecreţie acidă (constipaţie, diaree, scaun instabil); grija diafragmei (esofagului); maladii sistemice (sclerodermia etc.) [9, 13, 15].

Inhibitorii pompei protonice (H^+/K^+-ATP-aza**).** Inhibitorii pompei protonice sunt promedicamente care necesită a fi activate prin protonarea (acceptare de H+) consecutivă a inelului piridinic (pKa1) şi benzimidazolic (pKa2). Protonarea a circa 50% din substanţă are loc când pH=pKa, iar intensitatea acestui proces creşte atunci când pH<pKa. La nivelul intestinului subţire (pH=5,5), în sânge şi citosolul celulei parietale (pH=7,4) moleculele IPP sunt sub formă neionizată şi, rspectiv, uşor penetrează prin membranele biologice, inclusiv membranele canaliculelor secretoare ale celulelor parietale. După penetrarea în lumenul celulelor parietale (pH=1,2-1,3) are loc ionizarea (protonarea) ce face imposibilă difuziunea inversă, astfel că concentraţia IPP este de 1000 de ori mai mare în lumen decât în sânge. Reieşind din valorile pKa1 devine clar că pantoprasolul (3,83) şi lasoprasolul (3,83) cel mai lent se vor concentra în lumenul canaliculelor, rabeprasolul cel mai rapid se va acumula (4,53), iar omeprasolul şi esomeprasolul (4,06) vor ocupa o poziţie intermediară. După prima etapă de protonare are loc cea de a doua (formarea acidului sulfenic sau sulfenamidei) la valori ale pKa2 cu mult mai mici (pantoprasol - 0,11, lansoprasol şi rabeprasol – 0,62, omeprasol şi esomeprasol – 0,79). Cu cât este mai mare pKa2 cu atât mai rapid are loc protonarea inelului benzimidazolic cu transformarea în forma activă capabilă să se cupleze cu pompa protonică prin formarea legăturilor disulfidice cu cisteina pompei protonice [5, 7, 8, 12].

Inhibitorii pompei protonice se pot lega cu mai multe reziduri de cisteină (CYS) ale pompei de protoni. Toate preparatele se leaga de CYS 813 a transportorului de protoni, situat pe partea acidă a lumenului. Acest rezid este uşor accesibil pentru formele activate ale IPP, precum şi pentru agenţii de reducere glutation şi ditiotreitol, care pot elibera IPP şi reactiva pompa de protoni. Unii IPP, pantoprazol şi tenatoprazol, care sunt activate mai lent, pot interacţiona cu CYS 822 situată mai adânc în segmentul transmembranar al ATP-asei. Acest rezid al cisteinei este relativ inaccesibil agenţilor de reducere, prin urmareik pompa de protoni este inactivată practic permanent de IPP. Această diferenţă de cuplare cu rezidurile de CYS reprezintă unele dintre diferenţele dinamice dintre IPP. Concentraţia la locul de acţiune este determinată de farmacocinetica IPP, începând cu absorbţia într-o formă inactivă, distribuţia, metabolismul cu participarea citocromul P450 (CYP) izoenzimele CYP2C19 sau CYP3A4 şi eliminarea [7, 12]. IPP se mai pot cupla cu cisteina în poziţiile CYS 321 (dexlansoprasol, lansoprasol, rabeprasol), CYS 892 (omeprasol, esomeprasol, dexlansoprasol, lansoprasol, rabeprasol), dar se consideră că aceast nu intensifică activitatea antisecretorie, determinată de legarea cu CYS 813 [8].

Restabilirea activităţii pompei protonice poate avea loc datorită: sintezei de molecule noi (e necesar aproximativ de 18 ore); trecerea în forma activă a moleculeleor de rezervă neactive (circa 25%); ruperea legăturilor disulfidice prin glutataionul endogen [12].

Inhibitorii pompei protonice se deosebec prin: viteza sau timpul dezvoltării acţiunii antisecreroare; timpul de menţinere a unui pH≥4,0; nivelul pH-ului intragastral pe parcursul a 24 ore. Astfel, efectul antisecretor la lansoprasol se va dezvolta peste 1 oră, la omeprasol şi esomepreasol peste 1,5 ore, pantoprasol şi rabeprasol peste 1,75 ore. După administrarea în I zi a omeprasolului şi esomeprasolului pH-ul>4,0 în stomac se va menţine circa 3 ore, a pantoprasolului – 4,9 ore, a lansoprasolului – 7,4 ore şi a rabeprasolului – 8 ore. Metaanaliza a 57 studii a demonstrat că IPP după capacitatea menţinerii controlului pH-ului intragastral timp de 24 ore formează următorul şir: pantoprasolul (0,23), lansoprasolul (0,90), omeprasolul (1,0), esomeprasolul (1,62), rabeprasolul (1,8) [10].

Farmacocinetica IPP. Studiile de farmacocinetică ale IPP ţin să aducă claritǎţi în posibilele diferenţe între reprezentanţii grupei şi, posibil, în efectele farmacodinamice. Astfel, pantoprasolul are o biodisponibilitate similară (77%) după o priză sau administrare repetată, în timp ce omeprasolul 35% după o priză şi 60% după cele repetate. Prin urmare aceasta demonstrează că cu cât este mai mare biodisponibilitatea preparatului, cu atât poate fi mai mică doza lui [12].

Timpul concentraţiei maxime (0,5-3 ore omeprasol, 2-3 ore pantoprasol, 2-5 ore rabeprasol), indică timpul apariţiei efectului. Astfel, efectul omeprasolului poate surveni mai rapid decât la pantoprasol sau rabeprasol [12].

Perioada de înjumătăţire s-a dovedit a fi unul din cei mai importanţi parametri farmacocinetici pentru realizarea efectului antisecretor. Astfel, majoritatea IPP de I generaţie au un T0,5 relativ mic cu dispariţia rapidă din plasmă. Din aceste considerente se cercetează IPP cu T0,5 mai mare (tenatoprasol – 14 ore, ilaprasol – 2-4 ore) sau preparate cu eliberare lentă pentru menţinerea unei concentraţii mai durabile în sânge a IPP [12].

Un rol important în optimizarea utilizării IPP au datele despre metabolismul acestor preparate şi respectiv particularităţile farmacogenetice ale pacientului. Cunoaşterea acestora va permite de a efectua o selectare adecvată a IPP şi a implementa principiile medicinii personalizate [10, 12, 14].

Inhibitorii pompei protonice, în mare parte, se supun metabolizării prin intermediul citocromului P 450,

îndeosebi izoenzimele CYP 2C19 şi parţial CYP 3A4, CYP 3A5, CYP 2D6 şi CYP 2C9 [2, 7, 10, 11, 12, 14].

Polimorfismul genetic al CYP 2C19 influenţează viteza metabolismului IPP şi potenţa efectului antisecretor. În funcţie de alelele genelor CYP 2C19 se disting se disting următoarele fenotipuri de pacienţi: a) metabolizatori extensivi (ME, genotipul *1/*1); b) metabolizatori intermediari (MI, genotipil *1/*2 sau *1/*3); c) metabolizatori lenţi (ML, genotipul *2/*2 sau *3/3); metabolizatori activi (MA, genotipul *17). Metabolizatorii activi şi, îndeosebi, MUA asigură o inactivare rapidă sau foarte intensă a IPP şi, respectiv, efectul antisecretor este mai puţin intens ca la metabolizatorii intermediari şi lenţi, ce va necesita în unele situaţii majorarea dozei preparatelor. În practică se poate presupune că pacientul face parte din MA sau ME dacă sindromul algic se menţine la a 3-4-a zi sau care are o dinamie endoscopică lentă a ulcerului. Polimorfismul genetic influenţează mai evident metabolismul omeprasolului, pantoprasolului, lansoprasolului şi mai puţin a rabeprasolului (se metabolizează neenzimatic) şi esomeprasolului (metabolism mai lent) cu modificarea parametrilor farmacocinetici: concentraţiei maxime (Cmax), perioadei de înjumătăţire (T0,5) şi, îndeosebi, a ariei de sub curba concentraţiei (AUC). Astfel, la ML AUC va fi de 3-10 ori mai mare ca la ME şi de 2-3 ori ca la MI. Raportul AUC la ML/ME pentru omeprasol, pantoprasol şi lansoprasol constituie 6,3; 6,0 şi 4,3, iar pentru rabeprasol – 1,9. Ultima explică o influenţă mai puţin importantă a CYP 2C19 asupra metabolismului rabeprasolului [2, 7, 10, 11, 14].

Incidenţa fenotipului de metabolizatori este în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului şi interetnice. Astfel, ME în populaţia europeană constituie 70%, iar în cea asiatică – 30-40%, iar pentru MI – 25-27% şi 45-55%, ML – 3-5% şi 13-23%. Incidenţa MA în populaţia europeană este de circa 25%, iar cea asiatică de 1-1,3% [2, 10].

Polimorfismul genetic al CYP 2C19 va influenţa eficacitate terapiei de eradicare a H.pylori. La ML eradicarea va creşte cu 15-20%. La utilizarea terapiei triple IPP+amoxicilină+claritromicină eradicarea va constitui la ME 72,7%, MI – 92,1% şi ML – 97,8%. Diferenţa în eradicarea infecţiei va fi mai importantă pentru omeprasol, pantoprasol şi lansoprasol şi mai puţin semnificativă pentru rabeprasol [10].

Determinarea genotipului după CYP 2C19 permite a selecta regimul optim de dozare, inclusiv şi pentru terapia de eradicare. Inhibitorii pompei protonice la ML pot fi utilizaţi într-o priză, la MI în 2 prize, iar la ME pot fi necesare şi 4 prize. Rabeprasolul, în pofida particularităţilor farmacocinetice, va fi prioritär în condiţiile problemelor de rezistenţă la preparatele antibacteriene şi polimorfismul genetic al CYP 2C19 [2, 10].

În funcţie de polimorfismul genetic al CYP 2C19 pentru individualizarea dozării IPP se recomandă: la ML omeprasolul 20 mg/zi, lansoprasolul 30 mg/zi; la MI – omeprasolul 40 mg/zi, lansoprasolul 30 mg/zi; la MA – omeprasolul 40 mg/zi, esomeprasolul 20 mg/zi, lansoprasolul 60 mg/zi; la MUA – omeprasol 80 mg/zi, esomeprasol 40 mg/zi [14].

Terapia antisecretoare prin IPP în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal, se considera de o eficacitate maximă. Însă utilizarea repetată şi de durată, datele noi de farmacocinetică şi, îndeosebi, de farmacogenetică au evidenţiat un şir de probleme în asigurarea eficacităţii şi inofensivităţii IPP. Astfel, s-a constatat rezistenţa la IPP la circa 10% din pacienţi, iar la 30% din bolnavi este insuficient efectul antisecretor al acestor preparate. Reieşind din aceste situaţii s-au iniţiat studii experimentale şi clinice pentru a elucida cauzele şi de a elabora direcţii noi de optimizare a terapiei antisecretoare. Printre acestea se estimează: majorarea dozei IPP; administrarea preparatelor în câteva prize (IPP în 2 prize); sinteza de compuşi noi cu proprietăţi prioritare faţă de IPP de I generaţie; elaborarea enantomerilor; crearea formelor medicamentoase ce pot contribui la o eliberarea mai rapidă a IPP; asocierea IPP cu alte ligande, derivaţii gastrinei, ce activează pompa de protoni şi creşte eficacitatea de inhibare a secreţiei acide; combinarea IPP cu alte inhibitoare ale secreţiei gastrice (H2-histaminoblo-cantele, inhibitoarele relaxării sfincterului inferior al esofagului etc.) [5, 8, 16].

Optimizarea tratamentului ulcerului gastric şi duodenal prin majorarea dozei IPP nu se consideră ca optimă şi demonstrată, deoarece la administrarea unei doze se inhibă circa 75% din pompele protonice, cantitate maximă ce se poate expune în lumenul canaliculelor secretorii [8]. Prescrierea preparatelor respective, îndeosebi de I generaţie, în 2 prize pare argumentată, deoarece acestea au o perioadă de înjumătăţire de 1-2 ore şi înainte de următoarea priză în sânge este un nivel mic de preparat. Studiile au demonstrat că la administrarea în 2 prize creşte aria de sub curba concentraţiei şi durata efectului antisecretor [16].

Căile cele mai perspective pentru optimizarea terapiei antisecretoare cu IPP se consideră: 1) obţinerea de preparate noi cu proprietăţi avantajoase (ilaprasol, tenatoprasol); 2) selectarea stereoisomerilor (S-isomeri: S-omeprasol (esomeprasol), S-pantoprasol, S-tenatoprasol; R-isomeri: R-lansoprasol (dexlansoprasol), R-rabeprasol); 3) elaborarea preparatelor (a) cu eliberare prelungită şi controlată: omeprasol, lansoprasol (dexlansoprasol MR), rabeprasol; b) cu eliberare rapidă: omeprasol+hidrocarbonat de sodiu, esomepra-

sol+hidroxid de magneziu); 4) obţinerea IPP sub formă de promedicamente (avelium); 5) asocierea IPP cu alte preparate (**a)** IPP+H2-histaminoblocantele (omeprasol+famotinină etc.); b) IPP+ligand ce activează pompa protonică (omeprasol+acid succinic); c) asocierea a doi IPP (omeprasol+lansoprasol); 6) elaborarea de antiulceroase donatoare de monoxid de azot (NO-IPP – NO lansoprasol, furoxan IPP); 7) elaborarea de grupe noi de preparate ce inhibă pompa protonică (potasiu inhibitorii concurenţi ai pompei protonice (K-BCPP). **s**au antagoniştii pompei acide: revaprasan, voroprasan, linaprasan şi soraprasan) [3, 16].

Elaborarea de IPP de generaţia a II constituie una din strategiile prioritare în obţinerea preparatelor noi mai eficiente şi inofensive. Actualmente la diferite faze de studii clinice se află ilaprasolul şi tenatoprasolul. Ilaprasolul este un derivat benzimudazolic, ce a demonstrat o activitate antisecretorie de 2-3 ori mai mare decât a omeprasolului, posibil datorită unui T0,5 de 2-3 ori mai mare [16].

Tenatoprazolul este un compus nou care, spre deosebire de alte IPP, nu este o moleculă de benzimidazol, dar un derivat imidazopiridinic cu un timp de înjumătăţire prelungit. Ulterior a fost separat S-tenatoprazolul de sodiu, un enantomer ce asigură supresia acidului clorhidric mai efectiv ca esomeprasolul la o administrare odată pe zi indiferent de mese [3].

Tenatoprasolul are o constantă de ionizare la prima etapă de protonare (pKa1) egală cu 4,04 cu formarea formelor active ce se cuplează cu cisteina în poziţiile 813 şi 822 ale pompei protonice. Studiile de farmacodinamică au demonstrat că preparatul asigură, la utilizarea timp de 7 zile, un pH de 4,5-5,5 şi o supresie de durată a secreţiei. Din racematul de tenatoprasol a fost selectat S-tenatoprasolul de sodiu care după administrarea internă are o biodisponibilitate de 2 ori mai mare. Studiile de farmacodinamie au demonstrat că preparatul are un efect dozodependent şi de durată de inhibare a secreţiei. Utilizarea odată pe zi s-a dovedit mai efectivă decât a esomeprasolului într-o priză. Aceste particularităţi ale S-tenatoprasolului de sodiu deschid noi posibilităţi de rezolvare a problemelor tratamentului ulcerului gastric şi duodenal [5, 16].

O strategie importantă de creştere a eficacităţii IPP constă în elaborarea formelor medicamentoase cu eliberare prelungită şi controlată în scopul suprimării secreţiei acide din timpul nopţii şi preîntâmpinarea „erupţiilor acide nocturne", efect nedorit pentru IPP de I generaţie. Astfel de forme utilizate concomitent cu administrarea hranei seara vor face ca picul acţiunii să atingă la orele 2-3 noaptea cu preîntâmpinarea hiperacidităţii nocturne. În acest context s-au elaborat forme cu eliberare prelungită şi controlată pentru omeprasol, lansoprasol (dexlansoprasol MR) şi rabeprasol [3, 5, 16].

Dexlansoprasol cu eliberare modificată este o formă medicamentoasă cu eliberare dualã întârziată a R-enantiomerului al lansoprasolului). Capsula conţine 2 tipuri de granule, care eliberează medicamentul la diferite valori ale pH-ului (5.5 şi 6.8), ce determină două picuri ale concentraţiei medicamentului în ser, prima la 1-2 ore, iar a doua la 4-5 ore [1, 3, 16].

Majoritatea IPP de I generaţie se eliberează sub formă gastrorezistente (capsule, comprimate, granule etc.), dar care au un şir de dezavantaje precum retenţia absorbţiei preparatelor (medicamente cu eliberare întârziată). În acest context s-a iniţiat elaborarea formelor cu eliberare rapidă, care conţin omeprasol+hidrocrbonat de sodiu, esomeprasol+hidroxid de magneziu. Efectul antisecretor al IPP din aceste forme este mai rapid decât din formele gastrorezistente. Utilizarea într-o priză dimineaţa asigură un control timp de 24 ore al pH-ului intragstral, iar administrarea înainte de somn – un control mai efectiv al secreţiei nocturne. Se consideră că bicarbonatul contribuie la o creştere a pH-ului cu majorarea absorbţiei omeprasolului şi activarea IPP prin eliberarea de gastrină. Aceste particularităţi fac ca efectul antisecretor să nu depindă de folosirea hranei cu o inhibare mai efectivă a secreţiei gastrice [16].

Alevium este un precursor al omeprasolului care după absorbţie este hidrolizat rapid în circulaţia sistemică în omeprasol. Are prioritate că este stabil în mediul acid şi are o perioadă de înjumătăţire mai lungă în plasmă datorită absorbţiei lente de-a lungul intestinului subţire. Preparatul s-a dovedit a inhiba mai semnificativ secreţia sucului gastric cu menţinerea unui pH> 4 în stomac pe o durată mai mare, precum şi un pH mediu nocturn mai superior în comparaţie cu esomeprazol. Se consideră că alevium poate fi prioritar la pacienţii cu simptome nocturne, precum şi la bolnavii ce necesită o inhibare rapidă şi completă a acidităţii (forme refractare, hemoragii) [3, 5, 16].

Vecamul este o combinaţie de omeprazol şi acid succinic, un ligand care activează pompele de protoni din celulele parietale. În acest context creşte eficacitatea IPP prin maximizarea activării pompelor de protoni fără a ţine cont de administrarea produsele alimentare, menite să stimuleze pompele de protoni neactive la folosirea IPP [3, 6].

Asocierile dintre IPP şi H2-histaminoblocante. În prezent se cercetează asocierile dintre omeprasol şi famotidina (OX17), tenatoprasol şi H2-histaminoblocant. Combinaţia omeprasol+famotidină reprezintă comprimate cu solubilitate rapidă care asigură un efcet antisecretor mai rapid fără a diminua eficacitatea IPP. Administrarea preparatului din I zi a demonstat o creştere cu 60% a duratei şi timpului în care pH-ul intragastric era peste 4,0 comparativ cu omeprazol în monoterapie. Se consideră că suplimentarea H2-histaminoblocantului contribuie

la o ameliorare mai eficientă a simptomelor nocturne [3, 16].

Secretol este un compus nou farmacologic care conţine omeprasol şi lansoprasol, aflat în studiu de faza II. Compuşii combinaţi sunt susceptibili de a fi folosiţi în anumite domenii de ineficacitate a preparatelor antisecretoare, dar nu pentru a servi drept competiţie cu preparatele disponibile în prezent [3].

Monoxidul de azot (NO) se consideră, de rând cu prostaglandinele, un mediator cu efect protector asupra mucoasei gastrointestinale prin modularea circulaţiei sanguine în mucoasă, producerea de mucus, cicatrizarea defectului ulceros, inhibarea adeziunii şi activării neutrofilelor, blocarea degranulării mastocitelor. Din aceste considerente o atenţie deosebită se acordă antisecretoarelor donatoare de NO cu efect gastroprotector. S-au elaborat compuşi (nitroxibutil, furoxan, grupe nitrozotiol) care se ataşează de antisecretoarele tradiţionale ce duce la modificarea proprietăţilor fizico-chimice şi eliberarea de NO. Inhibitorii pompei protonice îmbogăţiţi cu NO trebuie să se supună metabolizării prin enzimele tisulare (esterazele din peretele intestinal şi ficat). Lansoprasolul îmbogăţit cu NO (NMI-826) s-a dovedit mai efectiv în cicatrizarea ulcerului gastric comparativ cu lansoprasolul (90% contra 50%). Date similare s-au obţinut şi în cazul compuşilor furoxan-IPP [16].

Potasiu blocanţi competitivi ai pompei protonice (P-BCPP) reprezintă un grup heterogen de medicamente (derivaţi imidazopiridinici, pirimidinici, imidazonaftiridinici şi chinolone) care realizează acelaşi mecanism de acţiune finală cu IPP. Blocanţii pompei acide sunt baze slabe cu valori mari ale pKa şi sunt stabile la valori mici ale pH-ului, propietăţi ce le permit a se concentra în mediul acid. Astfel, un preparat de acest gen, la o valoare a pKa de 6,0, va avea o concentraţie de 100000 mai mare în canaliculele secretorii faţă de plasmă. La penetrarea în mediul acid se protonează, apoi se cuplează cu pompa protonică şi creşte pH-ul la nivele mai mari spre deosebire de IPP. Durata efectului antisecretor va depinde de T0,5. Astfel, pentru menţinerea unui efect antisecretor se vor obţine preparate cu eliberare prelungită [5, 6, 16].

Această clasă de medicamente inhibă H^+/K^+-ATP-aza gastrică printr-un mecanism competitiv, dar reversibil. În consecinţă, K-BCPP nu necesită activarea pompei de protoni înainte de a atinge efectul lor antisecretor. P-BCPP prezintă un debut precoce al inhibării secreţiei acide datorită creşterii rapide a concentraţiei plasmatice maxime. Având în vedere profilul farmacocinetic şi farmacodinamic ale P-BCPP, ele sunt susceptibile de a fi benefice ca o terapie la cerere pentru cazurile clinice dificile, ce nu răspund adecvat la preparatele existente. Caracteristica comparativă a IPP şi potasiu inhibitorilor concurenţi ai pompei protonice relevă un şir de particularităţi ale antagoniştilor direcţi ai pompei protonice precum: acţiune directă fără activare prealabilă; cuplarea concurentă cu domenul K^+ al H^+/K^+-ATP-azei; crearea unor concentraţii de 100000 ori mai mare ca în plasmă; dependenţa duratei de acţiune de T0,5 al preparatului; realizarea efectului terapeutic după prima priză [3, 5, 16].

Bibliografie

1. Hershcovici1 T., Jha2 L.K., Fass R. *Деклансопразол – ингибитор протонной помпы в форме модифицированного высвобождения (MR),* Рациональная фармакотерапия, 2015; 1 (34), p. 39-46.
2. Kuo C-H. et al. *CYP 2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication,* World J.Gastroentrol., 2014 nov; 20(43), p. 16029-16036.
3. Maradey-Romero C., Fass R. *New and Future Drug Development for Gastroesophageal Reflux Disease,* J. Neurogastroenterol Motil., 2014, jan; 20(1), p. 6–16.
4. Shin J.M., Sachs G. *Long lasting inhibitors of the gastric H,K-ATPase,* Expert Rev. Clin. Pharmacol., 2009 sep; 2(5), p. 461–468.
5. Shin J. M. et al. *Molecular mechanisms in therapy of acid-related diseases*, Cell Mol Life Sci., 2008 Jan; 65(2), p. 264–281.
6. Wang Y-K. et al. *Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease Gastroenterol.,* Res Pract., 2013; 983653.
7. Ward R.M., Kearns Gr.L. *Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics*, Paediatr. Drugs, 2013 april; 15(2), p. 119–131.
8. Yang Y.X., Metz D.C. *Safety of proton pump inhibitor,* Gastroenterology, 2010 oct.; 139(4), p. 1115-27.
9. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И. *Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний,* Лики Украини. Диабет и сердце, 2012; 10(166), p.66-72.
10. Леонова М.В. *Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы,* Медицинский совет, 2015; 17, p. 96-102.
11. Маев И.В. и др. *Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы,* Медицинский вестник МВД, 2013; 3(64), c. 9-14.
12. Сереброва С.Ю. *Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии,* Лечащий врач, 2013; 2.
13. Сологова С.С., Максимов М.Л., Тарасов В.В. *Фармакологические основы комбинированных антацидных лекарственных средств в профилактике и лечении кислотозависимых заболеваний,* RMJ, 2014; 20, с.1464-1468.
14. Сычев Д.А., Миронова Н.А. *Фармакогенетическое тестирование по CYP 2D6 и CYP 2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике,* Лаборатория, 2012; 4, с. 11-13.
15. Топчий Н.В., Топорков А.С. *Ренессанс антацидов – надежная помощь врачу общей практики.* RMJ, 2013, no. 13, p. 724-731.
16. Ткач, С.М., Передерий В.Г. *Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанные на данных доказательной медицины,* Сучастна гастроэнтерология, 2010; 6(56), с. 96-107.

PREPARATELE ANTIBACTERIENE NOI ÎN TRATAMENTUL PNEUMONIILOR

Sergiu Matcovschi – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
Tatiana Dumitraş – dr. în şt. med., conf. univ., Irina Cesac – rezident, Ana Ursu – rezident,
Margarita Covalschi – rezident, Daniela Ciobanu – rezident,
Departamentul Medicină Internă, Disciplina Sinteze clinice,
IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
e-mail: tatiana.dumitras@usmf.md, tel. 37369652245

Rezumat
Acest articol reprezintă revista literaturii consacrată prepatelor antibacteriene noi în tratamentul şi profilaxia pneumoniilor. Au fost analizate studiile referitoare la eficacitatea linezolidului, daptomicinei, ertapenemului, teicoplaninei, tigeciclinei, telavancinei, mupirocinei, şi dalfopristinei/quinupristinei. Ertapenemul a demonstrat eficacitate în tratamentul pneumoniilor comunitare cauzate de bacterii gram-pozitive polirezistente. Linezolidul vine ca preparat de linia a doua de tratament în infecţiile provocate de *S.aureus* rezistent la vancomicină. Mupirocina a demonstrat efecte promiţătoare în decolonizarea nazală a *S. aureus* rezistent la meticilină şi profilaxia pneumoniei asociate ventilatorului.
Cuvinte-cheie: pneumonie, preparate antibacteriene, rezistenţă, tratament

Summary. New antibacterial drugs in the treatment of pneumonias. Literary review
This article represents literary review dedicated to new antibacterial drugs for the treatment and prevention of pneumonia. Several studies on the efficacy of linezolid, daptomycin, ertapenem, teicoplanin, tigecycline, telavancin, mupirocin, and dalfopristin /quinupristin were analyzed. Ertapenem demonstrated efficacy in the treatment of community-acquired pneumonia caused by multiresistant Gram-positive bacteria. Linezolid comes as second-line treatment of infections caused by vancomycin-resistant *S.aureus*. Mupirocin has shown promising effects in nasal decolonization of *S. aureus* resistant to methicillin and prevention of ventilator-associated pneumonia.
Key words: pneumonia, antibacterial drugs, resistance, treatment

Резюме. Новые антибактериальные препараты в лечении пневмоний. Обзор литературы
В данной статье представлен обзор литературы, посвященный новым антибактериальным препаратам для лечения и профилактики пневмонии. Были проанализированы исследования по эффективности линезолида, даптомицина, эртапенем, тейкопланина, тигециклина, телаванцина, мупироцина и дальфопристин/ квинапристина. Эртапенем продемонстрировал эффективность при лечении внебольничных пневмоний, вызванных полирезистентными грам-положительными бактериями. Линезолид представляется в качестве препарата второй линии для лечения инфекций, вызванных устойчивых к ванкомицину *S.aureus*. Продемонстрирован эффект муципроцина в деколонизации полости носа от золотистого стафилококка, устойчивого к метициллину, и в профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии.
Ключевые слова: пневмония, антибактериальные препараты, резистентность, лечение

Actualitatea temei. Rezistenţa microorganismelor patogeni la antibiotice, inclusiv în cadrul pneumoniilor, este o problemă actuală a medicinei contemporane, deoarece atinge proporţii epidemice, cauzează probleme în tratamentul infecţiilor, determină creşterea mortalităţii. Un şir de microorganisme, în evoluţia sa sub influenţa preparatelor antibacteriene, au dezvoltat diferite mecanisme de a supravieţui în aceste condiţii prin inactivarea antibioticului. Pe scară mondială, cele mai mari probleme în tratamentul pneumoniilor comunitare şi nosocomiale sunt create de *Streptococcus pneumoniae* multirezistent, *Staphyloccus aureus* resistent la meticilină, *Staphyloccus aureus* resistent la vancomicină, *Enterococcus* rezistent la vancomicină, bacteriile gram-negative producătoare de beta-lactamaze de spectru extins [13].

Printre strategiile de combatere a rezistenţei microbiene se enumără sinteza preparatelor antibacteriene noi, folosirea inhibitorilor de beta-lactamaze, vaccinarea antipneumococică, antigripală, antihemofilus, terapia cu bacteriofagi, toxinele-antitoxine, bacteriocine etc. În acest context o serie de antibiotice au fost introduse în tratamentul pneumoniilor în ultimii zece ani şi au ca ţintă agenţii patogeni rezistenţi la preparatele antimicrobiene [11].

Scopul lucrării a fost trecerea în revistă a datelor bibliografice şi studiilor existente referitoare la antibacterienele noi în tratamentul pneumoniilor.

Material şi metode. Au fost evaluate publicaţiile din cadrul bazelor de date HINARI şi UpToDate cu ajutorul cuvintelor-cheie: „gram-pozitive infections”, „pneumonia”, „linezolid”, „dalfopristin/quinupris-

tin", „teicoplanin", „ertapenem", „telavancin", „tigecyclin", „mupirocin", „MRSA". Concomitent au fost analizate şi alte publicaţii relevante subiectului prezentat.

Linezolidul este primul reprezentant al unei noi clase de preparate antimicrobiene - oxazolidinone. Fiind inhibitor al sintezei proteice, linezolidul acţionează la nivelul primei etape de sinteză proteică - de iniţiere, în comparaţie cu alţi inhibitori ai sintezei proteice, care acţionează asupra etapei de elongare. Datorită acestui mecanism unic de acţiune, rezistenţă încrucişată între linezolid şi alţi inhibitori ai sintezei proteice (aminoglicozide, macrolide, tetracicline, cloramfenicol, lincozamide si streptogramine) se înregistrează extrem de rar. Raportul dintre concentraţiile maxime în lichidul interstiţial şi lichidul din celulele alveolare pulmonare a fost de 4,5:1 şi, respectiv, 0,15:1, ceea ce denotă eficacitatea marcată a linezolidului în tratamentul pneumoniilor [2].

In vitro, linezolidul acţionează, în principal, împotriva florei gram pozitive, posedând activitate bactericidă împotriva streptococilor, inclusiv *S. pneumoniae* rezistent la penicilină şi eritromicină, şi efect bacteriostatic - împotriva stafilococilor şi enterococilor, inclusiv rezistenţi la meticilină şi / sau rezistenţi la vancomicină. În studiile clinice efectuate la adulţi, rezistenţa a fost detectată doar pe fundalul tratamentului pe termen lung cu linezolid şi s-a manifestat în raport cu *E. faecium* şi în unele cazuri - *E. faecalis*, şi la pacienţi cu multiple comorbidităţi [10].

Conform studiului realizat de Diekema şi colegii, linezolidul, din punctul de vedere al eficacităţii clinice, a fost superior ceftriaxonei în tratarea pacienţilor cu bacteriemie concomitentă (93% în grupul linezolidului comparativ cu 69,9% în grupul ceftriaxonă) [2].

Dalfopristina/Quinupristina este un preparat antibacterian din grupa streptograminelor, antibiotice macromoleculare produse de *Streptomyces pristinaepiralis*. Dalfopristin/ Quinupristin este format din derivaţi injectabili de streptogramină de tip B (quinupristina) şi de streptogramină de tip A (dalfopristina) într-un raport de 30:70. Mecanismul de acţiune asupra celulei bacteriene constă în următoarele: dalfopristina blochează etapa iniţială a sintezei proteice, prevenind elongarea lanţului peptidic, iar quinupristina blochează etapa ulterioară, prevenind extinderea lanţului peptidic, cauzând astfel eliberarea lanţurilor peptidice incomplete [5].

Dalfopristina/quinupristina a demonstrat activitate *in vitro* împotriva *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* şi *Clostridium spp* [5].

Un studiu multicentric realizat de Fagon J. şi colegii, a comparat dalfopristina/ quinupristina cu vancomicina în tratamentul pneumoniei nosocomiale. Vindecare clinică a survenit în 56% din pacienţi, care au primit dalfopristina/quinupristina şi în 58% din pacienţi, care au primit vancomicină. În acest studiu, pacienţii cu pneumonie prin *S. aureus* şi, în mod special, pacienţii cu pneumonie cauzată de *MRSA*, au avut rate de răspuns clinic comparabile [3].

Teicoplanina este un antibiotic din familia glicopeptidelor semisintetice, izolat din bulionul de fermentaţie al tulpinii de *Actinoplanes teichomyceticus*. Teicoplanina se leagă la porţiunea acil-D-alanil-D-alanină a peretelui celulei bacteriene, inhibă polimerizarea peptidoglicanilor, rezultând în inhibarea sintezei peretelui celular bacterian şi moartea celulelor. Acest preparat are activitate bactericidă *in vitro* împotriva bacteriilor aerobe şi anaerobe gram pozitive: *S. aureus*, *Streptococcus spp.* (inclusiv *S. pneumoniae*), *E. faecalis, E. faecium, Peptostreptococcus spp., Clostridium difficile, C. perfringens, Propionibacterium spp.* etc.

Eficacitatea teicoplaninei în tratamentul infecţiilor bacteriene gram-pozitive a fost studiată în mai multe studii clinice. În cadrul unui studiu european multicentric, în care au fost incluşi pacienţii cu infecţii ale tractului respirator inferior, rata de vindecare clinic a constituit 90%, iar rata de eradicare bacterioligcă - 76% [16].

Telavancina este un antibiotic lipoglicopeptidic care are o activitate bactericidă dependentă de concentraţie. Acesta este un derivat semisintetic de vancomicină cu o catenă laterală hidrofobă ataşat la zaharoza vancozamină. Activitatea telavancinei se datorează acţiunei combinate asupra sintezei peretelui celular şi perturbării funcţiei barierei membranei celulare bacteriene. Telavancina, de asemenea, se leagă cu afinitate mare de lipidele bacteriene specifice, denumite lipide II prezente în membrana celulelor, precursoare ale peretelui celular şi prin legarea la acestea, telavancina provoacă întreruperea sintezei peptidoglicanului [7].

Preparatul este activ împotriva tulpinilor MRSA, tulpinelor *S.aureus* intermediar sensibile la vancomicină (VISA). Studiile *in vitro* au demonstrat că telavancina are un efect postantibiotic la concentraţii mai mici decât concentraţia minimă de inhibiţie, care durează mai mult de 10 ore după întreruperea administrării antibioticului. În comparaţie cu vancomicina, telavancina are proprietăţi mai bune de penetrare în ţesutul pulmonar. Aproximativ 75% din medicament din plasmă intră în spaţiul alveolar, deci, administrarea telavancinei în tratamentul pneumoniei este argumentată din punctul de vedere farmacokinetic [6].

În studiul realizat de Rubinstein E şi colegii, 1503 pacienţi cu pneumonii au fost randomizaţi în două grupuri de tratament : grupul A – tratat cu telavancină şi grupul B – tratat cu vancomină. Printre pacienţii cu pneumonii comunitare ratele de vindecare clinică au constituit 82,4% pentru telavancină şi 80,7% - pentru vancomicină [12]. Într-un alt studiu, la pacienţii cu pneumonii asociate ventilatorului, telavancina a produs o rată de vindecare mai înaltă comparativ cu vancomicina (80,3% versus 67,6%) [11].

Este de menţionat că telavancina este grupată în clasa C de droguri teratogene. Deşi, nu sunt disponibile studii pe oameni, studiile pe animale au demonstrat greutatea redusă a fătului şi ratele crescute de malformaţii ale membrelor [6].

Tigeciclina este un reprezentant nou din clasa glicilciclinelor, care se leagă de subunitatea ribozomală bacteriană 30S, împiedicând sinteza proteinelor cu încorporarea aminoacizilor în lanţuri peptidice şi astfel, inhibând creşterea bacteriană. Tigeciclina posedă efect bacteriostatic împotriva *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină, MRSA, *Staphylococcus epidermidis* rezistent la meticilină (MRSE), *Enterococcus* rezistent la vancomicină (VRE), *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis* [14].

Tigeciclina este un antibiotic cu administrare pe cale intravenoasă, recomandat în tratamentul nu doar infecţiilor complicate intra-abdominale şi cutanate, dar şi pentru pneumonia comunitară. Pe de altă parte, într-o meta-analiză a 13 studii clinice, decesul a survenit la 4% dintre pacienţii trataţi cu tigeciclină, comparativ cu 3% în cazul celor care au primit alte antibiotice. Aceste rezultate au determinat FDA să recomande ca tigeciclina să fie „rezervată pentru utilizarea doar în situaţiile, în care tratamentele alternative nu sunt adecvate" [4, 7].

Ertapenem este un carbapenem autorizat pentru utilizare la adulţi începând din 2001, dezvoltat pentru a aborda deficienţele farmacokinetice (timpul de înjumătăţire scurt) ale imipenemului şi meropenemului. Acest preparat demonstrează un spectru larg de acţiune antimicrobiană împotriva multor aerobi şi anaerobi gram-pozitivi şi este rezistent la aproape toate beta-lactamazele. Cu toate acestea, diferă de imipenem şi meropenem prin activitatea limitată împotriva *Enterococus spp., Pseudomonas aeruginosa* şi alte bacterii gram negative nonfermentative, frecvent asociate cu infecţiile nosocomiale, şi nu este indicat pentru utilizare împotriva bacteriilor atipice, cum ar fi *Legionella spp., Mycoplasma spp.* şi *Chlamydia spp*. [17].

Studiile clinice efectuate pe pacieţii cu pneumonii comunitare, au demonstrat că ertapenemul are eficacitate şi siguranţă echivalentă cu ceftriaxona şi piperacilina /tazobactam [15].

Mupirocina (acid pseudomonic) este un agent antibacterian, produs de *Pseudomonas fluorescens* prin fermentaţie. Modul său de acţiune, inhibarea izoleucil-ARN-t-sintetazei, determină un nivel ridicat de activitate împotriva *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes*.

Într-un studiu prospectiv randomizat, toţi pacienţii admişi în secţia terapie intensivă, care au avut necesitate de ventilaţie mecanică mai mult de 24 de ore, au primit profilactic intranazal medicamente fie în regim „clasic" (Grupa A), fie în regim modificat cu mupirocin (Grupa B). O pastă conţinând 2% tobramicină, amfotericină B şi polimixină E a fost aplicată la fiecare 6 ore la pacienţii din grupul A, în timp ce în grupa B această formulă a fost modificată prin adăugare de 2% mupirocin, aplicat intranazal de 4 ori pe zi. Au fost înregistrate 9 cazuri de pneumonie prin *Staphylococcus aureus* în grupul A şi într-un caz în grupul B, dintre care MRSA a fost izolat în 7 din 9 cazuri din grupa A şi în singurul caz în grupa B. Consumul de antibiotice şi costurile au fost mai mici din grupa B. Astfel, utilizarea intranazală a asocierii de mupirocin, tobramicină, amfotericină B şi polimixină E, a contribuit la reducerea incidenţei pneumoniilor asociate ventilatorului, cauzate de *Staphylococcus aureus,* inclusiv rezistent la meticilină, şi la reducerea consumului de antibiotice [8].

Concluzie

Analiza studiilor consacrate antibioticelor relativ noi în tratamentul şi profilaxia pneumoniilor prin agenţi multirezistenţi a pus în evidenţă preparatele: linezolid, ertapenem, teicoplanina, tigeciclina, telavancina, dalfopristina/quinupristina, mupirocina. Ertapenemul a demonstrat eficacitatea în tratamentul pneumoniilor comunitare cauzate de bacterii gram-pozitive polirezistente. Linezolidul vine ca preparat de linia a doua de tratament în infecţiile provocate de *S.aureus* rezistent la vancomicină. Tigeciclina este recomandată să fie rezervată pentru utilizarea în situaţiile în care tratamentele alternative nu sunt adecvate. Mupirocina a demonstrat efecte promiţătoare în decolonizarea nazală a *S. aureus* rezistent la meticilină şi profilaxia pneumoniei asociate ventilatorului.

Bibliografie

1. Coates A., Hu Y., Bax R., Page C., *The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs.* Nat Rev Drug Discov, 2002; 1(11), p. 895-910.

2. Diekema D.J., Jones R.N., *Oxazolidinones: a review.* Drugs, 2000; 59, p. 7–16.

3. Fagon J., Patrick H., Haas D.W., et al., *Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective ran-*

domized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group, Am J Respir Crit Care Med, 2000; 161(3), p.753–62.

4. Garrison M.W., Neumiller J.J., Setter S.M., *Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms,* Clin Ther, 2005; 27(1), p. 12–22.

5. Jones R.N., Ballow C.H., Biedenbach D.J., et al., *Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada,.* Diagn Microbiol Infect Dis, 1998; 31, p.437–51.

6. Lodise T.P. Jr, Gotfried M., Barriere S., Drusano G.L., *Telavancin penetration into human epithelial lining fluid determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation,* Antimicrob Agents Chemother, 2008; 52, p. 2300–4.

7. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W., et al., *Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II,* Antimicrob Agents Chemother, 2009; 53, p. 3375–83.

8. Nardi G., Di Silvestre A.D., De Monte A., et al., *Reduction in gram-positive pneumonia and antibiotic consumption following the use of a SDD protocol including nasal and oral mupirocin.* Eur J Emerg Med, 2000; 8(3), p. 203-14.

9. Nathwani D., *Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning,* Int J Antimicrob Agents, 2005; 25(3), p. 185–192.

10. Rubenstein E., Cammarata S., Oliphant T., Wunderink R., *Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized double-blind, multicenter study,* Clin Infect Dis, 2001; 32, p.402–12.

11. Rubinstein E., Corey G.R., Stryjewski M.E., et al., *Telavancin for hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia: The ATTAIN studies,* Clin Microbiol Infect, 2008; 14, p. S14–5.

12. Rubinstein E., Lalani T., Corey G.R., et al., *Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens,* Clin Infect Dis, 2011; 52, p. 31–40.

13. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., et al., *The epidemic of antibiotic-resistant infections. A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America,* Clin Infect Dis, 2008; 46, p.155–64.

14. Sun H.K., Ong C.T., Umer A., et al., *Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations*, Antimicrob Agents Chemother, 2005; 49(4), p. 1629–1632.

15. Teppler H., Gesser R.M., Friedland I.R., et al., *Safety and tolerability of Ertapenem,* J Antimicrob Chemother, 2004; 53 (2), p. 75- 81.

16. Welte T., Pletz M.W., *Antimicrobial treatment for nosocomial meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia: current and future opinions,* Int J Antimicrob Agents, 2010; 36 (5), p. 391-400.

17. Zhanel G.G., Johanson C., Embil J.M., et al., *Ertapenem: review of a new carbapenem,* Expert Rev Anti Infect Ther, 2005; 3(1), p.23-39.

DISTONIA LEVODOPA-SENSIBILĂ. SUBSTRAT ŞI MANIFESTARE

Lilia Rotaru – dr. în şt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie
e-mail: liliarotaru@yahoo.com, tel. 069229543

Rezumat

Distonia levodopa-sensibilă este o afectiune genetica rară caracterizată prin distonie preponderentă a membrelor inferioare cu debut în copilărie. Tabloul clinic poate fi, însă, mai divers şi impune un anumit efort diagnostic, dar care este este absolut necesar întrucât condiţia se ameliorează dramatic prin administrare de levodopa în doze mici. Tulburarea este cauzata de mutaţii ale genei GCH-1 şi este moştenită autozomal dominant.

Cuvinte-cheie: distonia levodopa-sensibilă

Summary. Levodopa responsive dystonia. Substrate and manifestations. Review

Levodopa responsive dystonia is a rare genetic disorder characterized by lower limb dystonia with onset in childhood. The clinical picture may be, however, more diverse and diagnosis requires some effort, that is absolutely necessary since the condition improves dramatically by administration of low-dose levodopa. The disorder is caused by mutations in the gene GCH-1 and has an autosomal dominant is inheritance.

Key words: levodopa responcive dystonia

Резюме. Леводопа зависимая дистония. Основы и проявления. Обзор

Леводопа зависимая дистония является редким генетическим заболеванием, которая характеризуется дистонией нижних конечностей с началом в детском возрасте. Клиническая картина может быть, однако, более

разнообразной и диагностика требует некоторых усилий, что является абсолютно необходимым, так как условие значительно улучшается при введении низких доз леводопы. Заболевание вызывается мутациями в гене GCH-1 и имеет аутосомно-доминантное наследование.

Ключевые слова: леводопа зависимая дистония

Introducere

În 1976 Segawa şi colegii săi [47] au descris un sindrom de distonie la copii, care avea un pattern diurn. Copiii puteau fi relativ liberi de mişcări distonice şi posturi de dimineaţă şi să fie grav afectaţi după-amiază târziu, seara şi noaptea. Segawa si colegii săi [47] au numit această tulburare *distonie progresivă ereditară cu variaţii diurne*; ei au menţionat, de asemenea, că această răspunde la tratamentul cu levodopa. În mod independent, Allen şi Knopp [1] au descris o formă de distonie ereditară a copilăriei care mai includea caracteristici ale parkinsonismului şi care au avut un răspuns susţinut la tratamentul cu levodopa şi anticolinergice, aceasta fiind, de fapt, aceeaşi tulburare pe care o descriseseră Segawa şi colegii săi.

Sinonime ale bolii utilizate în literatura de specialitate: (1) distonia levodopa-sensibilă autosomal dominantă (DLS), (2) sindromul Segawa autosomal dominant, (3) distonia DYT5, (4) distonia levodopa-sensibilă prin deficienţă de GTP cyclohydrolază, (5) deficienţa de guanosin triphosphat cyclohydrolază I, (6) distonia progresivă cu fluctuaţii diurne marcante.

Prezentări clinice

De-a lungul timpului, au fost descrise mai multe caracteristici clinice ale acestei tulburări: (1) Mulţi pacienţi cu debutul distoniei în copilărie au caracteristici ale parkinsonismului, inclusiv rigiditate, bradikinezie, postură în flexie şi pierderea reflexelor posturale; (2) Tulburarea de obicei, dar nu în mod exclusiv, începe în copilărie, cu o prezentare a unui mers aparte şi, anume o tendinţă de a merge pe degetele picioarelor; (3) Boala poate începe în copilarie şi seamănă astfel cu paralizia cerebrală [38]; există şi un raport al unui debut neonatal de rigiditate, tremor şi distonie [33]; (4) În cazul în care tulburarea începe la vârsta adultă, se poate prezenta ca o distonie focală a braţului, gâtului sau craniului, sau se prezintă ca parkinsonism, mimând boala Parkinson [36]; (5) Pacienţii răspund foarte bine la tratamentul cu levodopa în doze mici; (6) Nu toţi pacienţii cu distonie cu debut în copilărie au modelul de fluctuaţie diurnă; (7) Crampa scriitorului poate fi scoasă în evidenţă prin scriere continuă [9]; (8) Au fost descrise semne cerebeloase cu răspuns la tratamentul cu levodopa [5].

Termenul de «*distonie levodopa-sensibilă*» (DLS) pare a fi eticheta preferată pentru această tulburare [37]), pentru că răspunsul la levodopa este o constatare consecventă, termenul subliniind, de asemenea, care este tratamentul adecvat. Mai mult, termenul distonie ereditară progresivă ar putea fi aplicat mai multor forme genetice de distonie, inclusiv distoniei Oppenheim.

Chiar şi în cazul unui tratament cu levodopa întârziat pentru mai mulţi ani, pacienţii încă mai răspund la doze mici de levodopa [21]. Chiar dacă debutul bolii este la maturitate şi se prezintă ca şi parkinsonism şi seamănă foarte mult cu boala Parkinson, ea va răspunde la doze mici de levodopa, fără efecte adverse de tipul fluctuaţiei răspunsului [21]). Tratamentul pe termen lung cu levodopa în asemenea cazuri nu provoacă fenomenul de epuizare precoce a efectului dozei (wearing off). Înrăutăţirea distoniei nu are loc decât după mai bine de 29 de ore după retragerea levodopei; senzaţia subiectivă de epuizare a efectului terapeutic al levodopei poate fi inclusiv unul non-motor precum tulburarea de dispoziţie [10, 40].

Aspecte genetice

DLS este moştenită într-un mod autosomal dominant şi trebuie să fie recunoscută şi diagnosticată, deoarece este relativ uşor de tratat. Gena care cauzează DLS a fost cartografiată pe cromozomul 14q de către Nygaard et al. [39] şi identificată de către Ichinose şi colab. [26], ca genă pentru enzima cyclohydrolaza GTP I (GCH), enzimă care limitează viteza biosintezei de tetrahydrobiopterin (BH4) - cofactor al enzimei sintetizatoare de monoamino triptofan pentru dopamină şi noradrenalină şi de triptofan hidroxilază pentru serotonină. Aproximativ 40-50% dintre pacienţii cu DLS au mutaţii necunoscute [15]. Mutaţiile punctiforme GCH1 apar la aproximativ 54% dintre pacienţii cu DLS, iar deleţiile - în 8% cazuri [55]. Diferite familii au mutaţii diferite pe aceeaşi genă GCH [3, 14, 22, 26, 27, 28, 50, 53], la fel, au fost identificate şi mutaţii spontane. Cele mai multe mutaţii sunt dispersate pe întreaga regiune de codificare a genei GCH de pe exonul şase.

Fenilalanin hidroxilaza necesită, de asemenea cofactorul BH4 pentru activitatea sa; o serie de mutaţii homozigote şi heterozigote combinate au fost identificate pe gena GCH implicate în provocarea unei forme rare de hyperphenylalaninemie [14, 52].

Hyperphenylalaninemia poate fi exprimată doar uşor şi, respectiv, nedetectată neonatal; copilul poate dezvolta distonie mai târziu, în cursul copilăriei, de rând cu o întârziere în dezvoltare şi convulsii. Condiţia este tratabilă cu levodopa, 5-hidroxitriptofan, şi tetrahydrobiopterin [8]. Celelalte tulburări autozomale recesive cu deficit de pterină răspund, de asemenea, la levodopa, iar ei au adesea întârzieri de dezvoltare, crize oculogirie şi manifestări de disautonomie. Deficitul de sepiapterin reductază pare a fi destul de frecvent în Malta [35]. Deşi, distonia poate răspunde la levodopa, cu tulburările cognitive nu se întâmplă acelaşi lucru.

În unele familii cu DLS nu a fost identificată vreo o mutatie pe gena GCH. Acest lucru, plus constatarea multiplelor mutaţii pe gena GCH descoperite până în prezent, sugerează că testarea genetica nu este o metodă simplă pentru a determina prezenţa defectului molecular. Ichinose şi Nagatsu [26, 55] au constatat că la pacienţii cu DLS activitatea GCH în limfocite a fost redusă până la mai puţin de 20% din valoarea medie constatată la martorii sănătoşi, iar la purtătorii neafectaţi a fost de 37%. Enzima a avut o activitate normală în parkinsonismul juvenil. Aceşti autori sugerează că testul de GCH pe celulele sanguine ar putea deveni un marker biochimic util pentru identificarea defectului genei. O deficienţă de neopterină se stabileşte în LCR, dar aceeaşi deficienţă este prezentă şi în parkinsonismul juvenil.

PET scanul pentru absorbţia fluoroDOPA şi transportorul de dopamină sunt normale, în timp ce PET scanul pentru receptorul D2 arată o captare crescută, reflectând o hipersensibilitate [43]. Analiza prin FDG PET, arată că DLS are o arhitectură metabolică unică, care se deosebeşte de alte forme ereditare de distonie [2]. Astfel, sunt tipice creşterea metabolismului în mezencefalul dorsal, cerebel şi zona motorie suplimentară şi reducerea metabolismului în cortexul motor, cortexul premotor lateral şi în ganglionii bazali.

A existat un raport al unui pacient cu DLS care a avut o remisie [11] şi, probabil, aceasta nu ar trebui să fie o surpriză, atât timp, cât nu orice purtător al mutaţiei are simptome. De fapt, femeile afectate sunt mai numeroase decât bărbaţii printr-un raport de aproximativ 4: 1 [26]. Acest raport a fost explicat prin observaţia că bărbaţii au în mod normal o activitate mai mare GCH, aşa că afectarea uneia dintre cele două gene de către o mutaţie, poate lăsa încă suficiente enzime intacte pentru a evita apariţia simptomelor. Există, de asemenea, un raport care arată că antidepresivele SSRI au redus sau anulat beneficiul tratamentului cu levodopa [32].

Diagnostic diferenţial

Fenotipul DLS nu este întotdeauna uşor de distins de parkinsonismul juvenil, dar caracteristicile care ajută în diagnosticul diferenţial sunt prezentate în Tabelul 1.

Fluorodopa PET scanul relevă o reducere neînsemnată a absorbţiei dopaminei în cazul DLS [24, 34, 36, 45, 48]. O altă diferenţă importantă este faptul că tratamentul pe termen lung cu levodopa în DRD nu este asociată cu complicaţii motorii, care sunt observate în cazul terapiei cu levodopa a tinerilor şi adulţilor cu boala Parkinson [21, 36].

Semne precoce ale distoniei levodopa-sensibile la nou-născuţi pot fi dificultăţile de hrănire, inclusiv vomele, rigiditatea şi opistotonusul [6]). O expresie fenotipică neobişnuită este mioclonusul, care a fost stabilit doar în cadrul unei singure familii şi a precedat apariţia clinică a distoniei şi bradikineziei [30]. Investigarea genetică moleculară a identificat o mutaţie pe exonul 6 al genei GCH1. Un alt fenotip de DLS este distonia oromandibulară cu debut la vârstă adultă, fără antecedente familiale evidente de distonie, care a fost stabilită la un individ care avea o mutaţie de GCH şi care a răspuns pozitiv la tratamentul cu levodopa [49]. A mai fost descris un adult cu distonia membrelor şi a trunchiului indusă de efort, cu variaţii diurne şi care a răspuns la tratamentul cu levodopa [42].

Aspecte morfologice

Primul raport neuropatologic al unui caz de tip DLS-GCH a relevat o scădere a neuromelaninei în substantia nigra, în pofida unui număr şi morfologii normale ale celulelor nigrale [22, 41]. Biochimic, acest pacient avea concentraţii reduse ale dopaminei şi metabolitul său - acidului homovanilic, atât în caudat, cât şi în putamen. Furukawa şi colegii săi [15] au efectuat studii biochimice post-mortem mai extinse la doi pacienţi cu DRD tipic: unul avea două mutaţii GCH, dar celălalt nu avea nici o mutaţie în regiunea de codificare a acestei gene. Nivelele striatale de biopterin şi neopterin erau reduse semnificativ, ambii aveau o reducere drastică (<3%), a nivelelor de tyrozyn hydroxilază şi concentraţii normale de dopa decarboxilază, transportor de dopamină şi transportatori veziculari ai monoaminei. Autorii au sugerat că reducerea tyrozin hydroxilazei poate fi explicată printr-o stabilitate / expresie redusă a enzimei consecutivă deficienţei congenitale BH4.

Un al doilea raport de autopsie al DLS a fost pe un pacient cu un presupus locus genetic diferit - cromozomul 14q13, numit DYT14 de către Grotzsch şi colegii săi [19]. Autopsia unui proband vârstnic a relevat un număr normal de celule în substantia nigra şi

Tabelul 1

Caracteristici diferențiale ale bolii Parkinson (BP) juvenile, distoniei levodopa-sensibile (DLS) și distoniei de torsiune primare (DPT)

Tabloul clinic	BP juvenilă	DLS	DTP a copilăriei
Vârsta de debut	Rar <8 ani	Copilărie până la 12 ani	Nespecific <6 ani
Sexul	Predominant masculin	Predominant feminin	Egal
Simptomul inițial	Distonia piciorului sau BP	Distonia piciorului, tulburări de mers	Distonia mâinii sau piciorului
Distonia	La debut	Pe tot parcursul	Pe tot parcursul
Pattern diurn	Poate fi	Uneori	Absent
Beneficiu după somn	Da	Uneori	Absent
Bradikinezia	Prezentă	Prezentă	Absent
Testul de retropulsie	Anormal	Anormal	Normal
Mersul	Anormal	Anormal	Anormal dacă este afectat piciorul sau trunchiul
Răspuns la anticolinergice	Da	Da	Da
Răspuns la L-DOPA	Da	Da	Nu, sau neînsemnat
Dozele L-DOPA	De la moderate la mari	Foarte mici	Mari
Episoade "off"	Fluctuații	Stabl	Necunoscut
Diskinezii	Pronunțate	Doar la doze foarte înalte de L-DOPA	Necunoscut
Fluorodopa PET	Diminuat	Normal sau limitrof	Limitrof
β-CIT SPECT	Diminuat	Normal	Normal
HVA în LCR	Diminuat	Diminuat	Normal
Neopterin în LCR	Moderat diminuat	Pronunțat diminuat	Normal
Testul cu phenylalanină	Normal	Anormal	Normal
Prognoza	Progresivă	Platou	De obicei - agravare

locus coeruleus (tipic pentru DLS, nu și pentru boala Parkinson), precum și o scădere a neuromelaninei. Nu au fost observați corpi Lewy. Aceste caracteristici patologice sunt tipice pentru DLS. Ulterior, o analiză genetică mai atentă și aprofundată a arătat că această familie a avut o deleție pe GCH1, deci, a fost doar o altă pedigree cu distonie DYT5.

Inhibiția intracorticală a cortexului motor primar la pacienții cu DLS s-a dovedit a fi normală, în contrast cu pacienții cu distonie focală cu debut la vârstă adultă [16, 20]. Este dificil de a explica de ce pierderea de dopamină în corpii striați în BP produce caracteristici parkinsoniene în timp ce o astfel de pierdere în DLS produce caracteristici predominant distonice. Cu ajutorul unui model DLS de șoarece transgenic, Sato și colegii săi [44] au arătat că pierderea de dopamină este, în principal, în putamenul anterior și se afectează doar striozomii. Ei au sugerat că în BP, pierderea majoră a dopaminei este în putamenul posterior ceea ce afectează în principal matricea și, că această pierdere diferențială are drept rezultat diferite fenomenologii în cadrul celor două tulburări.

Deficiența de tyrozyn hydroxilazei

Deficiența de tyrozyn hydroxilază este, de obicei, o formă mai gravă a distoniei levodopa-sensibile, și este transmisă în mod autozomal recesiv. Prezența distoniei și parkinsonismului în copilărie este un indiciu clinic care ar trebui să sugereze această tulburare. Analiza biochimică a LCR poate oferi unele dovezi, dar în cele din urmă este necesară testarea pentru mutația genei întru stabilirea diagnosticului. Concentrațiile LCR scăzute de acid homovanilic și 3-metoxi-4-hidroxi etilen glicol, cu concentrații LCR normale de acid 5-hidroxiindoleacetic, sunt semnul biochimic distinctiv al deficienței tyrozyn hydroxilază.

Cel puțin 10 mutații punctiforme diferite au fost descoperite pe gena tyrozyn hydroxilazei umane, și mai sunt raportate în mod regulat și altele [7, 13, 17, 29, 31, 51]. În multe dintre rapoarte sunt familii olandeze. Caracteristicile clinice variază de la un sindrom de ușoară DLS juvenilă la un parkinsonism mai sever, distonie și crize oculogire (toate trei reprezentând deficitul de dopamină) și, de asemenea, ptoză, mioză, secreții orofaringiene și hipotensiune arterială ortostatică (toate reprezentând deficitul de noradrenalină). În forma cea mai severă raportată, copilul a fost practic imobil, rigid, saliva, avea tremur al limbii și mâinilor. Tulburarea a răspuns dramatic la levodopa. Severitatea pare a fi asociată cu valoarea pierderii activității tyrozyn hydroxilazei. Genetic, pot exista mutații homozigote și mutații heterozigote.

Heterozigoţii au prezentat paraparezăspastică, cu un răspuns complet sau foarte bun la tratamentul cu levodopa [13, 17]. Unii pacienţi cu o formă uşoară de tulburare la vârsta adultă au trăit o viaţă normală, cu un răspuns la levodopa în doză mică. Este raportată chiar o hipersensibilitate la levodopa [18]. Hoffmann şi colaboratorii [23] au raportat patru pacienţi cu deficit tyrozyn hydroxilază şi au subliniat că majoritatea pacienţilor cu această tulburare aveau în prim plan o encefalopatie şi nu aveau predominant distonie, boala fiind progresivă, adesea letală şi putea fi îmbunătăţită, dar nu vindecată prin administrare de levodopa. Distonia sensibilă la levodopa din cadrul deficitului de tyrozyn hydroxilază poate fi la fel de receptivă la levodopa ca şi forma DYT5 cu implicarea GCH. Schiller şi colegii săi [46], au raportat un beneficiu susţinut şi excelent la levodopa chiar şi atunci când tratamentul a fost amânat timp de 20 de ani. Majoritatea pacienţilor cu deficit de tyrozin hydroxilază pot fi trataţi cu succes cu levodopa.

O trecere în revista literaturii de specialitate şi un raport a 36 de cazuri de deficit de tyrozin hydroxilază împarte tulburarea în două fenotipuri: (1) debut infantil, sindrom progresiv, hipokinetic-rigid cu distonie (tip A), precum şi (2) o encefalopatie complexă cu debut neonatal (tip B) [54]. Concentraţiile de acid homovanilic şi raportul acid 5-hidroxiindolacetic / acid homovanilic în lichidul cefalorahidian corelează cu severitatea fenotipului. Un test de încărcare cu fenilalanină a fost recomandat ca un mijloc de a distinge DLS cu deficit de GCH de cea cu deficit de tyrozin hydroxilază [25]. În primul caz, fenilalanina nu este metabolizată rapid şi nivelurile sanguine rămân crescute pentru o perioadă îndelungată. În cazul deficitului de tyrozin hydroxilază, aceste nivele ar fi normale. O altă metodă potenţială de diferenţiere a DLS cu deficit de GCH de alte DLS sau de parkinsonismul juvenil este sensibilitatea deosebită a acţiona la nivel central anticolinergice. Unii dintre cei care au răspuns trihexifenidil raportate de Fahn [12] au răspuns la doze mici, cum ar fi 6 mg / zi. Aceşti pacienţi au fost ulterior diagnosticaţi cu DLS. Atunci când trihexifenidilul a fost raportat pentru prima dată în calitate de tratament pentru boala Parkinson, unele lucrări a subliniat faptul că dozele mai mici ar putea avea un beneficiu dramatic în unele istonii la copii [4]. Aceşti copii au avut fluctuaţii diurne ale distoniei lor. Jarman şi colegii săi [27] au stipulat că unii dintre pacienţii lor cu răspuns la anticolinergice şi au avut o mutatie GCH.

Bibliografie

1. Allen N., Knopp W.: *Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-dopa and anticholinergic medication*. Adv Neurol. 14:201-213 1976.

2. Asanuma K., Ma Y., Huang C., et al.: *The metabolic pathology of dopa-responsive dystonia.* Ann Neurol. 57 (4):596-600 2005.

3. Bandmann O., Nygaard T.G., Surtees R., et al.: *Dopa-responsive dystonia in British patients: New mutations of the GTP-cyclohydrolase I gene and evidence for genetic heterogeneity.* Hum Mol Genet. 5:403-406 1996.

4. Burns C.L.C.: *The treatment of torsion spasm in children with trihexyphenidyl (Artane)*.The Medical Press. 241:148-149 1959.

5. Chaila E.C., McCabe D.J., Delanty N., et al.: *Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia.* Arch Neurol. 63 (8):1185-1188 2006.

6. Chieng K.S., Hussain N., Gosalakkal J.A.: *Dystonia during feeding as an early sign ofdopa-responsive dystonia.* Pediatr Neurol. 37 (3):215-217 2007.

7. de Rijk-van Andel J.F., Gabreels F.J.M., Geurtz B., et al*.: L-dopa-responsive infantile hypokinetic rigid parkinsonism due to tyrosine hydroxylase deficiency.* Neurology.55:1926-1928 2000.

8. Demos M.K., Waters P.J., Vallance H.D., et al.: *6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency with mild hyperphenylalaninemia.* Ann Neurol. 58 (1):164-167 2005.

9. Deonna T., Roulet E., Ghika J., Zesiger P.: *Dope-responsive childhood dystonia: A forme fruste with writer's cramp, triggered by exercise.* Dev Med Child Neurol. 39:49-53 1997.

10. Dewey R.B., Muenter M.D., Kishore A., Snow B.J.: *Long-term follow-up of levodopa responsiveness in generalized dystonia.* Arch Neurol. 55:1320-1323 1998.

11. Di Capua M., Bertini E.: *Remission in dihydroxyphenylalanine-responsive dystonia.* Mov Disord. 10:223 1995.

12. Fahn S.: *High dosage anticholinergic therapy in dystonia.* Neurology. 33:1255-1261 1983.

13. Furukawa Y., Graf W.D., Wong H., et al.: *Dopa-responsive dystonia simulating spastic paraplegia due to tyrosine hydroxylase (TH) mutations.* Neurology. 56:260-263 2001.

14. Furukawa Y., Kish S.J., Bebin E.M., et al.: *Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations.* Ann Neurol. 44:10-16 1998.

15. Furukawa Y., Kish S.J.: *Dopa-responsive dystonia: Recent advances and remaining issues to be addressed.* Mov Disord. 14:709-715 1999.

16. Gasser T.: *Hunting for genes and mutations: it's worth remembering the basics*. Neurology. 70 (16 Pt 2):1373-1374 2008.

17. Giovanniello T., Leuzzi V., Carducci C., et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency presenting with a biphasic clinical course.* Neuropediatrics. 38 (4):213-215 2007.

18. Grattan-Smith P.J., Wevers R.A., Steenbergen-Spanjers G.C., et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency: Clinical manifestations of catecholamine insufficiency in infancy.* Mov Disord. 17 (2):354-359 2002.

19. Grotzsch H., Pizzolato G.P., Ghika J., et al.: *Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with new genetic locus, DYT14.* Neurology. 58:1839-1842 2002.

20. Hanajima R., Nomura Y., Segawa M., Ugawa Y.: *Intracortical inhibition of the motor cortex in Segawa disease (DYT5).* Neurology. 68 (13):1039-1044 2007.

21. Harwood G., Hierons R., Fletcher N.A., Marsden C.D.: *Lessons from a remarkable family with DOPA-responsive dystonia.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 57:460-463 1994.

22. Hirano M., Tamaru Y., Nagai Y., et al.: *Exon skipping caused by a base substitution at a splice site in the GTP cyclohydrolase I gene in a Japanese family with hereditary progressive dystonia/dopa-responsive dystonia.* Biochem Biophys Res Commun.213:645-651 1995.

23. Hoffmann G.F., Assmann B., Brautigam C., et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia.* Ann Neurol. 54(Suppl 6)):S56-S65 2003.

24. Huang C.C., Yen T.C., Weng Y.H., et al.: *Normal dopamine transporter binding in dopa responsive dystonia.* J Neurol. 249 (8):1016-1020 2002.

25. Hyland K., Fryburg J.S., Wilson W.G., et al.: *Oral phenylalanine loading in dopa-responsive dystonia: A possible diagnostic test.* Neurology. 48:1290-1297 1997.

26. Ichinose H., Ohye T., Takahashi E., et al.: *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene.* Nat Genet.8:236-242 1994.

27. Jarman P.R., Bandmann O., Marsden C.D., Wood N.W.: *GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 63:304-308 1997.

28. Jarman P.R., Bandmann O., Marsden C.D., Wood N.W.: *GTP cyclohydrolase I mutations in patients with dystonia responsive to anticholinergic drugs*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 63:304-308 1997.

29. Knappskog P.M., Flatmark T., Mallet J., et al.: *Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene.* Hum Mol Genet. 4:1209-1212 1995.

30. Leuzzi V., Carducci C., Carducci C., et al.: *Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome.* Neurology. 59(8):1241-1243 2002.

31. Lüdecke B., Dworniczak B., Bartholomé K.: *A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome.* Hum Genet. 95:123-125 1995.

32. Mathen D., Marsden C.D., Bhatia K.P.: *SSRI-induced reversal of levodopa benefit in two patients with dopa- responsive dystonia*. Mov Disord. 14:874-876 1999.

33. Nardocci N., Zorzi G., Blau N., et al.: *Neonatal dopa-responsive extrapyramidal syndrome in twins with recessive GTPCH deficiency.* Neurology. 60 (2):335-337 2003.

34. Naumann M., Pirker W., Reiners K., et al.: *[I-123]beta-CIT single-photon emission tomography in DOPA-Responsive dystonia.* Mov Disord. 12:448-451 1997.

35. Neville B.G., Parascandalo R., Farrugia R., Felice A.: *Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder.* Brain. 128 (Pt 10):2291-2296 2005.

36. Nygaard T.G., Takahashi H., Heiman G.A., et al.: *Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family withdopa-responsive dystonia.* Ann Neurol. 32:603-608 1992.

37. Nygaard T.G., Trugman J.M., de Yebenes J.G., Fahn S.: *Dopa-responsive dystonia: The spectrum of clinical manifestations in a large North American family.* Neurology.40:66-69 1990.

38. Nygaard T.G., Waran S.P., Levine R.A., et al.: *Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy.* Pediatr Neurol. 11:236-240 1994.

39. Nygaard T.G., Wilhelmsen K.C., Risch N.J., et al.: *Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q.* Nat Genet. 5:386-391 1993.

40. Nygaard T.G.: *Dopa-responsive dystonia: 20 years into the L-dopa era. Quinn* N.P.Jenner P.G. *Disorders of Movement: Clinical Pharmacological and Physiological Aspects.*1989 Academic Press London 323-337.

41. Rajput A.H., Gibb W.R.G., Zhong X.H., et al.: *DOPA-responsive dystonia – pathological and biochemical observations in a case.* Ann Neurol. 35:396-402 1994.

42. Regula J.U., Thoden U., Meinck H.M.: *Adult-onset dystonia: Atypical manifestation of Segawa disease.* Mov Disord. 22 (9):1335-1337 2007.

43. Rinne J.O., Iivanainen M., Metsahonkala L., et al.: *Striatal dopaminergic system in dopa-responsive dystonia: a multi- tracer PET study shows increased D2 receptors.* J Neural Transm. 111 (1):59-67 2004.

44. Sato K., Sumi-Ichinose C., Kaji R., et al.: *Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia.* Proc Natl Acad. Sci USA. 105 (34):12551-12556 2008.

45. Sawle G.V., Leenders K.L., Brooks D.J., et al.: *Dopa-responsive dystonia: (F-18)dopa positron emission tomography.* Ann Neurol. 30:24-30 1991.

46. Schiller A., Wevers R.A., Steenbergen G.C.H., et al.: *Long-term course of L-dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency.* Neurology. 63(8):1524-1526 2004.

47. Segawa M., Hosaka A., Miyagawa F., et al.: *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation.* Adv Neurol. 14:215-233 1976.

48. Snow B.J., Nygaard T.G., Takahashi H., Calne D.B.: *Positron emission tomographic studies of DOPA-responsive dystonia and early-onset idiopathic parkinsonism.* Ann Neurol. 34:733-738 1993.

49. Steinberger D., Topka H., Fischer D., Muller U.: *GCH1 mutation in a patient with adult-onset oromandibular dystonia.* Neurology. 52:877-879 1999.

50. Steinberger D., Weber Y., Korinthenberg R., et al.: *High penetrance and pronounced variation in expressi-*

vity of GCH1 mutations in five families with dopa-responsive dystonia. Ann Neurol. 43:634-639 1998.

51. Swaans R.J.M., Rondot P., Renier W.O., et al.: *Four novel mutations in the tyrosine Hydroxylase gene in patients with infantile parkinsonism*. Ann Hum Genet. 64:25-312000.

52. Thony B., Blau N.: Mutations in the GTP cyclohydrolase I and 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase genes. *Hum Mutat.* 10:11-20 1997.

53. Wider C., Melquist S., Hauf M., et al.: *Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1. Redefining DYT14 as DYT5.* Neurology. 70 (16 Pt 2):1377-13832008.

54. Willemsen M.A., Verbeek M.M, Kamsteeg EJ, et al.: *Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis.* Brain. 133 (Pt 6):1810-18222010.

55. Zirn B, Steinberger D, Troidl C, et al.*: Frequency of GCH1 deletions in Dopa-responsive dystonia.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 79 (2):183-196 2008.

TIROIDA ŞI HIPOTIROIDIA PRIMARĂ

Liliana Groppa[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ., Lorina Vudu[2] – dr. în şt. med., conf. univ., Iuliana Radu[1] – doctorand,

[1]Disciplina Reumatologie şi Nefrologie, Departamentul Medicină Internă,
[2]Catedra Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Articolul conține o analiză a literaturii de specialitate privitor la problema patologiei tiroidiene, inclusiv a hipotiroidiei primare, cu descrierea epidemiologiei, etiologiei, manifestărilor clinice, diagnosticului și tratamentului. Acest articol conține 51 surse bibliografice.

Cuvinte-cheie: hipotiroidia primară, tiroida, manifestări clinice

Summary. Thyroid and primary hypothyroidism

The article contains an analysis of the literature regarding the issue of thyroid pathology, including primary hypothyroidism, describing the epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. The review includes 51 bibliographical sources.

Key words: primary hypothyroidism, thyroid, clinical manifestations

Резюме. Щитовидная железа и первичный гипотиреоз

В статье приведён анализ литературы относительно вопроса о патологии щитовидной железы, в том числе первичного гипотиреоза, с описанием эпидемиологии, этиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения. Статья содержит 51 библиографических источников.

Ключевые слова: первичный гипотиреоз, щитовидная железа, клинические проявления

Actualitatea temei

Hipotiroidia (hT) primară rămâne a fi în prezent una din cele mai frecvente patologii în endocrinologia modernă, dat fiind faptului că această maladie a sistemului endocrin deține al doilea loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [1,2,3,4]. Tabloul clinic al afecțiunii nu este patognomonic şi poate masca atât patologii terapeutice, cât şi chirurgicale [1,5,6], de unde cunoşterea lui este una esențială în managmentul acestei patologii.

Scurt istoric

Pentru prima dată glanda tiroidă este descrisă de către Vesalius în anul 1543, iar denumirea îi aparține lui Warthon (Thomas) (1614 - 1673) fiind inspirat de la termenul grecesc “thureos” (“scut”, “shield”). Hipotiroidismul este descris de Paracelus (1606), Gull (1873), Ord (1878), Reverdin (1882), Kocher (1883), Murray (1891) [6].

Epidemiologie

Conform datelor din literatura de specialitate 2-6% din populație suferă de hT şi este în creştere continuă [1]. De exemplu în anul 2006 nurmărul de bolnavi cu patologie tiroidiană în Republica Moldova s-a dublat comparativ cu anul 2000 [2].

Conform datelor I. Duncea (2011) cauzele hT primare constituie: 50% - etiologie autoimună, 40% – secundare, ca rezultat al tratamentului hipertiroidiei (iod radioactiv, chirurgical, antitiroidiene de sinteză),

iar în 10% - cauze diverse (tratament de substituţie în doze insuficiente, sechele ale radioterapiei cervicale sau toracice, efecte secundare ale tratamentului cu săruri de litiu, amiodarona, tratament chirurgical al cancerului tiroidian). Incidența maximă a debutului hT este între 40-60 ani [7].

Tiroidita autoimună afectează aproximativ 10-12% din populaţie, cu predominanţă în rândul persoanelor de sex feminin (raportul femei/bărbaţi fiind de 9/1), evoluează cu hipotiroidie în 3% - 20% cazuri [8, 9]. Prevalenţa hT subclinice în populaţia generală variază între 1,3% - 17,5%, în funcţie de vârstă şi sex. Incidența hipotiroidiei subclinice este, deasemenea mai mare la femei decât la bărbaţi, crescând cu vârsta şi atingând 21% la femei şi, 16% la bărbaţi, la vârsta peste 74 de ani [10]. Studiile epidemiologice indică faptul că prevalența globală a hT manifeste în populație este de 0,2-2%, iar a celei subclinice - 7-10% în rândul femeilor şi 2,3% în rândul bărbaţilor. În rândul femeilor de vârstă înaintată, prevalența tuturor formelor de hT poate atinge la 12% şi mai mult [11]. Estimările studiului NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III pune în evidență prevalența hipotiroidismului în populația SUA care constituie 4,6% (0,3% - manifestă şi 4,3% - subclinică). Totodată, prin acest studiu s-a constatat că ratele de prevalență cresc cu vârsta şi se pot apropia de 20% la femei din populația generală sănătoasă în perioada postmenopauzală [12]. Potrivit rezultatelor unui studiu asemănător realizat în Norvegia a constatat că prevalența hipotiroidismului diagnosticat constituie 4,8% la femei şi 0,9% la bărbaţi [13].

Etiologie

Hipotiroidia primară se datorează deficitului secreției de hormoni tiroidieni şi în baza studiilor [7,10,14,15,16,17,18,19], conform clasificării etiologice şi patogenice poate fi clasificată în hipotiroidie congenitală şi dobândită (tabelul 1). Conform etiologiei hT primară poate fi de următoarele tipuri: *hT tranzitorie* - apare în tiroiditele asimptomatice sau subacute; *hT subclinică (asimptomatică)* - reprezintă o stare definită prin valori normale ale nivelului hormonilor tiroidieni cu o creştere uşoară a tirotropinei (totuși unii pacienți pot prezenta simptoame minore); *hT manifestă (clinică)* - nivelul tirotropinei (TSH) este ridicat, iar tiroxina liberă (FT4) scăzută, simptomatologia devenind evidentă [10,14].

Manifestări clinice

Actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului şi terapiei hT este condiţionată nu numai de răspândirea formelor subclinice ale acestuia, dar şi de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor [1]. Debutul hT este de obicei insidios, pot trece luni sau chiar ani de zile până la instalarea manifestărilor tipice ale mixedemului. Totodată, întreruperea terapiei de substituție conduce la instalarea mult mai rapidă (6 săptămâni) a tabloului clinic de mixedem.

Hipotiroidia determină diverse manifestări clinice care sunt în funcție de sistemul preponderent afectat.

Tegumente și mucoase

Frecvența manifestărilor cutanate în cadrul hT este de aproximativ 78% [20]. Ca rezultat al acumulării de glicozaminoglicani (GAG) hidrofilici (în special al

Tabelul 1

Clasificarea etiologică și patogenică a hipotiroidiei primare

A. *Congenitală*	
1. Disgenezia glandei tiroide:	hipoplazia glandei tiroide; aplazia glandei tiroide; ectopia tiroidiană.
2. Defecte congenitale de biosinteză a hormonilor tiroidieni (pot evolua cu guşă):	scăderea sensibilităţii la TSH; defect a transportării iodului; defect în organificarea iodului; defect în sinteza sau transportul tireoglobulinei; defect al deiodării tirozinelor.
B. *Dobândită (câştigată postnatal)*	
1. postoperatoriu (tiroidectomie totală sau subtotală)	
2. tratament cu iod radioactiv al tireotoxicozei şi radioterapia tumorilor cu localizare cervicală	
3. tiroidita autoimună Hashimoto (poate evolua cu guşă)	
4. tiroidita silenţioasă şi post partum tiroidita subacută de Quervain	
5. deficit iodat (guşa endemică, cretinism)	
6. afecţiuni infiltrative sau granulomatoase (sarcoidoza, amiloidoza, histiocitoza, sclerodermie etc.)	
7. procese neoplazice tiroidiene	
8. blocare medicamentoasă (antitiroidiene, săruri de litiu, preparate de iod în exces (inclusiv iod conținut în amiodaronă şi substanţele de contrast iodate), percloratul, aminoglutetimida, etionamida, acid aminosalicilic, fenilbutazonă, sulfamide, nitroprusiatul de sodiu, Interferon-α) – pot evolua cu guşă	

Notă: Afecţiunile tiroidiene primare reprezintă majoritatea cazurilor (95%), şi doar 5% au origine extratiroidiană.

acidului hialuronic şi condroitin sulfat B) în derm se produce un edem mucinos, denumit mixedem. Mixedemul apare preponderent în mod caracteristic periorbital, pe faţa dorsală a mâinilor, picioarelor, în fosele supraclaviculare şi ca regulă nu lasă godeu. Totodată mixidemul poate produce macroglosie şi îngroşarea mucoaselor faringelui şi laringelui, ceea ce contribuie la timbrul grav al vocii. Din cauza vasoconstricţiei cutanate tegumentele devin palide şi reci; la aceasta contribuie şi anemia. Uneori tegumentele sunt gălbui, datorită hipercarotenemiei rezultate din metabolizarea lentă a vitaminei A. Secreţiile glandelor sudoripare şi sebacee sunt reduse, conducând la tegumente uscate (hipercheratoza în regiunea coatelor şi genunchilor [17] până la ihtioză în cazuri severe. Părul devine roşcat, uscat, fragil (tendinţă la alopecie) [7,15, 20,21,22]. Unghiile devin striate, friabile. Creşterea şi regenerarea pielii şi fanerelor este mult încetinită, iar cicatrizarea plăgilor este diminuată. În formele autoimune de hT apare vitiligo sau alopecia areata [7].

Sistemul cardiovascular

Datorită revărsatului pericardic mai întâi apare cardiomegalia, urmată de bradicardie, hipertensiune arterială diastolică, scăderea contractilităţii miocardului, scăderea vitezii circulaţiei sanguine şi volumului de sânge circulant [7,16,21], risc crescut de ateroscleroză [23]. Stările de hipotiroidie sunt însoţite de creşterea tensiunii arteriale diastolice [24, 25,26,27,28]. Unii cercetători [26, 29, 30] indică o prevalenţă mai înaltă a hipertensiunei arteriale în stările de hipotirodie cronică. Hipotiroidia subclinică, de asemenea contribuie la apariţia hipertensiunei arteriale [31,32]. Un şir de studii recente [33,34,35,36] au relatat că şi în categoria subiecţilor cu funcţie tiroidiană normală este prezentă o asociere directă între valorile tensiunii arteriale sistolice şi diastolice cu concentraţia plasmatică a hormonilor tiroidieni.

Între 2 şi 5% din pacienţi, cu durată lungă de hT, prezintă angină pectorală [37], ischemie [27], aritmii [38].

Sistemul respirator: respiraţie nazală îngreuiată, sforăit nocturn, apnee de somn. Predispoziţie la bronşite, pneumonii frecvente [10].

Sistemul digestiv

La afectarea sistemului digestiv în hT sunt caracteristice: atrofia mucoasei digestive, anorexie, macroglosie, hipoaciditate, gastrită cu greţuri, vome, scăderea motricităţii gastrointestinale, constipaţii, urmate de ocluzie intestinală, obezitate falsă [7, 16]. În cavitatea bucală apare sângerarea gingiilor şi apariţia cariilor dentare [17]. Vizica biliară - hipotonă, cu dinamică redusă, ce conduce frecvent la formarea calculilor [7, 39].

Sistemul excretor

Din partea rinichilor se constată scăderea ratei filtraţiei glomerulare, proteinuria moderată [7, 16].

Sistemul osteoarticular

Reducerea formării şi mai ales a resorbţiei osoase, corelată cu reducerea excreţiei de hidroxiprolină, determină densificări osoase. Prezenţa exudatului de GAG în sinoviale afectează mai cu seamă articulaţia genunchiului [7], cât şi articulaţiile mici (articulaţiile interfalangiene mijlocii şi terminale ale degetelor de la mâini şi picioare), cu redoare consecutivă şi poliartralgii (“reumatism hipotiroidian”) [39,40].

Infiltrarea musculaturii determină miopatia mixedematoasă, care se caracterizează prin astenie, crampe musculare, mialgii generalizate, alungirea timpului de relaxare [7]. La pacienţii cu hT simptomele neuromusculare sunt prezente în 30-80% din cazuri [41].

Sistemul nervos

Hipotiroidia diminuă toate funcţiile psihice: atenţia, percepţia, memoria etc. Pacienţii cu hT acuză: astenie, fatigabilitate, letargie, tulburări de memorie (“găuri de memoie”), reducerea posibilităţii exprimării verbale, somnolenţă, frilozitate. Este prezentă uneori hipoacuzia, pot fi prezente parestezii, iar compresia nervilor periferici poate realiza sindromul de tunel carpian sau tarsian [7]. Sindromul de tunel carpian se întâlneşte în 15-30% la pacienţii cu hT [41]. S-a stabilit ca de hT suferă - 9 pina la 56% persoane, indreptate la consultaţia psihologului sau psihiatru cu diagnosticul de trimitere „depresie” [42].

Sistemul hematopoetic

Sunt frecvente semnele de anemie (normo sau hipocromă, sideropenică, normo sau macrocitară, pseudo-bermeriană) cu determinism plurifactorial [7, 39]. Este crescută fragiliataea vasculară [7].

Sistemul imun

Modificările autoimune sunt mai pronunţate la tineri de până la 25 ani şi vârstnici de peste 50 ani, fiind determinate de restructurarea hormonală şi efortul sistemului imun în aceste perioade de vârstă [43]. Anomaliile imunologice invers, pot cauza efectul hT [7].

Sistemul endocrin

La pacienţii de sex feminin pot apărea cicluri anovulatorii cu deficit progesteronic, hemoragii funcţionale şi amenoree, iar la bărbaţi - insuficienţa şi maturaţia testiculară întârziată, cu scăderea de testosteron, reducerea spermatogenezei şi a libidoului [7].

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin investigaţii biochimice: nivel mărit de TSH, precum şi FT4 scăzut în ser [44]. Un test veridic, folosit pe scară largă este determinarea TSH [39]. Totodată, în determinarea acestui test, pot apărea dificultăţi, deoarece

TSH- ul poate creşte şi în faza de recuperare a unei boli grave. Totuşi un TSH iniţial de peste 25-30 mU/l sugerează o hT primară. Deaceea testarea funcţiei tiroidei după revenirea din bolile acute ar trebui amânată sau cel puţin repetată analiza pentru confirmare sau infirmare [45].

Tratamentul

Tratamentul de bază al pacienţilor cu hT include administrarea substituţiei cu hormoni tiroidieni pentru tot restul vieţii, cu excepţia cazurilor cu hT tranzitorie când deseori se administrează L-tiroxina pentru câteva luni [46,47]. În literatura de specialitate se recomandă de a determina dozele hormonosubstituţiei tiroidiene în funcţie de greutatea ţesutului tiroidian restant, sau la kg/corp de masă reală [48]. Persoanele cu un nivel seric TSH între 5 şi 10 mUI/L se recomandă de a fi tratate în mod selectiv [49]. Pacienţii cu un nivel seric TSH ce depăşeşte 10 mUI/L necesită de a fi luat în considerare pentru tratament cu levotiroxină din cauza riscului crescut de insuficienţă şi a mortalităţii cardiovascular [50].

Ca o strategie alternativă la pacienţii cu probleme la administrarea levotiroxinei dimineaţa pe stomacul gol este administrarea levotiroxinei seara la culcare [51]. La pacienţii mai în vârstă şi a celor cu risc cardiovascular levotiroxină trebuie iniţiată într-o doză diminuată 0,025 mg pe zi. Această doză poate fi crescută treptat de 0,025 până la 0,05 mg la fiecare patru - şase săptămâni, până la revenirea nivelului TSH la stare normală [18]. Reducerea în greutate şi a edemelor, creşterea pulsului şi debitului cardiac au loc deja la începutul tratamentului, însă răguşeală, anemia, modificările pielii şi a părului pot dura mai mult timp (luni) [37].

Concluzie

Afectarea tiroidei se răsfrânge negativ asupra stării organismului şi a calităţii vieţii pacientului. Diagnosticul dificil în hipotiroidia primară este condiţionat nu numai de răspândirea formelor subclinice dar şi de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor clinice, fapt ce necesită diferenţierea ei de alte patologii netiroidiene. Incidenţa înaltă a hT, evoluţia asimptomatică, în special la persoanele vârstnice, impune necesitatea de screening al disfuncţiilor tiroidiene. Luând în consideraţie gravitatea modificărilor polimorfe în funcţie de sistemele afectate în hT, sunt necesare studii de lungă durată pe grupuri mari de pacienţi, ce ar permite evaluarea prognosticului fiecărui sistem în parte. Testarea funcţiei tiroidiene a unui pacient în stare critică reprezintă o provocare încă.

Bibliografie

1. Vudu L. *Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul şi terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii).* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei Ştiinţe medicale, 2014; 4(45): 197-205.

2. Anestiadi Z. *Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova.* Arta Medica. Ediţie specială, 2007; 263-264.

3. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. *The Colorado thyroid disease prevalence study.* Archives of internal medicine, 2000; 4(160): 526-534.

4. Van Trotsenburg A.S., Vulsma T., Van Santem H.M. et al., *Lower neonatal screening thyroxine concentrations in dwn syndrome newborns*. J.Clin.Endocrinol. Metab., 2003; 88(4): 1512-1515.

5. Shakaib U. Rehman, Dennis W. Cope, Anna D. Senseney, Walter Brzezinski. *Thyroid Disorders in Elderly Patients*. Southern Medical Journal, 2005; 98(5): 543-549.

6. Zbranca E., Mogoş V., Găleşanu C., Vulpoi C. *Endocrinologie clinică.* Editura Cutia Pandorei, 1997.

7. Duncea I., Ghervan C., Gheorgescu C., Valea A., Lencu C., Ilie I. *Endocrinologie.* Cluj-Napoca, 2011; 102-111.

8. Susan R. Rose, Rosalind S. Brown, Lawson Wilkins. *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism.* American academy of pediatrics, 2006; 129(4): 1103.

9. Zbranca E. *Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*, Polirom, 2007.

10. Anestiadi Z., Zota L., Vudu L. et al. *Hipotiroidia.* Protocol clinic Naţional, Chişinău 2010; 4, 19, 26.

11. Муравьева Г. В., Девликамова Ф. И. *Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы*, ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 2013; 01(13). http://mfvt.ru/nervno-myshechnye-oslozhneniya-pri-zabolevaniyax-shhitovidnoj-zhelezy/).

12. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).* J Clin Endocrinol Metab., 2002; 87(2): 489-499.

13. Bjoro T., Holmen J., Kruger O. et al. *Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population, The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT).* Eur J Endocrinol, 2000; 143(5): 639-647.

14. Braunwald E., Fauci S. A., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. Harrison. *Manual De Medicină Internă (15ª Ed.).* Editura ştiinţelor medicale, 2002; 944-847

15. Grigorie D. *Endocrinologia clinică, Ediţia a II-a revizuită şi adăugită*, Editura Universitară. "Carol Davila" Bucureşti, 2008; 89-95, 116-120.

16. Zota L., Alexeev L., Caradja Gh. et alt. *Endocrinologie clinică, curs de prelegeri.* Centrul editorial-poligrafic Medicina, Chişinău 2004; 97-100.

17. Балаболкин М. *Эндокринология.* Москва "Медицина".,1989; 187-188.

18. Hueston W. *Treatment of hypothyroidism.* Am Fam Physician, 2001; 64(10): 1717-1724.

19. Jamenson J. Dunlop R. *Harrison's Endocrinology 3rd Edition*. Medical, 2013; 71-72.

20. Vudu L., Muravca T., Muravca A. *Particularităţi*

de afectare a pielii în patologia glandei tiroide. Analele științifice USMF „Nicolae Testemițanu". 2013; 3(14): 339-344.

21. Ursu H. I. *Manual de endocrinologie*. Editura universală Carol Davila, București, 2011; 37-38.

22. Brănişteanu D. E., Dimitriu A., Vieriu M., Boda D., Stoleriu G., Molodoi D. A., Brănişteanu D. *Cutaneous manifestations associated with thyroid disease.* Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2014;118(4): 953-958.

23. Andronati V., Grib L., Izvoreanu A., Cardaniuc L. *Semnificația hipotiroidismului subclinic și a terapiei de substituție în dezvoltarea patologiei cardiovasculare.* Curieru medical, 2012; 3(327): 19-22.

24. Ojamaa K., Klemperer J., D., Klein I. *Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle.* Thyroid, 1996; 6(5): 505–512.

25. Park K. W., Dai H.B., Ojamaa K., Lowenstein E., Klein I., Sellke F.W. *The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries.* Anesth Analg, 1997; 85(4): 734–738.

26. Fletcher A. K., Weetman A. P. *Hypertension and hypothyroidism.* J Hum Hypertens, 1998; 12(2), 79-82.

27. Polikar R., Burger A.G., Sherner U., Nicod P. *The thyroid and the heart: a reevaluation.* Circulation, 1993; 87, 1435–1441.

28. Streeten D. H., Anderson G.H., Howland T., Chiang R., Smulyan H. *Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension.* Hypertension, 1988; 11(1): 78-83.

29. Klein I. *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. Am J Med, 1990; 88(6): 631–637.

30. Saito I., Ito K., Saruta T. *Hypothyroidism as a cause of hypertension*. Hypertension, 1983; 5(1): 112-115.

31. Faber J., Petersen L., Wiinberg N., Schifter S., Mehlsen J. *Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism.* Thyroid., 2002; 12(4): 319-324.

32. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L. *Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism.* Thyroid, 2002; 12(5): 421-425.

33. Asvold B. O., Bjoro T., Nilsen T. I., Vatten L. J. *Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study.* J Clin Endocrinol Metab., 2007;92(3): 841-845.

34. Gumieniak O., Hurwitz S., Perlstein T. S., Ngumezi U. C., Hopkins P. N., Jeunemaitre X., Williams G. H. *Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families.* J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(11): 5985-5990.

35. Gumieniak O., Perlstein T. S., Hopkins P. N., Brown N. J., Murphey L. J., Jeunemaitre X., Hollenberg N. K., Williams G. H. *Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects.* J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(7): 3455-3461.

36. Iqbal A., Figenschau Y., Jorde R. *Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study*. J Hum Hypertens. 2006; 20(12): 932-936.

37. Toft A. D. *Thyroxine therapy*. N Engl J Med. 1994; 331(4): 174-180.

38. Polikar R., Feld O. K., Dittrich H. C., Smith J., Nicod P. *Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias*. J Am Coli Cardiol. 1989; 14(4): 999-1002.

39. Bezer G. *Tabloul clinic, diagnostic si tratamentul hipotiroidiei primare (revista literaturii).* Arta Medica, editie specială 2014; 2(53): 62-64.

40. Muller-Ladner U., Meier F., Wohrle R., Rub A. *Compendiu de reumatologie*, Farmamedia, 2014; 129.

41. Kedlaya D. *Hypothyroid Myopathy Clinical Presentation*, 2015; http://emedicine.medscape.com/article/313915-clinical].

42. Третьяк С. И., Хрыщанович В.Я. *Современные методы лечения гипотиреоза*, Минск: БГМУ, 2011.

43. Caradja Gh. *Imunitatea în hipotiroidia primară*. Curierul Medical, 2004; 2(278): 24-25.

44. El-Shafie K. *Clinical presentation of hypothyroidism*. J Family Community Med. 2003; 10(1): 55–58.

45. Vârtosu A., Harea D., Alexa Z., Anestiadi Z. *Sindromul bolii eutiroidiene - între teorie și practică.* Arta medica, ediție specială, 2014; 2(53): 102-106.

46. Castro M., Caraballo P., Morris J. *Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(9): 4154-4159

47. Schlumberger M., Corone C. *Le nodule thyroïdien: bilan et surveillance.* Med. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005; Numéro Hors série: 25-28.

48. Caradja Gh. *Hormonosubstituția pacienților cu hipotiroidie postoperatorie*, Anale Științifice USMF „Nicolae Testemițanu", 2013; Ediţia a XIV-a: 353-356.

49. Qari F. *Hypothyroidism in Clinical Practice*, J Family Med Prim Care. 2014; 3(2): 98-101.

50. Hien T. Nghiem. *ADHD Medications in Adults Yield Mixed Cardiovascular Risk Results,* 2013. http://www.medscape.org/viewarticle/759069.

51. Chakera A., Pearce S., Vaidya B. *Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities,* Drug Des Devel Ther. 2012; 6, 1-11.

PROFILUL IMUNOHISTICHIMIC AL ADENOAMELOR HIPOFIZARE. CERTITUDINI ŞI CONTROVERSE

Eugen Melnic[1] – dr. în şt. med., conf. univ.,
Ecaterina Foca[1] – dr. în şt. med., conf. univ.,
[1]Catedra Morfopatologie, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”
e-mail eugen.melnic@usmf.md

Rezumat

Tumorile hipofizare sunt procese patologice la nivelul hipofizei, sunt hormonal active, cu localizare la baza creierului. Hipofiza, deși au dimensiuni reduse, are un rol foarte important în reglarea metabolismului și participă la maturarea organismului în general. Tumorile hipofizare reprezintă 10-25% din totalitatea tumorilor cu localizare intracerebrală, au o rata de creștere foarte lentă și nu au capacitatea de a metastaza. În pofida faptului că sunt benigne din punct de vedere histologic au un efect biologic malign și din acest motiv necesită să fie calitativ diagnosticate. La ora actuală realizarea profilului imunohistochimic permite diagnosticarea funcției secretorii a tumorii și prescrierea tratamentului personalizat.

Cuvinte-cheie: adenom**,** hipofiză, profil imunohistochimic

Summary. Immunohistochemical profile of pituitary adenomas. Assurances and disputes

Pituitary tumors are hormonally active pituitary disease processes, localized at the base of the brain. Pituitary gland, although small, it has an important role in metabolism regulating and takes part in the maturation of body in general. Pituitary tumors represent 10-25% of all intracranial tumors, have a very slow growth rate does not have the ability to metastasize. Despite the fact that they are benign histologically they have a biological malignant effect and therefore need to be qualitatively diagnosed. Currently immunohistochemical profiling permits to diagnose the tumor secretory function and prescribe personalized treatment.

Key wards: adenoma, pituitary gland, immunohistochemical profile

Резюме. Иммуногистохимический профиль аденомы гипофиза. Достоверность и дискуссии

Опухоли гипофиза – это гормонально активные патологические процессы, локализованы у основания головного мозга. Гипофиз, хотя и небольших, играет важную роль в регуляции обмена веществ и участвует в созревании организма в целом. Опухоли гипофиза представляют собой 10-25% всех внутричерепных опухолей, имеют очень медленный темп роста не обладают способностью к метастазированию. Несмотря на то, что они являются гистологически доброкачественными, но имеют злокачественный биологический эффект и, следовательно, должны быть качественно диагностицированны. В настоящее время иммуногистохимическое профилирование дает возможность установить секреторную функцию опухоли и назначить персонализированное лечение.

Ключевые слова: аденома, гипофиз, иммуногистохимический профиль

Tumorile glandei hipofizare şi a regiunii selare reprezintă aproximativ 10 – 15% din tumorile cerebrale. Numeroase tipuri de tumori pot implica regiunea selară, reflectând anatomia sa complexă. Cele mai frecvent întâlnite tumori sunt adenoamele hipofizare, tumori epiteliale benigne derivate din celulele adenohipofizei. De fapt, adenoamele hipofizare reprezintă a treia entitate tumorală în practica neurochirurgicală, fiind devansate doar de glioame şi meningioame. Adenoamele hipofizare reprezintă aproximativ 75% din leziunile selare, afectează predominant femeile între decadele a treia şi a şasea, cu toate acestea, nici un grup de vârstă nu este cruțat. Adenoamele sunt mai puțin frecvente la copii şi adolescenți, dar majoritatea dintre aceste tumori dezvoltate în copilărie sunt clinic funcționale şi pot fi mult mai agresive [2].

Adenoamele incidentale au fost descoperite în aproape 10% din cazuri la pacienții autopsiați. O meta-analiza mai recentă, estimează o prevalentă a adenoamelor hipofizare la 14,4% în studiile postmortem si de 22,2% în studiile radiologice [1]. Dintre aceste leziuni descoperite incidental, majoritatea nu prezinta impact clinic, fiind numite generic “incidentaloame”. Aceste leziuni nu afectează funcția țesutului hipofizar normal si nici nu invadează structurile învecinate [3].

Comparativ, tumori primare ale neurohipofizei sunt rare şi în general, sunt similare cu tumori primare ale sistemului nervos central. Neurohipofiza, cu toate acestea, este un loc comun pentru metastaze. Pe lângă tumori, o varietate de leziuni nonneoplastice pot afecta glanda pituitara, aducând o serie de procese în diagnosticul diferențial al tumorilor care implică această regiune.

De la epidemiologie la aspectele lor moleculare,

adenoamele hipofizare reprezintă un spectru larg de tulburări care pot fi analizate şi clasificate în funcţie de secreţia hormonală, aspectele clinice şi tratament, ţinând cont însă şi de aspectele histopatologice şi de microscopie electronică. Datorită metodelor moderne de studiu celular (imunohistochimie, microscopie electronică, hibridizare in-situ), nu mai este folosită vechea clasificare tinctorială a adenoamelor, aceasta fiind lipsită de informaţii privind secreţia hormonală si activitatea biologică a celulelor tumorale [4].

La fel ca în orice neoplazie, există perturbări ale controlului ciclului celular privind activarea oncogenelor sau pierderea heterozigoţiei genelor supresoare tumorale. În ultimii ani s-au realizat progrese remarcabile în studiul patogenezei moleculare a adenoamelor hipofizare. Celulele stem sunt o sursă continu de reînnoire a testului hipofizar, precum şi o posibilă sursă de proliferare monoclonală pe un micromediu si un teren genetic modificat [5].

O buna parte din aceste tumori sunt "silenţioase", subclinice, nefiind operate niciodată de neurochirurg, de aceea este foarte important să diferenţiem incidentaloamele, care nu necesită tratament, de adenoamele hipofizare, care implică un diagnostic corect şi o atitudine terapeutică, fie ea farmacologică, radioterapeutică sau chirurgicală [6].

In ciuda faptului că adenoamele sunt nişte entităţi patologice benigne, ele pot deveni severe, chiar ameninţătoare de viaţa, prin invazie locală şi compresiune sau prin complicaţi metabolice şi cardiovasculare.

Caracterizarea moleculară a adenoamelor hipofizare, extrem de necesară pentru identificarea factorilor cu un posibil impact prognostic şi terapeutic este extrem de puţin studiată. Cu excepţia adenoamelor hipofizare GH şi PRL secretante care au fost extensiv studiate din punct de vedere molecular, celelalte tipuri relativ rare dar care prezintă o agresivitate ridicată comparativ cu precedentele, cu efecte nefavorabile asupra profilului endocrin al întregului organism nu au fost complet caracterizate din punct de vedere molecular.

Din aceste motive, prezenta lucrare şi-a propus studiul factorilor moleculari cu rol predictiv şi probabil terapeutic abordaţi dependent de profilul hormonal al adenoamelor hipofizare şi îşi doreşte să puncteze corelaţiile dintre diferiţii factori moleculari studiaţi pentru realizarea unor subgrupe moleculare caracterizate de factori care ulterior ar putea fi utilizaţi ca markeri prognostici dar, mai ales, terapeutici. Totodată, prezenta lucrare conţine date preliminare obţinute pentru factori care nu au mai fost studiaţi până în prezent în adenoamele hipofizare cum ar fi VEGF165b, fracţiunea inhibitorie a VEGF sau puţin şi sporadic studiaţi cum este EG VEGF.

Partea generală a lucrării de faţă se bazează pe datele din literatură şi descrie în detaliu, aspecte de histologie ale glandei hipofize, insistând asupra polimorfismului celular, aspect important implicat în heterogenitatea profilului hormonal al adenoamelor hipofizare. Au fost descrise în detaliu toate tipurile celulare ale adenohipofizei, care reprezintă sursa variatelor tipuri de adenoame hipofizare. Aspectele histopatologice descrise au utilizat ca sursă cele mai noi clasificări în domeniu, pornind de la clasificarea WHO actuală. Nu au fost neglijate aspectele controversate din literatură privind formele anatomopatologice şi tinctorialitatea celulelor care constituie adenoamele hipofizare. În ultimele două capitole ale părţii generale au fost menţionaţi factorii predictivi implicaţi în patogenia adenoamelor hipofizare, cu rol terapeutic si diagnostic. Datele din literatură menţionate în aceste două capitole au relevat controversele multiple privind markerii prognostici şi terapeutici care determină până în acest moment o lipsă a terapiei standardizate în adenoamele hipofizare. Datorită lipsei standardizării protocoalelor de evaluare şi terapie pentru adenoamele hipofizare, rata de recurenţă a unor tipuri de adenoame hipofizare în special a celor secretante de prolactină.

Pe baza celor prezentate mai sus, prezenta lucrare a avut ca scop principal identificarea de noi factori cu rol prognostic şi terapeutic prin studiul extensiv al factorilor de creştere puţin sau deloc studiaţi, cu posibilitatea de a stabili noi tendinţe clinice diagnostice şi terapeutice bazate pe aceste observaţii.

Partea specială se bazează pe datele cunoscute, controversate sau absente din literatură privind studiul adenoamelor hipofizare la nivel proteic şi molecular. Chiar dacă cea mai mare parte a tezei de abilitare abordează aspectele proteice şi moleculare, primele două capitole se referă la aspectele histopatologice, de pattern si de tinctorialitate a celulelor tumorale din adenoamele hipofizare. Chiar dacă în prezent aceste aspecte sunt utilizate în evaluarea primară a adenoamelor hipofizare dar nu mai reprezintă un element diagnostic de certitudine ci doar orientativ, în prezentul studiu sunt foarte multe date care susţin faptul că diagnosticul convenţional nu trebuie neglijat. Totodată, diagnosticul histopatologic a evidenţiat predominanta unor tipuri histopatologice particulare în zona Republicii Moldova, aspect care, pentru această zonă este important din punct de vedere epidemiologic, dat fiind faptul că, prezentul studiu este primul de acest gen din Republica Moldova şi, în plus nu există date epidemiologice care să caracterizeze adenoamele hipofizare din această arie geografică. Importanta diagnosticului histopatologic reiese si din capitolul de concordanţă morfologie imunohistochimie care

prezintă detalii semnificative privind corelaţia dintre pattern-ul de creştere şi predominanta expresiei unuia sau mai multor hormoni hipofizari.

Imunoprofilul adenoamelor hipofizare, pas obligatoriu în evaluarea acestui tip de patologie hipofizară a constituit un capitol important al prezentei teze. Tipurile de adenoame hipofizare pure, par să aibă un profil imunohistochimic aparte in Republica Moldova prin predominanţa adenoamelor hipofizare pure de LH secretante. Acest aspect deschide o nouă pistă de cercetare în domeniul adenoamelor hipofizare în această arie geografică, respectiv, cea a studiului adenoamelor non funcţionale care se consideră că ar fi de fapt secretante iniţial de FSH si LH. Mai mult, procentul de adenoame hipofizare plurihormonale a fost dublu în Republica Moldova comparativ cu alte zone geografice, aspect care este extrem de controversat la nivel internaţional şi nestudiat în zona geografică menţionată. Adenoamele plurihormonale reprezintă un grup aparte, cu o etiologie şi evoluţie imprevizibilă, pentru care nu există în acest moment o clasificare acceptată la nivel internaţional.

Clasificarea histopatologică a adenoamelor hipofizare plurihormonale nu prezintă în acest moment criterii bine stabilite de încadrare a acestora în diferite subclase. Din aceste motive, observaţia privind procentul de adenoame hipofizare plurihormonale, deschide o nouă temă de cercetare şi o provocare de a stabili criterii precise de încadrare clinică şi terapeutică dependente de profilul hormonal. Două aspecte particulare au guvernat adenoamele plurihormonale din prezentul studiu: asocierea GH-PRL-ACTH diferită de asocierile uzuale ce conţin în majoritate TSH şi doar pentru asocierile quadruple adiţia de TSH. Asocierea profilului hormonal menţionat cu datele clinice ar putea ajuta la elucidarea expresiei şi evoluţiei clinice a adenoamelor hipofizare plurihormonale. Pe baza acestor observaţii şi a cercetărilor precedente asupra adenoamelor hipofizare provenite din zona de sud şi de est a României, s-a realizat o comparaţie a profilului hormonal din cele două zone, una din ele (România) incomplet caracterizată iar cealaltă (Republica Moldova) deloc caracterizată până în prezent. Această comparaţie pe un număr relativ similar de cazuri, a scos în evidentă predominanta unui tip sau altui tip hormonal dependent de regiune şi, mai mult a remarcat prezenţa triplelor asocieri şi a asocierilor de 4 hormoni caracteristice Republicii Moldova şi într-o mai mică măsură (cele triple) sau chiar absente (asocierile cu 4 hormoni) pentru zona de sud a României. Este prima utilizare a datelor profilului hormonal al adenoamelor hipofizare din Republica Moldova într-un studiu comparativ publicat într-o revistă cotată ISI.

Prin trecerea în revistă a factorilor predictivi şi terapeutici s-a evidenţiat lipsa eficienţei lor în scăderea recurenţelor şi creşterea supravieţuirii pe termen lung. În acest moment nu există un factor predictiv unanim acceptat şi nici factori eficienţi care să influenţeze terapia medicamentoasă. Mai mult, rata de proliferare a adenoamelor hipofizare este considerată ca având un rol important în invazie şi în afectarea ţesuturilor adiacente regiunii selare.

Factorii de creştere şi receptorii corespondenţi sunt puţin studiaţi în adenoamele hipofizare. Dacă despre factorii ca VEGF sau EGFR există date puţine în literatura ce studiază adenoamele hipofizare, despre alţi factori cum ar fi oncoproteina HER2 sau factorul de creştere derivat din plachete (PDGF A, B şi receptorii corespondenţi) nu sunt studiaţi în literatură pe ţesuturi umane ci doar în modele experimentale. Ca un paradox, factorul de creştere al endoteliului vascular derivat din glandele endocrine care a fost pentru prima oară descris şi izolat din hipofiza bovină, nu a fost studiat pe adenoamele hipofizare umane. Expresia, distribuţia şi efectele prezentei sale în adenoamele hipofizare sunt practic necunoscute în acest moment.

Un singur articol în literatură a raportat expresia sa în adenoamele hipofizare umane şi a stipulat faptul că expresia acestuia scade în adenoamele hipofizare comparativ cu hipofiza normală. Din aceste motive, am ales ca temă de studiu expresia EG VEGF în adenoamele hipofizare în mod diferenţiat pentru fiecare tip de adenom hipofizar. Rolul prognostic al EG VEGF este practic necunoscut în acest moment. La fel ca şi al formei inhibitorii a VEGF, respectiv VEGF165b. Studiul VEGF165b a fost abordat în această teză pornind de la observaţia reducerii numărului de vase în adenoamele hipofizare comparativ cu ţesutul hipofizar normal.

Cu excepţia fragmentului inhibitor al prolactinei, care reprezintă singura sursă acceptată de factor inhibitor al celulelor endoteliale din adenoamele hipofizare secretante de PRL alături de un singur articol privind efectul endostatinului seric crescut asupra diminuării numărului de vase tumorale din adenoamele hipofizare, studiul VEGF165b întregeşte tabloul potenţialilor factori inhibitori ai vaselor din adenoamele hipofizare. În mod paradoxal, varianta inhibitorie a VEGF, a fost subexprimată în adenoamele hipofizare. Supraexpresia sa s-a suprapus cu cea a VEGF doar în 18% din cazuri, ceea ce reprezintă un procent extrem de redus pentru a putea explica absenţa vaselor de neoformaţie din aria tumorală. Acest aspect sugerează că inhibarea vaselor tumorale include nu doar un singur factor ci o etiologie complexă, concurentă pentru realizarea acestui aspect paradoxal care caracterizea-

ză vasele din adenoamele hipofizare. Un aspect interesant al expresiei VEGF165b a fost distribuţia celulelor pozitive în jurul vaselor mari, preexistente, ceea ce a sugerat un aspect de inhibiţie a activării celulelor endoteliale precoce în evoluţia adenoamelor hipofizare. Această parte a studiului poate fi considerată un element de originalitate al prezentei cercetări, nefiind realizată anterior pe ţesutul hipofizar adenomatos. PDGF A şi B şi receptorii corespondenţi alfa şi beta sunt bine cunoscuţi ca fiind factori proangiogenici cu acţiune dublă asupra celulelor endoteliale şi perivasculare dar şi ca factori puternic mitogeni asupra celulelor tumorale. În ciuda faptului că efectul PDGF a fost menţionat pentru prima dată în literatură în anul 1983 pentru culturile de celule secretante de prolactină, ca având un efect inhibitor al sintezei acestui hormon, rolul axului PDGF/PDGFRs în adenoamele hipofizare nu este elucidat încă şi, nu există o terapie bazată pe expresia acestor factori în adenoamele hipofizare. Studiul de faţă a demonstrat că axul PDGF/PDGFRs are un efect asupra pattern-ului de creştere al adenoamelor hipofizare şi asupra caracterului secretor al acestora. Expresia VEGF şi PDGF se suprapune în adenoamele hipofizare ceea ce sugerează efectul sinergic al potenţialului mitogen pe de o parte şi, pe de altă parte potenţierea reciprocă a sintezei şi acţiunii autocrine sau paracrine.

Rata de proliferare a adenoamelor hipofizare pentru Ki67 a fost demonstrat ca fiind o unealtă utilă în măsurarea proliferării tisulare şi, din acest motiv, a fost studiat extensiv. În prezentul studiu două observaţii importante au fost remarcate: rata de proliferare foarte mare în adenoamele hipofizare cu celule acidofile şi cu pattern papilar.

Raportat la profilul hormonal, asocierile GH-PRL au fost cel mai intens proliferante urmate de asocierile PRL ACTH care au prezentat cea mai mare rată de proliferare. Totodată în cadrul acestui grup de înalt proliferante am remarcat şi asocierile FSH-LH. Corelaţii semnificative între rata de proliferare şi tipul hormonal au fost observate pentru PRL, FSH şi LH.

Un alt aspect controversat şi puţin studiat, prezent în teza de faţă este studiul proteinei S100 şi a proteinei gliale fibrilare acide, nu doar la nivelul celulelor folicular stelate dar şi în celulele tumorale ale adenoamelor hipofizare. Dacă până în prezent, majoritatea studiilor sunt focusate pe celulele foliculostelate care este ştiut ca exprima GFAP şi proteina S100, prezentul studiu a încercat să asocieze expresia acestor doi markeri în celulele tumorale cu factorii de creştere studiaţi în prezenta lucrare. Principala concluzie care a rezultat din acest studiu a fost că expresia GFAP şi proteinei S100 în celulele tumorale este implicată în patogeneza adenoamelor hipofizare GH şi PRL secretante, mecanismele de activare fiind incomplet studiate în prezent. Acest aspect pare să reprezinte un factor de prognostic nefavorabil care guvernează fenomenul de retrodiferenţiere şi susţine prezenţa celulelor stem pluripotente.

Mai mult, în raport cu factorii de creştere, au fost definite două subtipuri moleculare de celule foliculostelate, respectiv GFAP+/VEGF+/S100- şi o altă GFAP-/S100+/EGFR+ concomitent cu varianta clasică GFAP+/S100+. Aceste subtipuri pot fi considerate utile pentru încadrarea în terapia cu Bevacizumab sau în terapia anti-EGFR.

Datorită expresiei sale în celulele tumorale şi celulele folicular stelate, aplicarea terapiei anti-VEGF ar putea avea o ţintă dublă.

Un aspect particular din punct de vedere al studiului factorilor de creştere şi celorlalţi parametrii incluşi în prezentul material se referă la adenoamele hipofizare care secretă ACTH sau care au asociat ACTH în cadrul aspectului plurihormonal. Distribuţia VEGF cu aspect insular a coincis cu expresia ACTH cu aceiaşi localizare. Acestea au fost cele mai înalt proliferante, au exprimat GFAP şi S 100 doar în celulele folicular stelate care au avut o distribuţie particulară în palisadă, în jurul unor spaţii similare cu spaţiile vasculare din alte tipuri tumorale. Asocierea hormonală de tipul PRL-ACTH a fost întâlnită în studiul nostru într-un procent de 3,27% din cazuri. Pe lângă rata de proliferare foarte mare observată în studiul nostru, la acelaşi profil hormonal s-a raportat şi o corelaţie semnificativă cu expresia EGFR.

În adenoamele ACTH secretante, expresia GFAP a fost restricţionată la nivelul celulelor folicular stelate care au avut o distribuţie particulară, celulele tumorale fiind negative. A fost observată o creştere a densităţii celulelor FS GFAP+ comparativ cu hipofiza normală.

Datele proteice au necesitat confirmare prin metoda de *hibridizare in situ* pe secţiuni la parafină. Expresia VEGF, a PDGFR beta precum şi a podoplaninei au fost certificate prin această metodă. Dacă pentru cele menţionate mai sus, RNA *scope* a avut o valoare confirmativă, pentru proteina HER2/neu această metodă a infirmat expresia proteică şi a descalificat acest marker din rândul factorilor cu un potenţial rol prognostic şi terapeutic în ciuda faptului că acesta a fost pozitiv într-un procent similar cu cel din tumorile mamare cu metastaze şi a fost asociat (întâmplător sau nu) cu expresia FSH şi LH.

Prezenta lucrare nu numai că certifică existenţa diferenţelor moleculare ale expresiei factorilor de creştere la nivelul adenoamelor hipofizare dar deschide noi perspective pentru continuarea creionării unor

subgrupe moleculare în cadrul aceluiași profil hormonal de exemplu. Adăugarea expresiei diferențiate a factorilor de creștere la profilul hormonal al adenoamelor hipofizare ar putea stratifica pacienții din punct de vedere clinic, diagnostic și terapeutic. Mai mult, implicarea factorilor de creștere și al podoplaninei în invazia tumorală și în recurențele apărute în unele tipuri agresive de adenoame hipofizare, certificate în prezenta lucrare deschid noi direcții de cercetare privind aprofundarea studiului hipofizei normale și a adenoamelor hipofizare la nivel molecular prin identificarea co-factorilor implicați în patogeneza adenoamelor hipofizare.

Continuarea studiului multicentric inițiat în cadrul studiului de față este obligatorie pentru zona de est și sud est a Europei, cât și pentru toată aria Republicii Moldova. Eterogenitatea etnică a populației din Republica Moldova alături de particularitățile comportamentale legate de obiceiurile alimentare, stilul de viață, tradiții, stau la baza profilului particular al adenoamelor hipofizare dar factorii etiologici și epidemiologici sunt nestudiați în această arie geografică.

Datele științifice, epidemiologice și statistice prezentate pe parcursul acestei lucrări reprezintă aspecte originale ale studiului hipofizei în zona Republicii Moldova. Aspectele noi prezentate vor avea cu siguranță un impact clinic și terapeutic asupra îmbunătățirii calității vieții pacienților cu adenoame hipofizare din zona de unde acestea au provenit.

Concluzii:

- Inițierea unei terapii personalizate țintite bazate pe expresia diferențiată a diferitor markeri ce ar putea îmbunătăți prognosticul pe termen lung al pacienților cu adenoame hipofizare, mai ales, în cazul recurențelor.
- Studiul de față a identificat pentru prima dată aspectele particulare ale adenoamelor hipofizare din Republica Moldova, punctând aspectele specifice pentru această regiune geografică, comparativ cu România.
- Identificarea unor potențiali factori etiologici sau comportamentali locali, la care a influențat variabilitatea adenoamelor hipofizare, reprezintă o direcție de viitor al prezentului studiu.

Bibliografie

1. Ezzat S., Asa S.L., 2004.*The prevalence of pituitary adenomas.* Cancer 101:613-619.

2. Parent A.D., Bebin, 1981 *Incidental pituitary adenomas*. J Neurosurg 54:228-231.

3. Molitch M.E., *Pituitary tumours: pituitary incidentalomas*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct; 23(5):667-75.

4. Asa S.L., and Ezzat, S. (2009) *The pathogenesis of pituitary tumors*. Annu. Rev. Pathol., 4: 97–126.

5. Levy A., (2008). *Stem cells, hormones, and pituitary adenomas.* J. Neuroendocrinol., 20, 139–40.

6. Perry A., and Scheithauer, B.W. (2006) *Commentary: Classification and grading of pituitary tumors. Observations of two working neuropathologists.* Acta Neuropathol., 111: 68–70.

METODELE DE APRECIERE A CARACTERISTICELOR CICATRICELOR

Ludmila Furtună[1] – med. ordin., Anatol Taran[2] – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Viorel Nacu[3] – dr. hab. în șt. med., prof. univ., E. Gaponenco[3] – med. ordin., [1]IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie-Ortopedie, [2]Catedra Ortopedie-Traumatologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu” [3]Centrul Republican de Leziuni Termice

e-mail: anatol_taran@yahoo.com, tel. 079432776

Rezumat

Evaluarea cicatricelor prin metode obiective și subiective reprezintă încercarea de a obiectiviza evoluția acestora atât pentru lucru teoretic (elaborarea metodelor noi de tratament), cât și pentru cel practic (utilizarea acestor metode). În articol sunt analizate metodele de apreciere calitativă și cantitativă a calităților cicatricelor cu accentuarea avantajelor și dezavantajelor acestor metode.

Cuvinte-cheie: cicatrice, tratament, metode de apreciere, diagnostic

Summary. Methods of scar evaluation – literature review

Scar evaluation by objective and subjective methods represents the meaning to analyse the evolution of the scar, whi-

ch is important for both: theoretical work (development of new treatment methods) and for the practical work (implementing these methods). The article analyze qualitative and quantitative methods of scars qualities assessment, emphasizing the advantages and disadvantages of these methods.

Key words: scar, treatment, evaluation methods, diagnosis

Резюме. Метод определения оценки послеожоговых рубцов

Оценка качества рубцов объективными и субъективными методами обьективизируют качества рубцов, что является важным как для теоретической деятельности (разработка новых методов лечения), так и для практической (введение в клиническую практику этих методов). В статье проанализированы качественные и количественные методы анализа характеристик рубцов, подчеркнуты достоинства и недостатки этих методов.

Ключевые слова: рубец, лечение, методы оценки, диагностика

Introducere

La orice leziune tegumentară, care penetrează membrana bazală, organismul reacţionează prin formare de cicatrice. Etiologia cicatricelor poate fi diversă, însă cei mai mulţi factori pot fi grupaţi în traumatici (arsuri, plăgi, muşcături), boli inflamatorii ale pielii (cel mai frecvent – acne vulgaris) şi iatrogeni (intervenţii chirurgicale pentru diverse patologii). Cicatricele afectează toate grupurile sociale, ambele sexe, toate vârstele, indiferent de zona climaterică – de la extremul nord până la ecuator.

Din punct de vedere economic, cicatricele reprezintă cheltuieli, care pot fi directe, prin faptul că necesită tratament – îngrijirea corectă a plăgilor, tratamentul medicamentos al cicatricelor, presoterapia, tratamente cu LASER sau chirurgical. Pe lângă cheltuieli directe, există şi cheltuieli indirecte, care sunt extrem de greu, dacă nu imposibil de cuantificat – aceste cheltuieli sunt determinate de scăderea productivităţii pacientului determinată de tare fizice şi psihice asociate cicatricelor. La moment nu există studii, care ar calcula cheltuielile pentru tratamentul unui pacient cu cicatrice în Republica Moldova, însă în SUA, pentru tratamentul unui singur pacient se cheltuie aproximativ 100 000 dolari [1].

Progresele în tratamentul cicatricelor, înregistrate ultimul timp, apariţia metodelor şi dispozitivelor noi de tratament, oferă un imbold substanţial perfectării metodelor de apreciere a cicatricelor, care ar trebui să permită nu doar evaluarea exactă şi reproductibilă, dar să permită şi documentarea evoluţiei în timp, în dependenţă de tratamentul aplicat.

Prima scală de evaluare a cicatricelor, acceptată în prcatica clinică a fost introdusă în 1990 şi, este Vancouver Scar Scale – Scala Cicatriceala Vancouver. De atunci au apărut mai multe dispozitive ce permit o apreciere obiectivă a cicatricelor şi peste 10 scale de evaluare a cicatricelor. Dispozitivele permit aprecierea unor caracteristici obiective ale cicatricei (pliabilitate, grosime, culoare etc.), pe când scalele oferă o apreciere subiectivă (durere, prurit, aspect estetic) fie de pacient, fie de personal medical.

Odată cu perfectarea metodelor vechi şi apariţia metodelor noi de tratament a cicatricelor, devine tot mai evident, că scalele de evaluare, accesibile la moment şi acele câteva dispozitive de apreciere obiectivă a caracteristicelor cicatricei devin insuficiente pentru o caracteristică adecvată şi standardizată a tuturor trăsăturilor cicatricei.

Conceptul unei scale ideale de evaluare a cicatricei este un subiect, care poate fi discutat foarte mult timp, însă este foarte clar, că acesta trebuie să includă atât evoluţia cicatricei în timp, cât şi reacţia acesteia la tratament. De asemenea, scala ideală ar trebui să includă atât dereglările fizice induse de cicatrice, cum ar fi diverse contracturi sau ulceraţii, cât şi dereglările psihosociale asociate cicatricelor, ultimele fiind întâlnite destul de frecvent. Totodată, evaluarea prin scala ideală trebuie să fie reproductibilă, iar caracteristicele cicatricelor - uşor de documentat. Un alt aspect – numărul de criterii analizate, care ar trebui să fie suficient de mare pentru a oferi o caracteristică suficient de amplă a cicatricei, însă să nu fie exagerat de mare, pentru că o scală ideală ar trebui să fie uşor de utilizat în practică. Datele colectate trebuie să permită atât cercetarea cicatricelor, cât şi lucrul clinic practic.

Acest articol are ca scop trecerea în revistă a scalelor şi dispozitivelor existente pentru a accentua avantajele şi neajunsurile fiecărei.

Material şi metode

Acest articol revede literatura de specialitate cu privire la instrumentele disponibile şi metodele de evaluare existente utilizate pentru a caracteriza în mod obiectiv şi subiectiv cicatricele de diversă etiologie.

Rezultate şi discuţii

1. Dispozitivele de evaluare obiectivă a cicatricei

Dispozitivele de evaluare a cicatricei trebuie să fie neinvazive, exacte, să ofere date reproductibile, să fie uşor de utilizat pentru a facilita colectarea de date şi să posede o utilitate clinică. Dispozitive existente pot evalua aşa parametri cum ar fi pliabilitatea,

fermitatea, culoarea, perfuzia, grosimea și, topografia tridimensională.

1.1. Pliabilitate

Au fost aplicate mai multe instrumente pentru evaluarea pliabilității: pneumotonometru și cutometru sunt printre cele mai populare. Pneumotonometru folosește presiunea aerului pentru a măsura obiectiv pliabilitatea pielii. Acesta este compus dintr-un senzor, o membrană și un sistem de flux de aer, care măsoară valoarea presiunii, necesară blocării sistemului [2]. Aplicarea Pneumotonometrului pentru măsurarea elasticității cutanate (Δ volum / Δ presiune) a demonstrat diferențe statistic semnificative în dependență de localizarea pielii pe corp și, a demonstrat per total o pliabilitate mai mică a cicatricilor postcombustionale independendent de localizare, comparativ cu grupul de control [3]. Aceasta indică un potențial de aplicabilitate în evaluarea obiectivă a formării cicatricelor.

Cutometru este un dispozitiv neinvaziv de aspirare, care este aplicat la evaluarea obiectivă și cantitativă al elasticității pielii [4,5]. Dispozitivul măsoară viscoelasticitatea pielii prin analiza deformării verticale, ca răspuns la presiune negativă. Acesta a fost utilizat pentru a măsura efecienţa tratamentelui cicatricelor postcombustionale și pentru evaluarea maturității cicatricelor. Draaijers et al [6]. au aplicat Cutometru la măsurarea pliabilității cicatricelor, demonstrând că este un instrument fiabil pentru a măsura elasticitatea țesutului cicatriceal.

1.2. Fermitate

Durometru aplică pe cicatrice o sarcină în sens vertical pentru a măsura duritatea țesuturilor. Dispozitivul a fost inițial descris pentru utilizare în sclerodermie [7], însă ulterior a fost aplicat pentru analiza durității cicatricelor postcombustionale, deși, rezultatele înregistrate demonstrează o variabilitate mare observator dependentă [8].

1.3. Culoare

Au fost dezvoltate și instrumente pentru a măsura în mod obiectiv culoarea cicatricelor. Chromametru (Minolta, Tokyo, Japonia), DermaSpectrometer (cyberDERM, Inc, Media, PA, Statele Unite ale Americii), Mexameter (Courage-Khazaka, Köln, Germania), și colorimeter tristimulus sunt printre cele mai frecvent aplicate dispozitive [9]. Aceste dispozitive utilizează analiza spectrofotometrică a culorii pentru a calcula gradul de eritem și indicele de melanină. Draaijers et al. [10] au comparat dispozitivele disponibile utilizate pentru măsurarea și evaluarea culorii cicatricelor: colorimetru tristimulus, DermaSpectrometer și Chromametru. Ei au ajuns la concluzia că aceste dispozitive evaluează vascularizarea și pigmentarea mai bine decât scalele subiective de evaluare, totodată ajungând la concluzia că DermaSpectrometru este mai ușor de utilizat decât Chromametru, remarcând fiabilitatea bună a ambelor dispozitive.

1.4. Grosime

Scanerele cu ultrasunete, cum ar fi sistemul de palpare ultrasonoră a țesutului (TUPS), sunt utilizate pentru a cuantifica grosimea cicatricelor. Fong et al. [5]. au comparat ultrasonografia cu cutometru în vederea măsurării obiective a maturizării cicatricelor și au ajuns la concluzia că aceasta este mai sensibilă și mai specifică decât analiza prin propria lor scală de evaluare clinică în temrmeni de culoare și consistență. Rezultatele analizei prin TUPS au fost comparate cu cele obținute prin Scala Vancouver (VSS), una dintre cele mai aplicate scale de evaluare clinică a cicatricelor (discutată în continuare); TUPS a demonstrat o corelație moderată în ceea ce privește fiabilitatea [11]. TUPS are și dezavantaje, pentru că necesită o pregătire tehnică și experiență în interpretarea imaginilor, fiind și costisitoare, în comparație cu alte modalități de investigare.

1.5. Perfuzie

Vizualizarea perfuziei prin Laser Doppler este o tehnică bine studiată în măsurarea perfuziei la nivelul plăgilor postcombustionale. Aceasta ajută la stabilirea din timp a profunzimii arsurilor și la planificarea tratamentului ulterior [12]. Prin construirea de hărți a microperfuziei tisulare, vizualizarea perfuziei prin Laser Doppler oferă o alternativă neinvazivă biopsiei plăgii arse. Sarov și Stewart [13] au comparat această tehnică cu o metodă mai nouă bazată pe Laser, care utilizează modele de interferență a fotonilor pentru a obiectiviza fluxul sanguin la nivelul țesuturilor. Autorii au demonstrat o corelație statistic semnificativă între cele 2 metode de cartografiere aceleași schimbări relative în fluxul sanguin tisular; corelații statistic semnificative s-au remarcat, de asemenea, între ambele metode și la diferiți parametri clinici observați (pigmentarea, vascularizarea, plibilitatea, și înălțimea cicatricei).

1.6. Topografierea tridimensională

Sistemele tridimensionale sunt atractive prin capacitatea lor de a capta caracteristicile suprafeței cicatriceale în definiție și reproductibilitate înalte. Roques et al. [14] au folosit un sistem 3D (Primos) pentru a genera o reprezentare topografica de înaltă rezoluție a cicatricelor, ajungând la concluzia că este un instrument eficient pentru a descrie caracteristicele cicatricelor. Taylor et al. [15] au aplicat un aparat digital 3-dimensional în studiul său pe cheloizi, pentru a măsura volumul cicatricei și răspunsul acesteia la tratament. Volumul cicatricei scanate a fost comparabil cu evaluarea fizică măsurată prin VSS (discutată în continuare). Ei au remarcat o corelație statistic semnificativă între volumul cheloidului măsurat și

scorul cicatriceal. În timp ce aceste metode imagistice avansate oferă perspective mari în analiza obiectivă a cicatricelor patologice, costul lor le face aplicabile mai mult pentru cercetare, decât pentru evaluare clinică de rutină şi monitorizarea tratamentului [16].

2. Scalele de evaluare a cicatricelor

2.1. Scala de evaluare a cicatricelor Vancouver (Vancouver Scar Scale-VSS) şi Scala modificată de evaluare a cicatricelor Vancouver

Introdusă în 1990, Scala de evaluare a cicatricelor Vancouver (VSS) a fost prima scală de evaluare a cicatricelor validată şi aplicată pe larg în practica clinică. VSS se aplică pentru evaluarea cicatricelor postcombustionale şi rămâne una dintre cele mai frecvent utilizate până în prezent [17].

Această scală se bazează pe patru parametri: înălţimea şi grosimea cicatricei, pliabilitatea, vascularizarea şi pigmentarea. Scala generează un scor de la 0 la 13 puncte. VSS a creat un precedent în evaluarea sistematică a cicatricelor, ea a permis o abordare semicantitativă a caracteristicelor subiective. Cu toate acestea, VSS are şi dezavantaje. Multiplele studii au demonstrat că VSS are doar dovezi inexacte în materie de reproductibilitate şi fiabilitate, în special, în cazul cicatricelor mari sau neregulate [18,19]. Pe lângă aceasta, VSS nu ţine cont de anumite simptome cum ar fi durerea şi pruritul, sechelele funcţionale şi psihologice ale cicatricelor.

Datorită acestor limitări, în literatura de specialitate au fost propuse mai multe modificări a scalei Vancouver. De exemplu, versiunea originală a VSS include caracteristica de pigmentare cu valorile normal, hipopigmentat şi, hiperpigmentat cu, respectiv, 0, 1, şi 2 puncte [17].

Deci, în versiunea originală a scalei, o cicatrice hipopigmentată ar avea un scor total mai mic decât o cicatrice hiperpigmentată, cu condiţia egalităţii altor parametri. Prin urmare, a fost introdusă o modificare, care a înlocuit acest parametru, cu gradaţii de la pigmentare normală, la hiper- sau hipopigmentare severă [20,21]. O altă modificare importantă de Nedelec et al. a fost adăugarea parametrilor cum sunt durerea şi pruritul [22]. Forbes-Duchart et al. au descris fiabilitatea scăzută al VSS atunci, când se evaluează cicatrici la pacienţi cu nivel diferit de pigmentare a pielii şi au sugerat o modificare spre deschis, mediu, sau întunecat la pacienţii de culoare [23]. Aceste modificări ar putea oferi unele avantaje suplimentare comparativ cu scala originală. Cu toate acestea, o analiză sistematică de Tyack et al. nu a găsit nici o îmbunătăţire în termeni de valabilitate şi fiabilitate [19]. Pe lângă aceasta, alţi parametrii subiectivi, în afară de durere şi prurit, nu sunt luate în calcul de VSS sau modificările acesteia.

2.2. Scala Seattle (Seattle Scar Scale - SSS)

Scala Seattle a fost elaborată în 1997 de către Yeong et al. ca o scală fotografică de evaluare a cicatricelor cu o fiabilitate mai mare [24]. Scala Seattle utilizează o scală numerică, în care sunt evaluaţi mai mulţi parametri, cum ar fi suprafaţa, grosimea, înălţimea şi, pigmentarea. Aprecierea se bazează pe 24 fotografii color standard. Deşi, scala Seattle posedă o concordanţă îmbunătăţită, designul său permite valori negative pentru anumiţi parametri, cum ar fi hipopigmentarea sau atrofia. În timp ce valorile negative ajută la distingerea diferitor tipuri de cicatrici, ele, de asemenea, au condus la „îmbunătăţirea" scorului total şi, respectiv, o obiectivizare mai proastă a severităţii cicatricei [25]. Această limitare şi neincluderea simptomelor subiective au împiedicat o adoptare largă a Scalei Seattle.

2.3. Scala de evaluare a cicatricelor Manchester (Manchester Scar Scale, MSS)

Beausang et al. au introdus Manchester Scar Scale (MSS), în 1998, cu scopul de a evalua cantitativ cicatricele pe baza trăsăturior clinice, fotografice şi histologice [26]. Sunt studiate caracteristicile individuale, care includ culoarea, conturul, luciul, textura şi deformarea. Ele sunt combinate cu o scală vizuală analogică pentru a determina un scor general proporţional severităţii procesului cicatriceal. Autorii au constatat o corelaţie statistic semnificativă între evaluarea MSS şi rezultatele studiului histologic. Cu toate acestea, MSS a fost criticată pentru o adaptare la evaluarea cicatricelor liniare şi pentru lipsa criteriilor ce ar evalua parametrii subiectivi [25].

2.4. Scala Hamilton (Hamilton Scale)

Scala Hamilton este o scală mai puţin cunoscută, care a fost dezvoltată tot în 1998, ca un instrument specific de evaluare fotografică a cicatricelor [27]. Observatorii trebuie să aprecieze mai mulţi parametri, inclusiv neregularitatea suprafeţei, grosimea, culoarea şi, vascularizarea numai pe baza fotografiilor. Un avantaj al acestei scale de evaluare a cicatricelor este fiabilitatea înaltă, chiar şi atunci, când este utilizată de către observatori fără experienţă. Fiabilitatea interobservaţională este de 0.66 - 0.90, iar fiabilitatea testare-retestare a variat de la 0.73-0.89.15. În pofida fiabilităţii înalte, scala Hamilton se bazează pe fotografii şi nu pe cicatrici reale, ceea ce ar putea denatura evaluarea [25]. În afară de aceasta, ca şi scalele menţionate anterior, scala Hamilton nu ia în calcul simptomele subiective.

2.5. Scala de Evaluare a cicatricelor pentru pacient şi observator (Patient and Observer Scar Assessment Scale - POSAS)

Introducerea Scalei POSAS, în anul 2004, a fost un punct de cotitură în evaluarea de cicatrici prin uti-

lizarea scalelor [28]. POSAS a fost prima scală, care a luat în considerare atât aprecierea pacientului, cât și a observatorului, incluzând atât o scală de evaluare a cicatricei de către pacient (P-SAS), cât și o scală de evaluare a cicatricei de către observator (O-SAS). In plus, față de evaluarea caracteristicilor fizice ale cicatricei (cum ar fi vascularizarea, pigmentarea, grosimea, relieful și pliabilitatea) POSAS cere pacienților de a evalua durerea și pruritul asociat cicatricelor pe o scală de la 1-10 [28]. Draaijers et al. au comparat fiabilitatea și validitatea POSAS cu cea mai frecvent folosit scală, VSS, și au demonstrat o variabilitate mai mică și o fiabilitate mai mare [16]. Deși scala ia în considerație caracteristicile subiective, acestea sunt limitate la durere și prurit, ignorând alte aspecte, cum ar fi deficitul funcțional și impactul psihologic. În 2005, a fost introdusă scala modificată POSAS pentru a oferi o evaluare subiectivă suplimentară a impactului cicatricei asupra activităților zilnice a pacienților [29].

2.6. Scala de apreciere comparativă a cicatricei și fotografiei (Matching Assessment of Scars and Photographs - MAPS)

Dezvoltată în 2005, scala de apreciere comparativă a cicatricei și fotografiei este o modificare a Scalei Seattle, concepută pentru a ajuta la cuantificarea evoluției unei cicatrici pe termen lung [18]. Similar Scalei Seattle, MAPS utilizează o scală fotografică de evaluare a cicatricei, care se bazează pe cinci parametri, inclusiv înălțimea marginii, grosime, culoare/pigmentare, suprafață, și localizare. MAPS a îmbunătățit scala Seattle prin introducerea fotografiilor de referință și o tehnică de localizare pentru a îmbunătăți fiabilitatea [30]. Analiza fiabilității datelor a produs rezultate mixte: bune la evaluarea înălțimii marginii, grosimii, și a culorii (0.55 - 0.81), însă doar satisfăcătoare la aprecierea corectă a suprafeței (0.25 - 0,40) [19,30] MAPS oferă avantaje semnificative comparativ cu scala Seattle, însă suferă de unele limitări similare acesteia.

2.7. Scala de evaluare a cicatricelor Stony Brook (Stony Brook Scar Evaluation Scale - SBSES)

Dezvoltată în 2007 de către Singer et al., Scala de Evaluare a Cicarticelor Stony Brook (SBSES) se bazează pe cinci parametri, care includ lățimea, înălțimea sau depresia, culoarea, urmele de suturi sau capse și aspectul de ansamblu [31]. Fiecare parametru este evaluat pe o scală de la 0 până la 5, și apoi adăugat pentru a crea un scor final. Fiabilitatea este bună, variind de la 0.73-0.85 [31]. Cu toate acestea, SBSES nu include parametri subiectivi, ceea ce limitează utilitatea sa clinică.

2.8. Scala cicatriceală a Universității din Carolina de Nord „4P" (University of North Carolina „4P" Scar Scale - UNC4P)

Scala cicatriceală a Universității din Carolina de Nord „4P" (UNC4P) a fost dezvoltată pentru a crește calitatea evaluării calitative, în colaborare cu scalele cicatriceale existente. Cei „4P" ai UNC4P includ durere (pain), parestezii, prurit, și pliabilitate, parmetri evaluați pe o scală de la 0 la 12 [32,33]. Deși, UNC4P recunoaște importanța simptomaticii subiective, acesta nu a fost proiectată pentru a fi utilizată în mod independent. În studiile efectuate de Hultman et al., care compară caracteristicile cicatricelor înainte și după tratament cu Laser, UNC4P a fost utilizată ca adjuvant la VSS tradițională [32,33]. În afară de aceasta, fiabilitatea UNC4P încă urmează de a fi confirmată prin studii clinice.

Concluzii

1. În timp ce instrumente de evaluare cicatrice au demonstrat precizie și fiabilitate în studii comparative, există încă o lipsă de consens în ceea ce privește instrumentul de evaluare cel mai adecvat și aplicabil. Progresul metodelor de evaluare a cicatricelor va facilita analiza exactă a rezultatelor tratamentului și va spori posibilitățile de studiu a procesului cicatriceal.

2. Studii, care ar compara critic instrumente de evaluare subiectivă a cicatricei cu instrumente de măsurare obiectivă prin dispozitive emergente, lipsesc. Elucidarea argumentelor pro și contra pentru fiecare modalitate ar facilita, în mare măsură, utilizarea acestora de către clinicieni. În plus, cele mai multe studii actuale, scheme de clasificare și metode de evaluare a cicatricelor sunt elaborate și cercetate pe cicatrici postcombustionale. Cicatricile patologice par a avea o prevalență mai mare după arsuri, decât după intervenții chirurgicale sau după traumatisme. Cu toate acestea, puține studii până în prezent au descris și au analizat dinamica cicatricelor patologice postcombustionale și postoperatorii [34]. În ceea ce privesc strategiile de tratament, numărul mic de metode obiective și universale pentru evaluarea răspunsului cicatricelor la tratament a împiedicat progresul metodelor de tratament. Pe lângă aceasta, baza moleculară a raportului între profunzimea leziunii și formarea de cicatrice rămâne prost elucidată. Selectarea modalității adecvate de tratament pentru tipul de cicatrice evaluată, continuă să reprezinte o provocare.

Bibliografie

1. Sánchez J.L., Perepérez S.B., Bastida J.L., *Martinez M.M. Cost-utility analysis applied to the treatment of burn patients in a specialized center.* Arch Surg. 2007;142(1):50- 57; discussion 57.

2. Spann K., Mileski W.J., Atiles L., et al. *Use of a pneumatonometer in burn scar assessment.* J Burn Care Rehabil. 1996;17:515–7.

3. Spann K., Mileski W., Atiles L., et al. *The 1996*

clinical research award. Use of a pneumatonometer in burn scar assessment. J Burn Care Rehabil. 1996;17(6, Pt 1):515–17.

4. Enomoto D., Mekkes J., Bossuyt P., et al. *Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma.* J Am Acad Dermatol. 1996;35:381–7.

5. Fong S., Hung L., Cheng J. *The cutometer and ultrasonography in the assessment of postburn hypertrophic scar: a preliminary study.* Burns. 1997;23(1):S12–18.

6. Draaijers L.J., Botman Y.A., Tempelman F.R., et al. *Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment.* Burns. 2004;30(2):109–14.

7. Falanga V., Bucalo B. *Use of the durometer to assess skin hardness.* J Am Acad Dermatol. 1993;29(1):47–51.

8. Magliaro A., Romanelli M. *Skin hardness measurement in hypertrophic scars.* Wounds. 2003;15:66–70.

9. Haudenschild D.R., Nguyen B., Chen J., et al. *Rho kinase-dependent CCL20 induced by dynamic compression of human chondrocytes.* Arthritis Rheum. 2008;58:2735–42.

10. Draaijers L.J., Tempelman F.R., Botman Y.A. *Colour evaluation in scars: tristimulus colorimeter, narrow-band simple reflectance meter or subjective evaluation?* Burns. 2004;30:103–7.

11. Lau J.C., Li-Tsang C.W., Zheng Y.P. *Application of tissue ultrasound palpation system (TUPS) in objective scar evaluation.* Burns. 2005;31:445–52.

12. Bray R., Forrester K., Leonard C., McArthur R., Tulip J., Lindsay R. *Laser Doppler imaging of burn scars: a comparison of wavelength and scanning methods.* Burns. 2003;29:199–206.

13. Sarov M., Stewart A.F. *The best control for the specificity of RNAi.* Trends Biotechnol. 2005;23:446–8.

14. Roques C., Téot L., Frasson N., et al. *PRIMOS: an optical system that produces three-dimensional measurements of skin surfaces.* J Wound Care. 2003;12(9):362–4.

15. Taylor B., McGrouther D., Bayat A. *Use of a non-contact 3D digitizer to measure the volume of keloid scars: a useful tool for scar assessment?* JPRAS. 2007;60:87–94.

16. Roques C., Teot L. *A critical analysis of measurements used to assess and manage scars.* Int J Lower Extr Wounds. 2007;6(4):249–53.

17. Sullivan T., Smith J., Kermode J., McIver E., Courtemanche DJ. *Rating the burn scar.* J Burn Care Rehabil. 1990;11(3):256-260.

18. Roques C., Teot L. *A critical analysis of measurements used to assess and manage scars.* Int J Low Extrem Wounds. 2007; 6(4):249-253.

19. Tyack Z., Simons M., Spinks A., Wasiak J. *A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use.* Burns. 2012;38(1):6-18.

20. Nedelec B., Correa J.A., Rachelska G., Armour A., LaSalle L. *Quantitative measurement of hypertrophic scar: intrarater reliability, sensitivity, and specificity.* J Burn Care Res. 2008;29(3):489-500.

21. Nedelec B., Correa J.A., Rachelska G., Armour A., LaSalle L. *Quantitative measurement of hypertrophic scar: interrater reliability and concurrent validity.* J Burn Care Res. 2008;29(3):501-11.

22. Nedelec B., Shankowsky H.A., Tredget E.E. *Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume.* J Burn Care Rehabil. 2000;21(3):205-212.

23. Forbes-Duchart L., Marshall S., Strock A., Cooper J.E. *Determination of inter-rater reliability in pediatric burn scar assessment using a modified version of the Vancouver Scar Scale.* J Burn Care Res. 2007;28(3):460-467.

24. Yeong E.K., Mann R., Engrav L.H., et al. *Improved burn scar assessment with use of a new scar-rating scale.* J Burn Care Rehabil. 1997;18(4):353-355; discussion 352.

25. van der Wal M.B., Verhaegen P.D., Middelkoop E., van Zuijlen P.P. *A clinimetric overview of scar assessment scales.* J Burn Care Res. 2012;33(2):e79-e87.

26. Beausang E., Floyd H., Dunn K.W., Orton C.I., Ferguson M.W. *A new quantitative scale for clinical scar assessment.* Plast Reconstr Surg. 1998;102(6):1954-1961.

27. Crowe J.M., Simpson K., Johnson W., Allen J. *Reliability of photographic analysis in determining change in scar appearance.* J Burn Care Rehabil. 1998;19(2):183-186

28. Draaijers L.J., Tempelman F.R., Botman Y.A., et al. *The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation.* Plast Reconstr Surg. 2004;113(7):1960-1965; discussion 1966-1967.

29. Fearmonti R.M., Bond J.E., Erdmann D., Levin L.S., Pizzo S.V., Levinson H. *The modified Patient and Observer Scar Assessment Scale: a novel approach to defining pathologic and nonpathologic scarring.* Plast Reconstr Surg. 2011;127(1):242-247.

30. Masters M., McMahon M., Svens B. *Reliability testing of a new scar assessment tool, Matching Assessment of Scars and Photographs (MAPS).* J Burn Care Rehabil. 2005;26(3):273-284.

31. Singer A.J., Arora B., Dagum A., Valentine S., Hollander JE. *Development and validation of a novel scar evaluation scale.* Plast Reconstr Surg. 2007;120(7):1892-1897.

32. Hultman C.S., Friedstat J.S., Edkins R.E., Cairns B.A., Meyer A.A. *Laser resurfacing and remodeling of hypertrophic burn scars: the results of a large, prospective, beforeafter cohort study, with long-term follow-up.* Ann Surg. 2014;260(3):519-529; discussion 529-532.

33. Hultman C.S., Edkins R.E., Lee C.N., Calvert C.T., Cairns B.A. *Shine on: Review of Laser- and Light-Based Therapies for the Treatment of Burn Scars. Dermatol Res Pract.* 2012;2012:243651.

34. Deitch E., Wheelahan T., Paige Rose M., et al. *Hypertrophic burn scars: analysis of variables.* J Trauma.1983;23(10):895–8.

CAZURI CLINICE

BRONHIA TRAHEALĂ – CAUZĂ RARĂ DE BRONŞIECTAZII

Oxana Munteanu[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Leonid Onea[2] – imagist,
Victor Botnaru[1] – dr. hab. în şt. med., prof. univ.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu”, [2]Centrul Diagnostic German

Rezumat

Malformaţiile căilor aeriene mari sunt rare şi se întâlnesc în 3% din populaţia adultă. De obicei, anomaliile de bronhii sunt asimptomatice şi depistate incidental. Prezentăm cazul unei paciente de 70 ani cu bronhie traheală complicată cu bronşiectazii în lobul superior pe dreapta şi hemoptizie importantă.

Cuvinte-cheie: bronhie traheală, bronşiectazii, hemoptizie

Summary. Tracheal bronchus – a rare cause of bronchiectasis

Abnormalities of the major airways are uncommon congenital conditions which occur in approximately 3% of the adult population. Usually aberrant bronchi are asymptomatic and are found by coincidence. We present a case of a 70-years-old woman with a tracheal bronchus complicated with bronchiectasis of the right upper lobe and severe hemoptysis.

Key words: tracheal bronchus, bronchiectasis, hemoptysis

Резюме. Трахеальный бронх – редкая причина бронхоэктазов

Пороки развития основных дыхательных путей относится к числу редких пороков развития бронхолёгочной системы, которые встречаются в приблизительно 3% взрослого населения. Обычно пороки бронхов протекают бессимптомно и выявлены случайно. Мы представляем редкий случай 70-летней женщины с трахеальным бронхом, осложненный бронхоэктазами в верхней доли правого легкого и кровохарканьем.

Ключевые слова: трахеальный бронх, бронхоэктазы, кровохарканье

Introducere

Bronhia traheală presupune prezenţa unui ram bronşic desprins de pe faţa laterală a traheei deasupra nivelului bifurcaţiei traheale, ram care deserveşte un teritoriu aparţinând lobului superior al plămânului.

Malformaţiile bronşice mai des sunt asimptomatice, dar la adulţi pot favoriza infecţii repetate cu modificări ireversibile tip bronşiectazii cu cirotizare de segment sau lob.

Caz clinic

Se prezintă cazul unei paciente de 70 ani, internată în mod urgent din cauza unei hemoptizii importante (100 *ml* sânge) declanşate de un acces de tuse la domiciliu. Are 5 copii şi este cunoscută cu fibrilaţie atrială şi valvulopatii de 20 ani, fiind în tratament cu diuretice şi digitalice. Relatează apariţia hemoptiziilor de 8 ani, iar în ultimii 2 ani semnalate câteva episoade cu hemoptizii importante. Nu are arhivă imagistică pentru anii precedenţi, dar menţionează că nu a suportat tuberculoză pulmonară. Primul episod de pneumonie apare după o intervenţie chirurgicală pe genunchi.

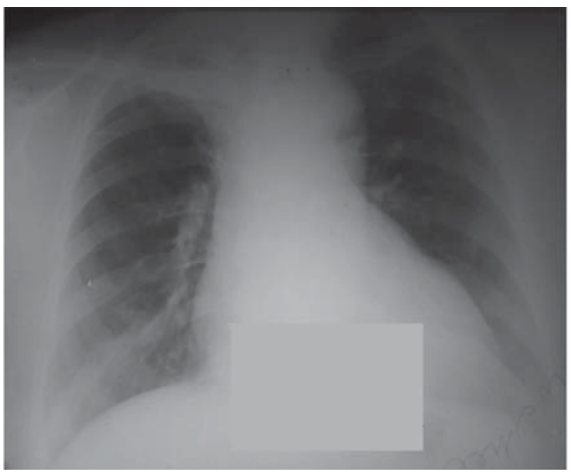


Figura 1. *Radiografia toracelui în incidenţă posteroanterioară atestă condensare pulmonară în lobul superior pe dreapta cu modificări retractile (reducerea volumului, devierea traheii spre dreapta, ascensionarea hilului), cardiomegalie*

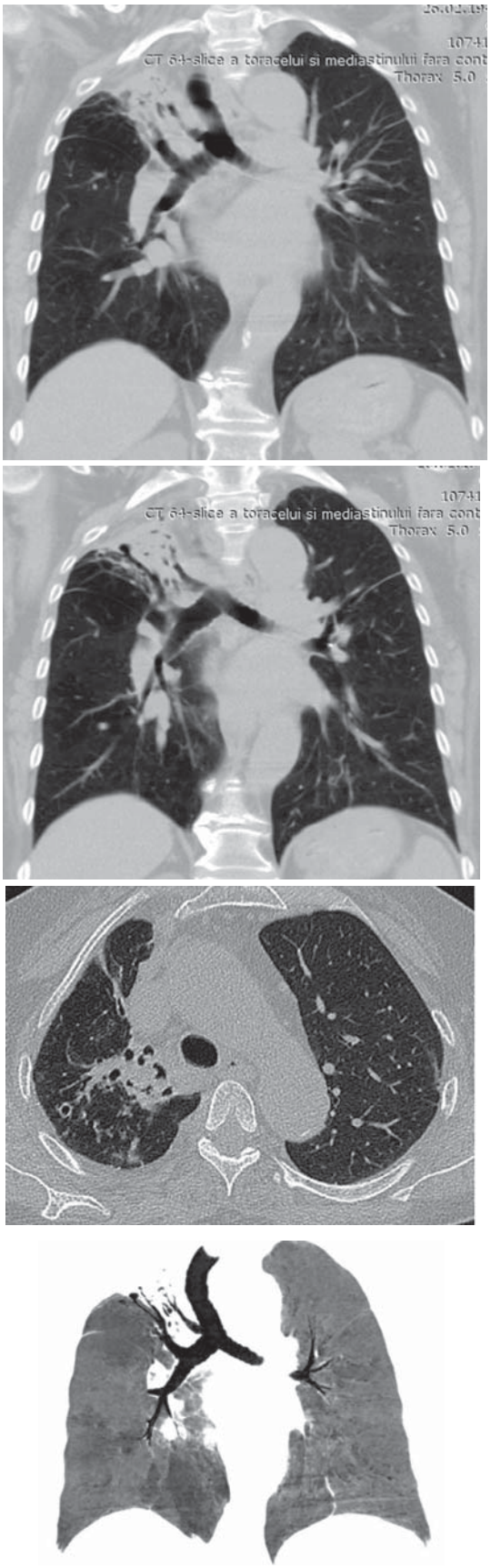


Figura 2. *Computer tomografia de rezoluţie înaltă prezintă bronhul traheal (săgeţi), cirotizarea lobului superior pe dreapta, multiple bronşiectazii cilindrice, varicoase*

Radiografia toracelui (figura 1) pune în evidenţă o opacitate omogenă în lobul superior pe dreapta, cu micşorarea lobului în dimensiuni şi tracţionarea craniană a hilului, devierea spre dreapta a traheei, care au dictat diferenţierea de tuberculoză sau neoplasm.

Examenul bacteriologic al sputei a identificat stafilococul auriu, iar testele moleculare rapide au permis excluderea infecţiei cu *Micobacteria tubeculosis*.

Examenul imagistic prin computer tomografie cupe fine (figura 2) a permis diagnosticarea anomaliei de căi aeriene prin vizualizarea bronhiei traheale adevărate, dar şi cirotizarea lobului superior pe dreapta cu multiple bronşiectazii (sursa probabilă a hemoptiziilor).

Discuţii

Bronhia traheală, primele descrieri ale căreia au fost făcute de către Eduard Sandifort încă în 1785, rămâne a fi un subiect de cercetare atât pentru clinicieni, cât şi pentru morfopatologi. Având o incidenţă de 0,1-2%, de cele mai multe ori bronhia traheală este găsită întâmplător în timpul unei bronhoscopii sau tomografii [1-3].

Mai des bronhia traheală îşi are originea din peretele din dreapta al traheii, iar raportarea în mai multe studii a prezenţei sale şi pe stânga a dezmințit ipoteza localizării exclusive pe dreapta. Sunt descrise asocieri cu alte malformaţii congenitale ale coastelor sau vertebrelor, dar şi o incidenţă mai mare a acestei anomalii la pacienţii cu sindrom Down [2].

Le Roux în 1962, examinând 1000 de bronhograme consecutive, a descris 30 de variante de anomalii ale bronhiei lobului superior pe dreapta. Bronhia anomală îşi poate avea originea oriunde de la carină până la cartilajul cricoid, dar mai frecvent în limitele a 2 cm de la carină [1]. Bronhiile traheale sunt clasificate în "dislocate" şi "supranumerare" (figura 3).

O bronhie "dislocată" reprezintă o localizare cranială anomală a bronhiei lobului superior pe dreapta sau a bronhiilor segmentare ale acestuia (mai des cea a segmentului apical). Atunci când bronhia lobului superior pe dreapta îşi are originea de la trahee, bronhia principală dreaptă este bronhia intermediară (alimentând lobul mediu şi lobul inferior), iar malformaţia este numită "bronhie traheală adevărată" sau "bronhie de porc" (pig bronchus), aceasta fiind anatomia normală la porc. Dacă bronhia ce îşi are originea de la trahee alimentează doar segmentul apical, atunci bronhia principală dreaptă va avea aspect obişnuit, doar că bronhia lobului superior va fi bifurcată, alimentând segmentul anterior şi posterior. Această malformaţie este numită "bronhie traheală apicală". Arterele şi venele, de obicei, au o anatomie păstrată în cazul bronhiei "dislocate".

Bronhia "supranumerară", numită şi diverticul

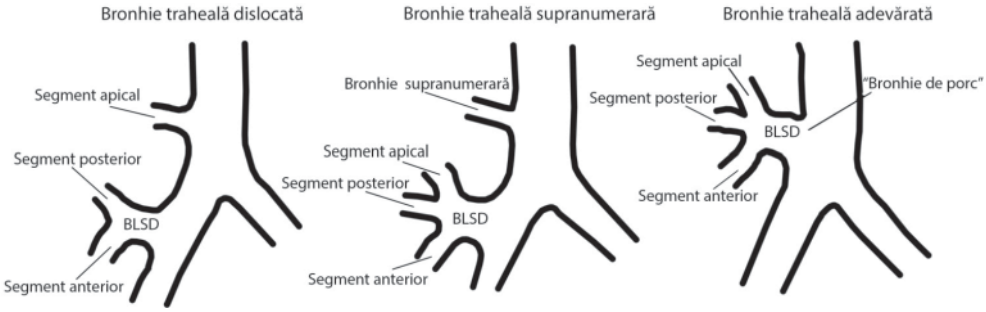


Figura 3. *Tipurile de malformaţii pentru bronhia traheală.*

traheal, are vasele proprii din sistemul arterei pulmonare [2, 3].

Deşi, mai des este asimptomatică, la copii bronhia traheală este descrisă ca fiind asociată cu infecţii recurente, stridor şi chiar detresă respiratorie. La adulţi cele mai mari dificultăţi au fost descrise în cazul intubărilor endotraheale (tubul de intubaţie obtura lumenul bronhiei traheale, cauzând atelectazia segmentului sau lobului implicat, pneumonii post-obturaţionale şi chiar insuficienţă respiratorie). Intubarea accidentală a lobului cu malformaţie poate cauza pneumtorace şi ventilaţie inadecvată a ţesutului pulmonar restant. Pacienţii cu astfel de malformaţii cunoscute trebuie să preîntâmpine anesteziologul pentru a evita complicaţiile. Au fost descrise câteva cazuri de carcinom pulmonar şi chisturi adenomatoide cu pornire de la bronhia traheală [2, 4].

La adulţi pneumoniile recidivante precum şi dezvoltarea bronşiectaziilor complicate cu hemoptizie, condiţionate de malformaţia tip bronhie traheală, din cauza rarităţii patologiei sunt descrise doar în prezentări de cazuri şi nu în serii mari [4, 5].

În cazul prezentat dificultăţile de diagnostic diferenţial cu un cancer pulmonar şi cu tuberculoza pulmonară au fost condiţionate de hemoptizia importantă şi modificările imagistice (micşorarea lobului în dimensiuni, devierea traheii spre dreapta, tracţionarea hilului). S-ar putea presupune agravarea simptomatologiei după intubaţia pentru intervenţia chirurgicală pe genunchi, dar în lipsa arhivei imagistice nu avem suficiente argumente. Rezecţia chirurgicală a lobului afectat de bronşiectazii, care perpetuează infecţia pulmonară, pare justificată prin potenţialul de însănătoşire. În cazul nostru, diagnosticarea tardivă, după dezvoltarea modificăriloe cirotice şi a bronşiectaziilor, precum şi patologia cardiovasculară concomitentă nu au permis rezolvarea chirurgicală a malformaţiei.

Bibliografie

1. Le Roux B.T. *Anatomical abnormalities of the right upper bronchus.* J Thorac Cardiovasc Surg., 1962; 44(8):225-7.

2. Ghaye B., Szapiro D., Fanchamps J., Dondelinger R. *Congenital bronchial abnormalities revisited.* Radiographics, 2001;21(1):105-19.

3. Aoun N.Y., Velez E., Kenney L.A., Trayner E.E. *Tracheal bronchus.* Respir Care, 2004;49(9):1056-8.

4. Schweigert M., Dubecz A., Beron M., Ofner D., Stein H.J. *Pulmonary infections imitating lung cancer: clinical presentation and therapeutical approach.* Ir J Med Sci. 2013;182:73-80.

5. Agasthian T., Deschamps C., Trastek V.F., Allen M.S., Pairolero P.C. *Surgical management of bronchiectasis.* Ann Thorac Surg. 1996;62(4):976-80.

STRABISMUL ADULTULUI – PARTICULARITĂŢI ŞI PROVOCĂRI

Ala Paduca[1] – dr. în şt. med., conf. univ., Cornelia Ceban[2] – dr. în şt. med.,
[1]IP USMF „Nicolae Testemiţanu, Catedra Oftalmologie,
[2]Spitalul Internaţional Medpark

Rezumat

Strabismul adultului, în marea majoritate a cazurilor este un strabism dezvoltat în copilărie neglijat sau insuficient tratat la timpul corespunzător. Diversitatea simptomatologiei, dificultatea evaluării precum şi managementul acestora este adesea o provocare pentru strabologi. Raportăm cazul unei esotropii congenitale monolaterale asociate cu hiperfuncţia bilaterală a muşchilor oblici inferior şi Deviaţie Verticală Disociată unilaterală.

Cuvinte-cheie: esotropie congenitală, hiperfuncţia muşchiului oblic inferior, deviaţie verticală disociată

Summary: Adult strabismus - features and challenges

Adult strabismus, in most cases is a pathology developed from childhood which was ignored or insufficiently treated at the appropriate time. The diversity of symptoms, the difficulty in assessment and its management is often a challenge for strabologists. We report a case of monolateral congenital esotropia with bilateral inferior oblique overfunction associated with unilateral Dissociated Vertical Deviation.

Key words: congenital esotropia, inferior oblique overfunction, dissociated vertical deviation.

Резюме: Косоглазие у взрослых - особенности и проблемы

В большинстве случаев косоглазие взрослых является следствием недолеченного косоглазия в детстве. Разнообразие симптомов, трудности в оценке и их лечении часто является проблемой для страбологов. Представляем клинический случай с врожденным сходящимся, монолатеральным косоглазием с двусторонней гиперфункцией нижних косых мышц и односторонним диссоциированным вертикальным отклонением.

Ключевые слова: врожденное сходящееся косоглазие, гиперфункция нижних косых мышц, диссоциированное вертикальное отклонение

Introducere. Strabismul este o afecţiune oculară destul de frecventă, care survine predominant în copilărie având o prevalenţa între 2% şi 5% [7]. Eforturile majore în vederea tratării strabismului trebuie depuse în prima decadă de viaţă, înainte de atingerea maturităţii vizuale, acest lucru permiţând dezvoltarea vederii binoculare şi respectiv, stabilitatea alinierii oculare. Printre multiplele forme de strabisme se numără şi strabismul convergent congenital, care are o incidenţă de 0,1% - 1% [12] şi este prezentă de regulă imediat după naştere sau se dezvoltă inaintea vârstei de 6 luni [3, 5].

În cazul adulţilor strabici, deviaţia oculară, în marea majoritate a cazurilor, este prezentă din copilărie, aceasta din urmă fiind fie neglijată, fie insuficient tratată la timpul respectiv. O perioadă îndelungată de timp s-a considerat că pacienţii adulţi cu strabisme cronice au potenţialul de a obţine doar un rezultat cosmetic. Dar, multiple studii au demonstrat posibilitatea obţinerii fuziunii senzoriale după o aliniere motorie postoperativă adecvată [6].

Material şi metode. În acest studiu ne-am propus să prezentăm cazul unui pacient de 21 ani, care s-a prezentat în Clinica oftalmologica a IMSP SCR cu următoarele acuze: deviaţia nazală a globului ocular drept. Anamneza ne-a relevat debutul deviatiei de la varsta de 2 luni, negligată până în momentul prezentării la consultaţie. Anamneza medicală – născut prematur la 7 luni. Traumatisme oculare sau intervenţii chirurgicale (inclusiv oculare), cât şi prezenţa altor patologii generale, alergie – a negat. Antecedentele familiale – negative.

Examenul oftalmologic:

Acuitatea vizuală (OU) – 1,0 f.c; Rx OD +0,5 OS + 0,25.

Examenul biomicroscopic şi oftalmoscopic – nu a constatat modificări patologice.

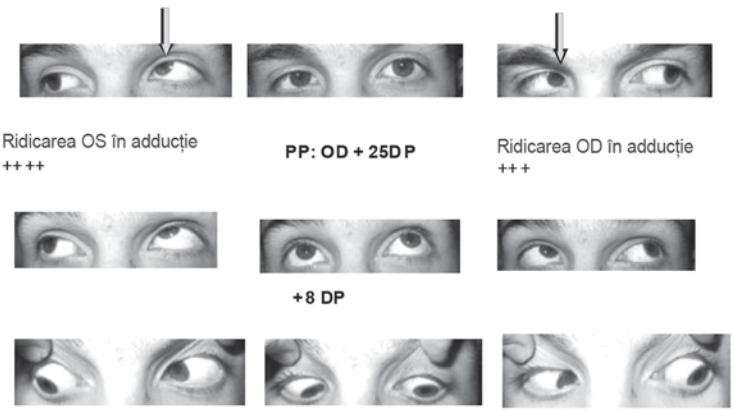
Presiunea intraoculară (tonometrul Maklakoff) OU – 19 mm Hg.

• **Examenul Ortoptic: Vederea binoculară**– absentă (Bagollini test, Stereo test (Lang, Titmus) – negative).

Gradul deviaţiei strabice: *Testul Hirschberg* ne-a arătat o deviaţie convergentă de +13º a ochiului drept în poziţie primară.

Testul Compensării prismatice în diferite poziţii ale privirii ne-a arătat prezenţa unei esodeviaţii de 25DP în poziţie primară (foto 2) şi, a unui V pattern, deviaţia oculară la privirea în sus fiind cu mult mai mică comparativ cu deviaţia oculară la privirea în jos (+8DP (foto 5) vs 30 DP (foto 8)) (foto 1-9).

• **Examinarea motilităţii oculare** ne-a relevant prezenţa unei hiperfuncţii marcate a muşchiului oblic inferior binocular (foto 1 şi 3).



În plus, în momentul când pacientul fixa cu OD se observă esodeviaţia OS sub ocluzorul Spillman (foto 10) şi vice versa, când pacientul fixa cu OS deviază nazal OD (foto 11).



Foto 10. *OD fixator – OS deviază superior*



Foto 11. *OS fixator – OD deviază spre nas*

Examinările efectuate ne-au condus spre stabilrea următorului diagnostic: **OD Esotropie Congenitală cu Hiperfuncţia bilaterală a Muschiului oblic Inferior şi DVD OS.**

S-a decis efectuarea tratamentului chirurgical: OD Recesia Muşchiului Medial drept cu Rezecţia Muşchiului Lateral drept asociată cu Recesia bineculară maximală a Muşchiului Oblic inferior (14 mm). Intervenţia chirurgicală a fost efectuată în cadrul Spitalului Internaţional Medpark.

Evaluarea postoperatorie la 1an 5 luni ne-a relevat următoarele: Vederea binoculară - testul Bagollini - pozitiv, vederea stereoscopică nu s-a ameliorat testul (Lang, Titmus) fiind negativ.

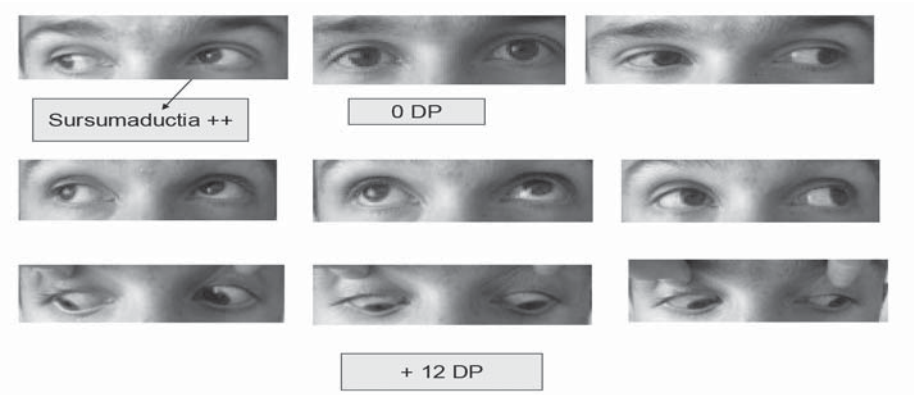
Examenul ortoptic ne-a demonstrat o reducere substanţială a deviaţiei oculare orizontale, în pozitie primară fiind obţinută ortoforia, iar la privirea în jos gradul deviaţiei strabice s-a redus de la 25 DP preoperator la 12 DP. A fost de asemenea redusă substanţial sursumadducţia OD de la 4+ la 2+ şi eliminată la OS (foto 12-20).

Discuţii: Cazul prezentat ne demonstrează încă odată diversitatea simptomatologiei strabismelor, dificultatea evaluării şi managementul acestora. Pacientul dat reprezintă un caz clasic al strabismului adultului netratat în copilărie, care a debutat la vârsta de 2 luni, naşterea prematură fiind un factor de risc în dezvoltarea strabismelor precoce, fapt relatat în literatura de specialitate [11].

Esotropia congenitală se manifestă printr-o multitudine de semne precum: valori ale refracţiei corespunzătoare vârstei, ambliopia, scotom central, absenţa vederii binoculare, nistagmus latent, poziţie vicioasă a capului şi deficit de adducţie [8, 13]. În 40-90% esotropia congenitală poate fi asociată cu Deviaţie Verticală Disociată [8]. Deviaţia verticală disociată (DVD) primar descrisă de către Stevens în 1895, se manifestă printr-o elevaţie a ochiului nefixator, atunci când celălalt ochi fixează [2]. Deviaţia poate fi manifestă (spontan vizibilă pentru alte persoane) sau latentă (vizibilă doar sub ocluzor) [9]. Conform datelor literaturii de specialitate, strabismul convergent congenital se asociază în 30-50% cu ambliopie [4]. Absenţa unui viciu major de refracţie, cât şi alternanţa deviaţiei oculare a permis, în cazul pacientului nostru, dezvoltarea unei acuităţi vizuale binoculare bune, ceea ce a permis obţinerea unei uniuni binoculare postoperator. Prezenţa incomitenţei, sub forma sindromului alfabetic V, cel mai frecvent tip de incomitanţă observat în aceste forme de strabisme, caracterizat prin esodeviaţie majoră la privirea în jos comparativ cu privirea în sus, este un alt semn caracteristic asociat cu strabismul congenital [1,8]. DVD în cazul pacientului nostru era latent, devenind vizibil doar sub ocluzorul Spillman. Planificarea şi efectuarea unei chirurgii efective în cazul DVD-ului este extrem de dificilă, în plus, scopul primar al managementului acestuia este de a ameliora aspectul fizic al pacientului [10, 11].

Tactica chirurgicală aplicată în cazul dat, care a constat în chirurgia muşchilor orizontali şi oblici, efectuată pentru corectarea esotropiei, pentru reducerea sursumadducţiei şi a sindromului V (într-o singură etapă) a fost benefică atât din punct de vedere motor, cât şi senzorial. În poziţie primară a fost obţinută ortoforie şi o uniune binoculară, testul Bagollini fiind pozitiv, ceea ce ne demonstrează faptul că marea majoritate a adulţilor strabici pot fi trataţi cu succes.

Concluzie. Strabismul adultului, în marea majoritate a cazurilor este un strabism dezvoltat în copilărie neglijat sau insuficient tratat la timpul corespunzător. Concepţia greşită precum că tratamentul strabismului la pacienţii adulţi este inutil şi asociat cu riscuri majore persistă până în prezent. Dar, de fapt, majoritatea



acestor pacienţi pot fi trataţi cu succes atât din punct de vedere motor, cât şi senzorial, fapt demonstrat de cazul prezentat.

Bibliografie

1. Beauchamp R. G., Felius J., Stager RD, Beauchamp LC., *Utility of Strabismus in adults.* Trans Am Ophthalmol Soc. 2005 Dec; 103: 164–172.

2. Brodsky C. M., *An Expanded View of Infantile Esotropia* Arch. Ophthalmol. 2012;130(9):1199-1202.

3. Brodsky C. M., *Dissociated Vertical Divergence A Righting Reflex Gone Wrong* Arch Ophthalmol. 1999;117(9):1216-1222.

4. Calcutt C., Murray A.D., *Untreated essential infantile esotropia: factors affecting the development of amblyopia*. Eye (Lond). 1998;12 (Pt 2):167-72.

5. Castro P.D., Pedroso A., Hernández L., Naranjo R.M., Méndez T.J., Arias A., *Results of surgery for congenital esotropia.* MEDICC Rev. 2011 Jan;13(1):18-22.

6. Edelman P.M., *Functional benefits of adult strabismus surgery.* Am. Orthopt J. 2010;60:43-7.

7. Garvey A.K., Dobson V., Messer H. Dawn, Miller M. Joseph, Harvey M. Erin *Prevalence of strabismus among preschool, kindergarten, and 1st grade Tohono O'Odham children*. Optometry. 2010 Apr; 81(4): 194–199.

8. Gupta A., Ganesh S. Adil S., *A case of A-pattern esotropia with dissociated vertical deviation with bilateral congenital ptosis.* Indian J Ophthalmol 2008;56:521-3.

9. Hatt R.S., Wang X., Holmes M.J., *Interventions for dissociated vertical deviation.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD010868. DOI: 10.1002/14651858.CD010868.pub2.

10. Keenan J.M., Willshaw H.E., *Outcome of strabismus surgery in congenital esotropia*. British Journal of Ophthalmology, 1992, 76, 342-345.

11. Loba P., Broniarczyk-Loba A., *Difficulties in diagnosis and treatment of dissociated vertical deviation (DVD)*. Part I. Klin Oczna. 2007;109(7-9):356-8.

12. Magli A., Carelli R., Matarazzo F., Bruzzese D., *Essential infantile esotropia: postoperative motor outcomes and inferential analysis of strabismus surgery.* BMC Ophthalmol. 2014; 14: 35.

13. Nelson L.B., Wagner R.S., Simon J.W., Harley R.D. *Congenital esotropia*. Surv. Ophthalmol. 1987 May-Jun;31(6):363-83.

BIOPSIA PERCUTANATĂ ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAT AL COLOANEI VERTEBRALE

Tatiana Rusu – doctorand Neurochirurg,
IMSP Institutul Neurologie şi Neurochirurgie
e-mail: tatianarussu@mail.ru, tel. 069392030

Rezumat

Biopsia percutanată a coloanei vertebrale este o tehnică minim invazivă şi rapidă cu obţinerea ţesutului din corpul vertebral, regiunea intradiscală şi regiunile paravertebrale. În general se acceptă că în biopsia deschisă a leziunilor coloanei vertebrale se obţine mai mult ţesut mărind astfel şansa pentru un rezultat pozitiv. Procedura percutanată nu este dificilă şi nu durează mai mult decât o biopsie deschisă şi, sunt aceleaşi principii similare în utilizare ca procedurile de vertebroplastie ale coloanei vertebrale. Acest lucru se reflectă în popularitatea crescută a procedurii şi scăderea duratei de timp pentru a efectua biopsia. Pentru biopsia vertebrală la nivel toracic sau lombar, abordarea transpedicular percutanată este o alternativă de elecţie.

Cuvinte-cheie: biopsie, coloana vertebrală, percutanată

Summary. Percutaneous biopsy in the differential diagnosis of the spine

Percutaneous biopsy of the spinal column is a minimal invasive and rapid technique that obtains tissue samples from the vertebral body, intradiscal regions and paravertebral regions. It is generally accepted that open biopsy of spinal lesions produces the greatest amount of tissue, thus improving the chance of a positive yield. The procedure per se is not difficult and not very much unlike performing a bone marrow trephine biopsy aspirate and principles similar to those used for vertebroplasty procedures of the spine. This is reflected in the increasing familiarity of the procedure and the decrease in the duration taken to perform the biopsy. For biopsy samples of thoracic and lumbosacral vertebral body lesions, the percutaneous transpedicular approach is a reliable alternative.

Key words: biopsy, column spine, percutaneous

Резюме. Чрескожная биопсия в дифференциальной диагностике позвоночника

Чрескожная биопсия позвоночника является минимально инвазивной и быстрой процедурой для получения ткани из тела позвонка, интрадискальной области и паравертебральной зоны. Принято считать, что открытая

биопсия позволяет получить больше ткани, таким образом, увеличивая шансы на положительный результат. Чрескожная процедура не сложная и не занимает больше времени чем открытой доступ, и аналогичные принципы как при вертебропластике позвоночника. Это находит свое отражение в возросшей популярности процедуры и уменьшение продолжительности времени для выполнения данной процедуры. Биопсия грудных или поясничных позвонков, чрескожная транспедикулярный доступ является альтернативным выбором.

Ключевые слова: биопсия, ось позвоночника, чрескожная

Introducere. Înainte de dezvoltarea tehnicii ghidării imagistice în biopsia percutană ale coloanei vertebrale, procedura biopsiei deschisă a fost necesară pentru diagnosticul definitiv. Avantajul procedurii biopsiei deschise este dublu. Primul, sub vizualizare directă, se poate obține mari şi multiple porțiuni de material tisular şi puse la dispoziție pentru examen histopatologic. A doilea, biopsia deschisă poate fi efectuată ca parte a decompresiei chirurgicale şi/ sau a procedurii de stabilizare a coloanei vertebrale. Biopsia percutanată a coloanei vertebrale a fost descrisă pentru prima dată de Minge în 1934 şi ulterior în 1935 de Robertson şi Ball [1]. Procedura lor, totuşi, nu folosea ghidare imagistică. Siffert şi Arkin utilizau abord posterolateral pentru biopsia vertebrală folosind ghidare radiografică [28]. Biopsia cu ghidare imagistică a fost raportată în literatură din 1949 cu radiografie convențională, urmată de fluoroscopie în 1969, tomografie computerizată (CT), în 1981, imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) în 1986, şi CT fluoroscopie în 1996 [27]. Inițial, au fost efectuate biopsiile deschise, dar biopsia percutanată s-a dovedit a fi o metodă mai rapidă, cost efectivă, cu mai puține complicații [1, 2, 3, 5, 24].

Material şi metode. Studiul a fost efectuat în incinta INN, desfăşurarea acestuia fiind aprobată de Comitetul de Etică al USMF ,,Nicolae Testemiţanu". Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 140 de pacienți cu suspiciune la tumoare la nivelul coloanei vertebrale. Fiecare subiect din studiu a fost examinat clinic, paraclinic şi imagistic conform obiectivelor şi scopului studiului. În funcție de simptomatică şi imagistică au fost efectuate biopsie percutanată, biopsie largă excizională, intervenție chirurgicală largă cu stabilizarea coloanei vertebrale. Biopsia percutanată a fost efectuată în 62 cazuri (44,28%).

Pentru tumorile litice biopsia percutanată a fost efectuată momentan cu vertebroplastia în 43 cazuri (69,35%) pentru acest grup de pacienți interes a fost în 7 cazuri pacienți cu tumori litice la nivelul coloanei vertebrale în baza datelor imagistice, care după efectuarea vertebroplastiei şi biopsiei percutanată a fost confirmată malignitatea tumorii, care radical a schimbat managementul ulterior în acordarea tratamentului adjuvant prin radiochimioterapie.

Biopsia percutanată ca prima etapă a fost efectuată în 7 cazuri (11,29%) cu confirmarea procesului tumoral în toate 100% şi planificarea unui management ulterior multimodal. Interes în acest studiu a fost în 12 cazuri care primar pacienții cu anamneza de patologie oncologică examinați clinic, paraclinic şi imagistic au fost cu suspiciune la proces tumoral la nivelul coloanei vertebrale. Ulterior în acest articol va fi redat caracteristica acestor 12 pacienți.

Dintre acuze toți 100% acuzau dureri violente la nivelul coloanei vertebrale, durata acuzelor în mediu a fost 4 luni, cu investigații paraclinice prin CT, IRM şi scintigrafie. Toți 100% au beneficiat de biopsie percutană imagistic ghidată prin fluoroscopie în staționar cu confirmarea infecției prin TBC la 7 pacienți 58,34% dintre care un bărbat şi 6 femei şi, 4 pacienți (33,33%) cu număr egal între femei şi bărbați cu confirmarea infecției bacteriologice nespecifice, un pacient cu rezultat fals negativ (8,33%). Materialul preluat în timpul biopsiei au fost examinat: citologic, histologic şi bacteriologic. Toți 12 pacienți au urmat tratament medicamentos specific cu catamneză în dinamică la 6, 12 luni clinic şi imagistic prin CT şi IRM.

Caz clinic. Pacientul A., 53 ani cu anamneză oncologică (operat Cr prostată 6 luni anterior), la 3 luni cu acuze de dureri violente în regiunea lombară a coloanei vertebrale, cu dereglări ortostatice din cauza sindromului algic, investigat prin CT (figura 1): Spondilodiscită L1-L2, pacientul a urmat tratament medicamentos cu AINS, analgezice, vitamine timp de 6 luni. În dinamică pacientul cu agravarea simptomaticii investigat repetat prin RMN lombară (figura 2) şi progresarea spondilodiscitei Th11-L2 cu abces subligamentar Th11-Th12. Analizele paraclinice: hemograma: anemie uşoară, leucocitoză moderată, VSH moderat mărit, radiografia pulmonară: norma. Efectuată biopsia percutană cu preluarea materialului pentru ex citologic, histologic, bacteriologic şi imunologic cu confirmarea infecției TBC (figura 3). Pacientul a urmat cura de tratament specializat timp de 6 luni, cu regresia sindromului algic (VAS 2p), ameliorarea dereglărilor ortostatice. Investigat prin RMN lombar de control (figura 4).

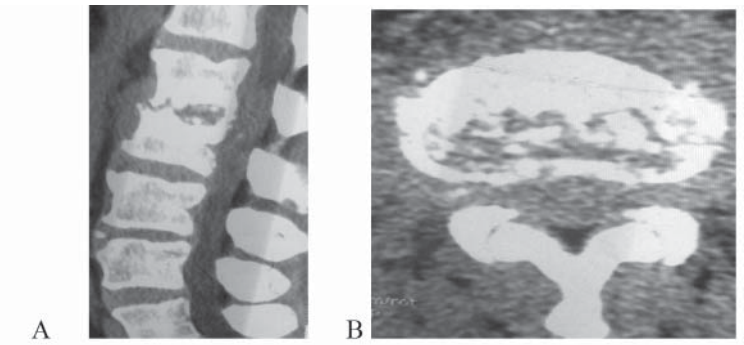


Fig. 1. *CT lombară. A- CT în plan sagital: spondilodiscită L1-L2 cu abces minor subligamentar. B- CT în plan axial*

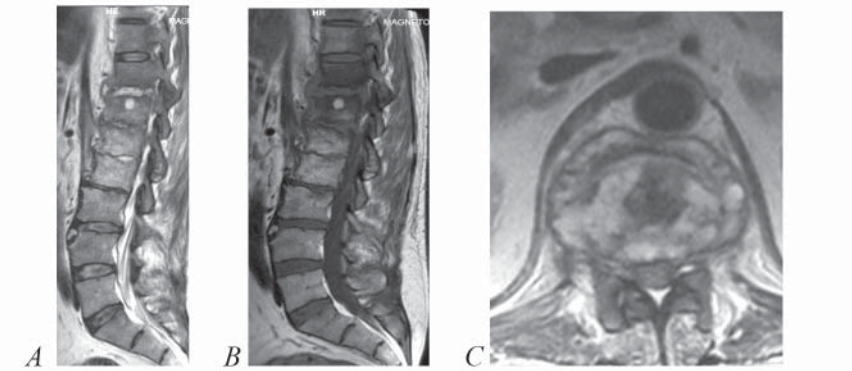


Fig. 2. *RMN lombară. A- RMN în plan sagital A2 spondilodiscită Th11-L3 cu abces subligamentar. B- RMN în plan sagital A1 spondilodiscită Th11-L3 specific TBC. C- RMN în plan axial inflamația spațiului intra-discal cu inflamația țesuturilor paravertebrale*

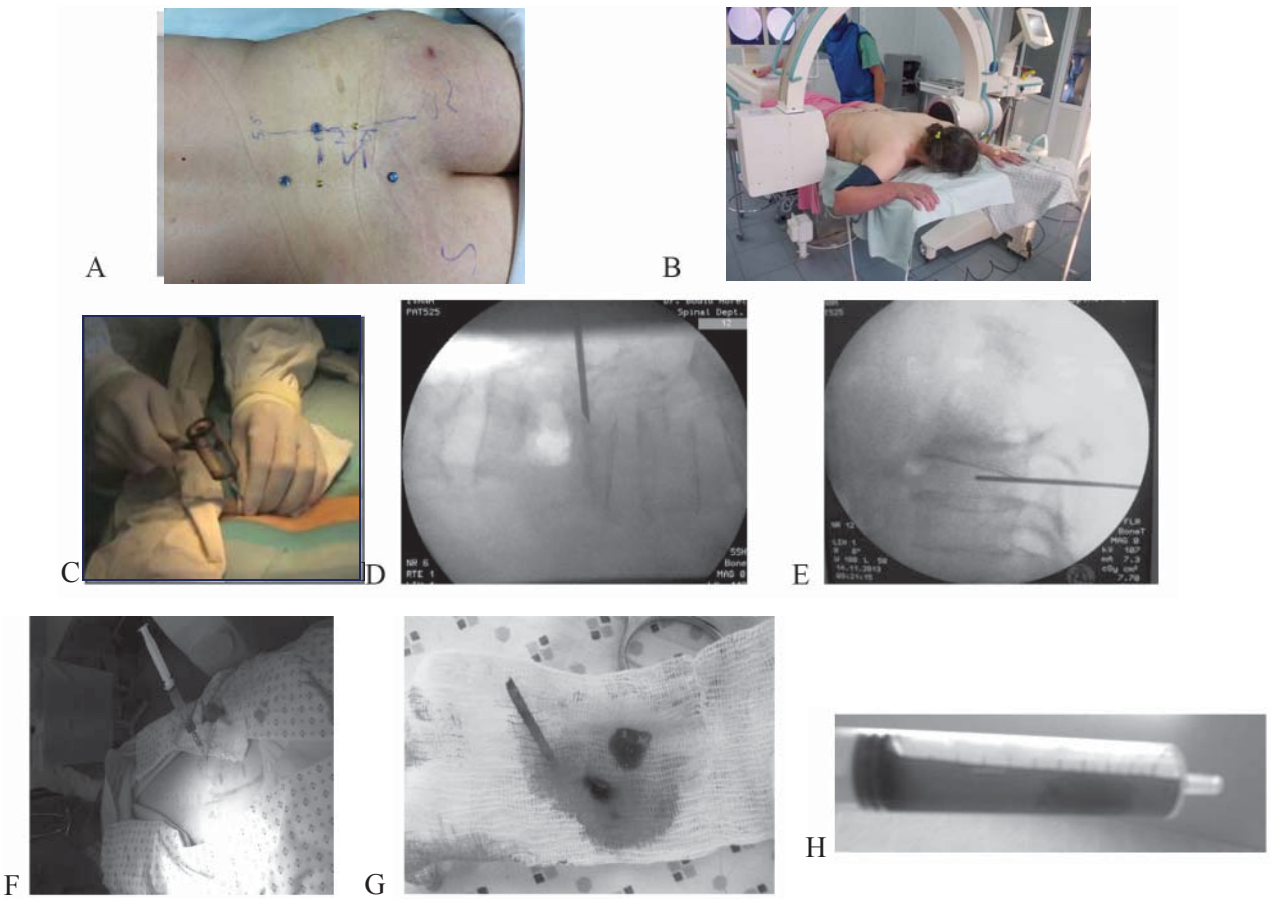


Fig. 3. *Imagini intra-operatorii. A- marcarea cutanată a nivelurilor interesate. B- poziționarea fluoroscopului pentru ghidare. C- abordul transpedicular per- cutanat cu acul de biopsie. D, E- imagini fluoroscopie intra- operatorii, F- preluarea lichidului pentru examinare. G,H- mostre pentru examen histopatologic, bacteriologic, citologic*

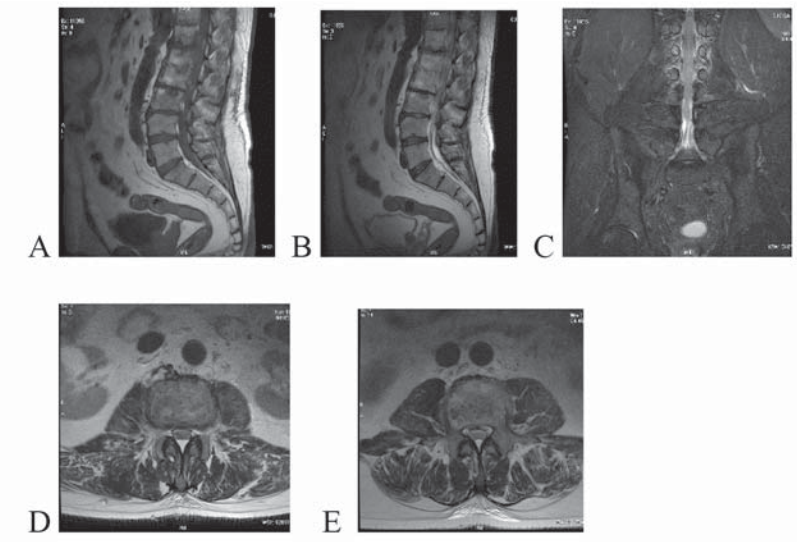


Fig. 4. *IRM lombară de control A, B, C, D, E. A, B, C- secțiuni sagitale IRM lombară cu anchiloză postinfecțioasă, sanarea abcesului subligamentar, canal lombar permeabil; D, E- secțiuni axiale- discita sanată imagistic*

Biopsia per cutanată a fost efectuată în 2 cazuri cu ghidare CT intra operatorie, drept indicație primordială pentru acest tip de ghidare a servit distrugerea reperelor anatomice de către procesul patologic cu risc de lezarea structurilor anatomice adiacente și risc de diseminare a procesului (figura 5).

Pentru biopsia per cutanată au fost folosite ace pentru biopsie de diferite dimensiuni (figura 6).

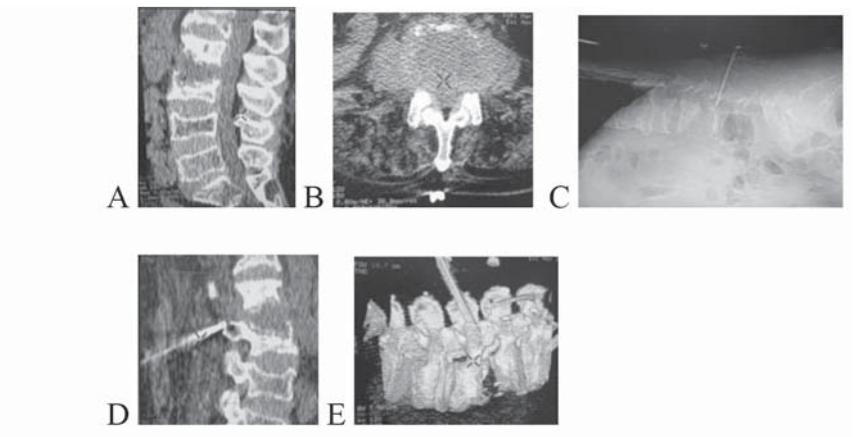


Fig. 5. *CT intra operatorie lombară A, B, C, D, E imagini intra operatorii în timpul biopsiei per- cutanate. A- secțiune sagitală cu marcarea nivelelor de interes; B- secțiune axială; C- scanarea traiectului acului de biopsie; D- imagini sagitale de plasare a acului de biopsie; E- imagini sagitale de scanare în timpul preluării materialului pentru examinările de laborator*



Fig. 6. *Imagini ace pentru biopsia per-cutanată*

Discuții. Biopsia per-cutanată a coloanei vertebrale este o tehnică bine cunoscută și eficientă pentru diagnosticul leziunilor vertebrale și, în plus, este o tehnică rapidă și minimal invazivă, cu obținerea materialului din corpul vertebral, zona intradiscală sau țesuturile paravertebrale [3, 4, 7, 9, 10, 11].

În ciuda marilor progrese înregistrate în studiile de imagistică a coloanei vertebrale, cum ar fi tomografia computerizata (CT) sau imagistica prin rezonanța magnetică (IRM), diagnosticul de bază în diferite patologii ale coloanei vertebrale rămâne adesea dificil. În cele mai multe cazuri, este necesar confirmarea histologică pentru a face un diagnostic clar. Biopsia per-cutanată la nivelul coloanei vertebrale de multe ori este de preferat versus biopsiei deschise, din cauza costurilor, morbidității și mortalității scăzute [3].

Eficacitatea biopsiei per-cutanate în managementul leziunilor vertebrale a fost evaluată pe larg [4, 30]. Riscul implicat în biopsie per-cutanată vertebrală a fost estimat în mod diferit la 0% [7], 2,2% [25], 7,6% [4], și 26% [8]. Cele mai frecvente complicații raportate au fost pulmonare, neurologice și infecțioase. Precizia biopsiei vertebrale folosind abord posterolateral este de la 50% la 91% [4, 8, 17, 18, 23, 25]. Alți autori susțin rata de precizie pentru biopsia per-cutanată este 87-95% și, rata de complicații 0,2% [24].

Rezultatele biopsiei va afecta managementul clinic ulterior al pacientului și influența tratamentului, deciziile în domenii cum ar fi chirurgie, chimioterapie, radioterapie și terapia cu antibiotice în dependență de natura morfologică a tumorii.

Precizia de diagnostic a biopsiei per-cutanate cu folosirea diferitor metode de ghidare imagistică este estimată după datele de literatură la 88-100% [12, 13, 14].

Valoarea predictivă pozitivă a acestei proceduri de bază este de 82% și valoarea predictivă negativ de 100% [15]. Rata de precizie este mai mare în cazul în care leziunea este o metastază sau sarcom recurent de 94% [16, 17, 18, 19, 20]. Capacitatea culturii la o infecție este slabă de la 46% la 91% [21, 22]. Durata medie al raportului gradului de adecvare a fost de 8,9 ± 1,7 minute [29].

Concluzie. În cercetarea noastră conform formulelor statistice: Specificitatea, Sensibilitatea și eficiența biopsiei per-cutanate este estimată a fi: Se 91,3%, Sp 92,3%, VG (eficiența) la 91,66%, acestea corespund datelor din literatura de specialitate.

Bibliografie

1. Abbruzzese J.L. et al., *The biology of unknown primary tumors*. In: semin. Oncolog. 1993;20:238.
2. Abbruzzese J.L., Abbruzzese M.C., Hess K.R., et al., *Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients*. In: J clin Oncolog, 1994, vol 12, N 6., p 1272-1280.
3. Ashizawa R., Ohtsuka K., Kamimura M., Ebara S., Takaoka K. *Percutaneous transpedicular biopsy of thoracic and lumbar vertebrae- Method and diagnostic validity*. In: AJNS. Surg Neurol 1999, 52:545-51.
4. Avva R., Vanhemert R.L., Barlogie B., Munshi N., Angtuaco E.J. *CT-guided biopsy of focal lesions in patients with multiple myeloma may reveal new and more aggressive cytogenetic abnormalities*. Am J Neuroradiol 2001;22:781–5.
5. *Biopsy of the thoracic spine*. Mayo Clin Proc 1986;61:942–950.
6. Coleman R.E. *Metastatic bone disease: clinical feature, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev*. 2001;27:165-76.
7. David Choi, A. Crockard, C. Bunger, J. Harms, N. Kawahara, C. Mazel, R. Melcher, K. Tomita. *Review of metastatic spine tumor classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumor Study Group*. Eur Spine J.2010 Febr.;19(2):215-222.
8. Dennis A., Casciato D.A., Barry B. Manual of clinical Oncology. Spiral-bound January 15, 1995, 3th edition.
9. Garces J., Hidalgo G. *Lateral Access for CT-guided percutaneous biopsy of the lumbar spine*. AJR, 2000; 174:425-26.
10. Gasbarrini A., Beisse R., Fisher C., Rhines L. *Spine metastasis. Int J Surg Oncol. 2011;375097. Gerszten PC., Welch W.C. Current surgical management of metastatic spinal disease. Oncology (Williston park)*. 2000;14:1013-1024. JSM Neurosurg Spine 2(2):1020(2014).
11. Hecht S. Etiology of cancer: Tabaco. In devita, Lawrence T.S., Rosenberg S.A., De Pinho R.A., Weinberg RA (eds): De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer principles and practice of oncology 8th edition*, Wolter Kluwer. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2008:147-244.
12. J. Naresh-Babu, M.S., G. Neelima, M.D., S.K. Reshma-Begum. *Increasing the specimen adequacy of transpedicular vertebral body biopsies. Role of intraoperative scrape cytology*, January 27, 2014.
13. Jelinek J.S., Kransdorf M.J., Gray R., Aboulafia A.J., Malawer M.M. *Percutaneous transpedicular biopsy of vertebral body lesions. Spine 1996; 21:2035–40*.
14. Kattapuram S.V., Rosenthal D.I. *Percutaneous biopsy of skeletal lesions*. Am J Roentgenol 1991;157:935–42.
15. Klimo P. Jr., Schmidt M.H. *Surgical management of spinal metastasis.* Oncologist, 2004;9:188-196.
16. Kollmann D., Hoetzenecker K., Prosch H., et al., *Removal of a large cement embolus from the right pulmonary artery 4 years after kyphoplasty:consideration of thrombogenicity.* J Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012;143:122-124.
17. Laredo J.D., Bard M. *Thoracic spine: percutaneous trephine biopsy.* Radiology 1986;160:485–489.
18. Lee C.S., Jung C.H: *Metastatic spinal tumor*. Asian Spine J; 2012 Mar;6(1):71-87 (250)
19. Leffler S.G., Chew F.S. *CT-guided percutaneous biopsy of sclerotic bone lesions; diagnostic yield and accuracy*. Am J Roentgenol 1999;172:1389–92.

20. Logan P.M., Connell D.G., O'Connell J.X., Munk P.O., Janzen D.L.. *Image-guided percutaneous biopsy of musculoskeletal tumors: an algorithm for selection of specific biopsy techniques.* Am J Roentgenol 1986;166:137–41.

21. Loredo J.D., Bard M. (1986) *Thoracic spine: Percutaneous trephine biopsy. Radiology 160:485-89.*

22. Mackillop W.J., Dixon P., O Sullivan B. *The role of cancer staging in evidence based medicine.* In Pollock R.E.(ed) UICC- Manual of clinical Oncology. 8th edition, Willey-Liss, New York, 2008:215-223.

23. Nagy V. *Principii de oncologie generală*. Cluj-Napoca 2007:37-47.

24. Pravin Padalkar, Benjamin Tow. *Predictors of survival in surgically treated patients of spinal metastasis*. Indian J Orthop. 2011 Jul-Aug; 45(4): 307–313.

25. Robertson R.C., Ball R.P., *Destructive spine lesions: diagnosis by needle biopsy*. J Bone Joint Surg (AM) 1935;57:749-58.

26. Schiff D., O Neill B.P. *Spinal epidural metastasis as the initial manifestation of malignancy: clinical features and diagnosis approach*. Neuroradiology 1997;(49):452-56.

27. Sciubba D.M., Gakaslan Z.L. *Diagnosis and management of metastatic spine disease.* Surg. Oncolog. 2006;15:141-151.

28. Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. *Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects.* CA Cancer J Clin. 2007;57:90–104.

29. Theissen P., Smolarz K., Scharl A. *Magnetic resonance imaging in screening for bone metastasis? A prospective comparison with bone scintigraphy*. In: Nuklearmedizin. 1994; vol 33, N 4, p.132-137.

30. У. З. Зозулья *Опухоли спиного мозга и позвоночника*. 2012; ISBN 978-966-460-016-0: 400.00.

LIMFOM NON-HODGKIN PRIMAR LA NIVELUL COLOANEI VERTEBRALE

Tatiana Rusu – doctorand neurochirurg,
IMSP Institutul Neurologie și Neurochirurgie
e-mail: tatianarussu@mail.ru, tel. 069392030

Rezumat

Limfomul primar non-Hodgkin al coloanei vertebrale este o formă rară de limfom malign, dar diagnoza certă este în baza analizei imunohistochimice și tratate eficient cu chimioterapie și radioterapie combinat după o intervenție chirurgicală. În acest studiu descriem efectul radioterapiei și chimioterapiei combinată cu decompresia chirurgicală a limfomului non-Hodgkin primar al coloanei vertebrale cu deficit neurologic prin compresie. Rezultatele sugerează că chimioterapia și radioterapia este tratamentul ideal pentru acești pacienți a căror compresie neurologică a fost doar datorită extinderii țesuturilor moi. Autorul subliniază importanța chimioterapiei și radioterapiei, urmat de decompresia chirurgicală, în funcție de prioritățile individuale și indicațiile pentru intervenție al limfomului non-Hodgkin la nivelul coloanei vertebrale cu deficit neurologic.

Cuvinte-cheie: limfom Non-Hodgkin, coloana vertebrală, limfom malign primar

Summary. Primary Non-Hodgking lymphoma of spine

Primary non-Hodgkin lymphoma of the spine is a rare form of lymphoma only definitely diagnosed by immunohistochemical analysis and efficiently treated with combined chemotherapy and radiotherapy after surgery. In this study, we describe the effect of radiotherapy and chemotherapy combined with surgical decompression on primary non-Hodgkin lymphoma of the spine with neurologic compression. The results suggest that chemotherapy and radiotherapy alone is the ideal treatment for these patients whose neurologic compression was only due to soft tissue extension. The author emphasize the importance of chemotherapy and radiotherapy followed by surgical decompression and depending on individual priorities in the indications for operation on primary non-Hodgkin lymphoma of spine with neurologic compression.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, column spine, primary lymphoma

Резюме. Первичная Non-Hodgkin лимфома позвоночника

Первичная Non-Hodgkin лимфома это редкая форма злокачественной лимфомы, но точный диагноз основан на иммунной-гистохимическом анализе. Эффективное лечение после операции составляется с помощью комбинированной химиотерапии и лучевой терапии. В этом исследовании мы описываем эффект лучевой терапии и химиотерапии в сочетании с хирургической декомпрессией первичного очага позвоночника с неврологическом дефицитом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что химиотерапия и лучевая терапия является идеальным средством для лечения этих пациентов, у которых неврологический дефицит был только за счет расширения мягких тканей. Автор подчеркивает важность химиотерапии и лучевой терапии с последующей

хирургической декомпрессии, в соответствии с индивидуальными приоритетами и рекомендациями для хирургического вмешательства с неврологическим дефицитом.

Ключевые слова: лимфом Non-Hodgkin, ось позвоночника, первичная лимфома

Introducere. Boala Hodgkin, sau Limfomul Hodgkin, este un tip de cancer care se dezvoltă în ţesutul limfatic. Această boală a fost descrisă pentru prima dată de Thomas Hodgkin, in anul 1832. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă una dintre cele mai frecvente forme de hemoblastoze [5, 10, 14]. În ultimii ani nivelul morbidităţii prin LNH are tendinţă de creştere considerabilă în toată lumea [11, 16]. Fiind monoclonale după originea sa, aceste tumori diferă mult prin morfologia celulară, evoluţia clinică şi prin sensibilitatea diversă la tratament. LNH afectează persoanele de orice vârstă, inclusiv şi copiii [11, 14]. Morbiditatea prin LNH creşte cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani [8, 14]. Indicele morbidităţii prin LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populaţie [5]. Tratamentul pacienţilor cu LNH, diagnosticaţi în stadiile I-II, asigură supravieţuirea de 5 ani la 75-77% [5, 8, 14, 16]. Deaceea este necesar de diagnosticat pacienţii cu LNH în stadiile I-II. Limfomul malign poate apărea acolo unde sunt prezenţi ganglioni limfatici. În acest articol vom prezenta un caz clinic cu limfom malign la nivelul coloanei vertebrale.

Caz clinic. Pacienta C, 50 ani. Acuze de dureri în regiunea lombară cu iradiere în piciorul drept până la maleola laterală cu slăbăciuni în laba piciorului şi dereglări ortostatice mixte (sindrom algic şi deficit neurologic). Din anamneză pacienta cu lombalgii de 2 ani, investigată prin radiografia coloanei vertebrale (figura 1) cu urmarea tratamentului medicamentos cu AINS, analgezice.

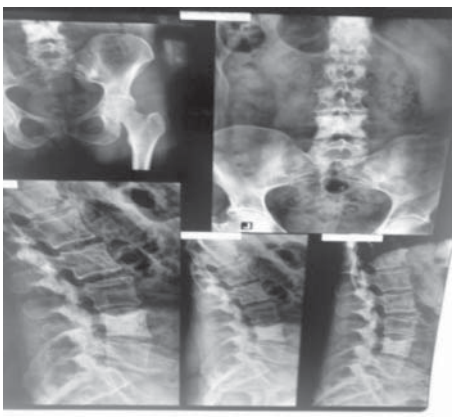


Fig. 1. *Radiografia de ansamblu al coloanei vertebrale: prezenţa osteocondensare-osteoscleroză a corpului vertebral L4*

După 2 ani de tratament simptomatic pacienta cu progresarea sindromului algic şi deficitului neurologic (FM în laba piciorului drept 2p). Investigată prin CT lombar (figura 2). Suplimentar pacienta investigată prin scintigrafie, puncţia sternală, analize paraclinice de laborator (fără modificări patologice), radiografia pulmonară, USG abdominală fără confirmarea diagnosticului. Consultată de oncolog, ftiziatru, neurochirurg cu diagnosticul preventiv: proces tumoral osteosclerotic FFD L4.

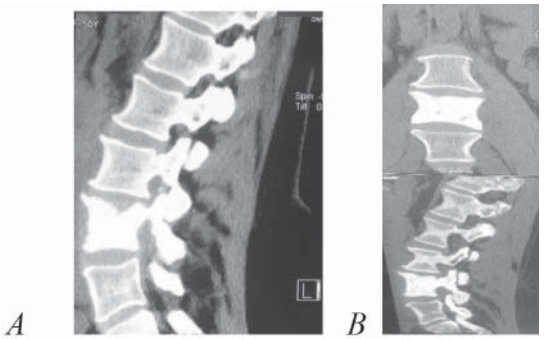


Fig. 2. *CT coloanei vertebrale lombare. A, B secţiuni sagitale, prezenţa corpului vertebral L4 total sclerotic (osteocondensare)*

Investigată prin IRM lombar (figura 3) cu confirmarea unei tumori masive la nivelul coloanei vertebrale cu implicarea corpului L4 în totalitate, cu extindere foraminal L4 dreapta, canalului vertebral L3-L5 cu bloc licvorodinamic complet la acest nivel, cu invazia muşchiului psoas mare şi ţesuturile moi paravertebrale cu prezenţa componentului tumoral para-aortal şi para-caval L3-L5 cu semne de îngustare a venei cave inferioare.

Suplimentar pacienta investigată prin Angio-CT abdominal (figura 4).

Ca prima etapă a fost efectuată biopsia transpedicular percutanată: cu rezultat fals negativ. Luând în considerare progresarea deficitului neurologic a fost efectuată biopsia largă cu Laminectomie decompresivă. Examenul histopatologic: limfom non-Hodking cu precursor B, (confirmat imun-histochimic). Pacienta post operator cu ameliorarea sindromului algic (VAS 4p) şi deficitului neurologic cu îmbunătăţirea FM până la 4p.

Pacienta a urmat 6 cicluri de chimioterapie şi radioterapie 35-40Gy al focarului primar şi ale zonelor ganglionilor limfatici regionali, cu regresia sindromului algic la VAS 1p, FM4+p. Investigată repetat la 8 luni prin IRM cu contrast abdominal şi coloana vertebrală lombară (figura 5): regresia totală a tumorii regiunii abdominale, retro- peritoneale, semne de recidivare absente.

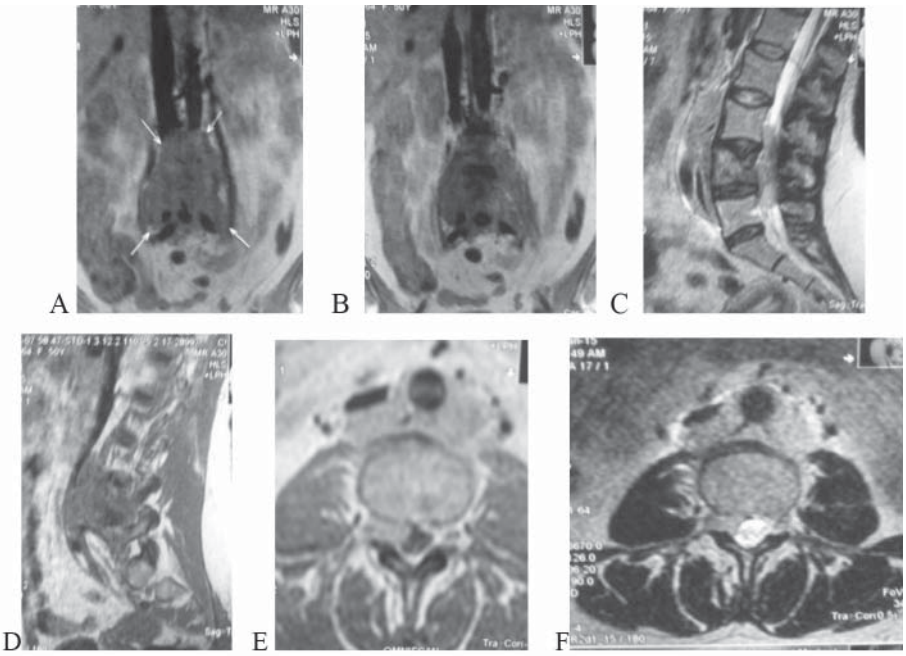


Fig. 3. *IRM coloana vertebrală lombară A, B, C, D, E, F. A, B- imagini sagitale cu prezența procesului tumoral para- aortal și para-caval L3-L5 cu semne de îngustare a venei cave inferioare; C, D- imagini sagitale la nivelul coloanei vertebrale cu afectarea corpului vertebral L4 în totalitate, cu extindere canalul vertebral L3-L5 cu bloc licvorodinamic complet la acest nivel; E, F- imagini axiale cu invazia foramenului L4 dreapta de către tumoră*

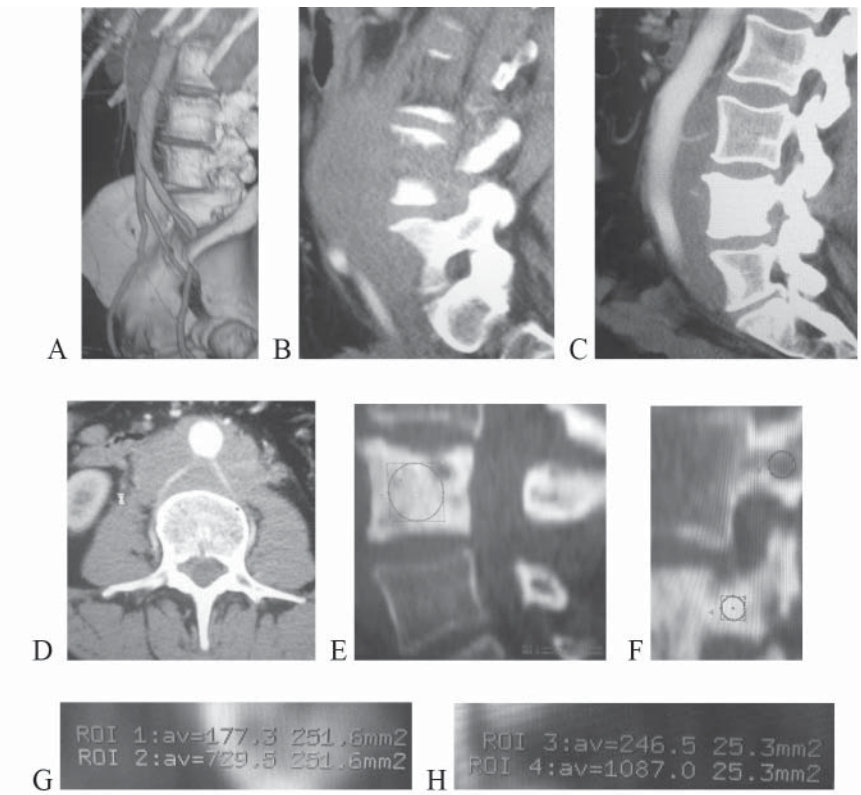


Fig. 4. *CT coloanei vertebrale lombare cu contrast A, B, C, D, E, F, G, H. A- imagini sagitale de contrastare a vaselor magistrale fără semne de obstrucția lor. B, C imagini sagitale a coloanei vertebrale, proces tumoral corpului L4 cu sclerozarea lui, invadarea canalului vertebral și paravertebral, cu efect compresiv asupra vaselor magistrale abdominale și retro peritoneale. D- imagini axiale vascularizarea bogată a procesului tumoral prin artere magistrale din aorta abdominală; E, F- osteocondensare corpului vertebral L4 și pediculelor L4 bilateral; G, H: calcularea imagistică a nivelului de osteocondensare la nivelul corpului vertebral afectat și pediculi comparativ cu corpul vertebral și pediculul adiacent*

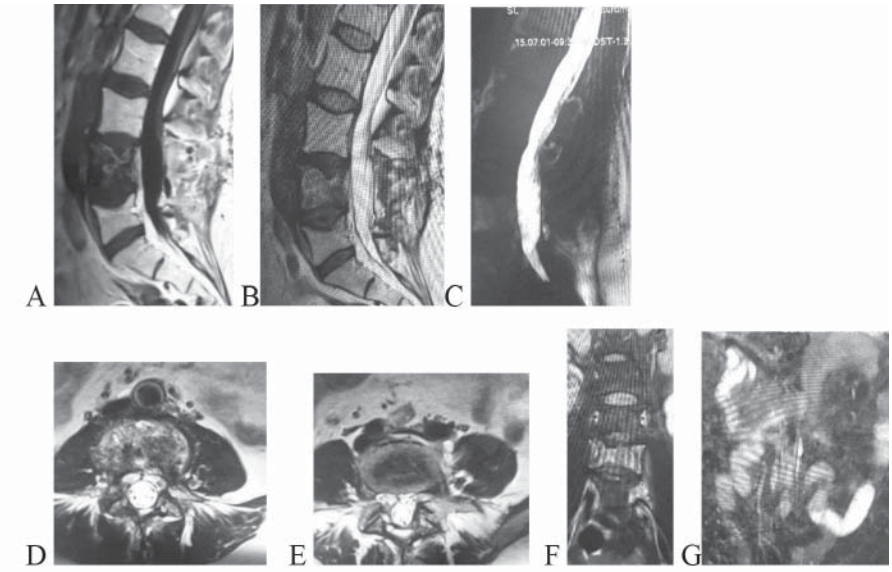


Fig. 5. *RMN lombară de control cu contrast A, B, C, D, E, F, G. A- secţiune sagitală T1, B- secţiune sagitală lombară. T2- lipsa recidivei de tumoare, corp vertebral L4 sclerozat; D, E- imagini RMN secţiuni axiale- lipsa tumorii în canalul medular, cicatrice postoperatorie foraminal L4 dreapta; F, G- lipsa recidivei de tumoare în spaţiul abdominal, paravertebral şi retro-peritoneal*

Discuţii. Limfomul non-Hodgkin poate implica sistemul osos în 7% -25%. Origine primară în os fără afectarea ganglionilor limfatici este foarte rară: limfom osos primar reprezintă mai puţin de 1% din totalul NHL. Limfom non-Hodgkin primar în os cel mai frecvent este în oasele scurte (ileon, vertebre şi omoplat) şi oasele lungi tubulare (în special femur şi tibiei) [6, 9].

Pe parcursul ultimilor 10 ani, numai trei cazuri de limfom non-Hodgkin al coloanei vertebrale au fost descrise în literatura de specialitate [1]. Cu toate acestea, coloana vertebrală este frecvent implicată în boala sistemică, deci, o boală sistemică ar trebui să fie suspectată întotdeauna în aceste cazuri. Aşa cum a fost şi în cazul nostru prin examen histologic limfomul malign poate fi diagnosticat greşit la început. Numai prin examenul imun-histochimic determinăm diferenţierea celulelor tumorale, prin urmare stabilind un diagnostic corect şi un management de tratament adecvat. Această măsură de diagnosticare este absolut necesar şi insistent recomandat [2]. În literatura de specialitate este redat o rată de recidivare la distanţă până la 50% după tratamentul prin radioterapie fără chimioterapie [3]. Chirurgia este cel mai des folosită pentru a stabiliza osul în cazul afectării osteolitice. În cazul nostru neobişnuit o fost afectarea osteosclerotică ale coloanei vertebrale. Aşa cum a fost imposibil să înlăturăm leziunea în întregime, am combinat curs de chimio si radioterapie. Prognosticul general după datele literaturii al limfomului malign este o rată de supravieţuire de 5 ani, între 25% şi 53% [4, 7].

Concluzie. Limfoamele maligne Non- Hodgkin primare la nivelul coloanei vertebrale este o patologie rar întâlnită. Cu toate acestea întotdeauna trebuie suspectată o patologie sistemică. Confirmarea histologică este bine venită prin examinare imun-histochimică. Tratamentul limfomului malign are un prognostic mai bun în cazul depistării primare şi implicarea unui tratament multimodal, combinat între etapa chirurgiei după indicaţii şi adjuvant prin chimioterapie şi curelor de radioterapie.

Bibliografie

1. Baar J., Burkes R.L., Bell R., Blackstein M.E., Fernandes B, Langer F. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. A clinicopathologic study.* Med. Cancer 1994, 73: 1194–1199.

2. Bragg D.G., Colby T.V., Ward J.H. (1986). *New concepts in the non-Hodgkin lymphomas: radiologic implications.* Radiology 159: 289–304.

3. Braunstein E.M., White S.J. (1980) *Non-Hodgkin lymphoma of bone*. Radiology 135: 59–63.

4. Chin H.W., McGuire M.H., Block M., Frank A.R., Boman B.M., Mailliard J.A. (1990) *Primary lymphoma of bone.* Nebr Med J 75: 303–306.

5. Corcimaru Ion. *Limfoamele nehodgkiniene*. Hematologie, 2007, 252-277.

6. Farrés M.T., Dock W., Augustin I., Windhager R., Riegler M., Eibenberger K., Grabenwögler F. (1993). *The radiological features of primary bone lymphomas.* Fortschr Roentgenstr 158: 589–593.

7. De Santis E., Di Giovanni C., Pallotta F. (1987) *Primary reticulosarcoma of bone (non-Hodgkin's lymphoma)*. A study of 12 cases. Ital J Orthop Traumatol 13: 477–484.

8. Detailed Guide: *Lymphoma Non-Hodgkin.* http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_7x_CRC_Non_Hodgkins_ Lymphoma_In_Adults_PDF.asp.

9. Franczyk J., Samuels T., Rubinstein J., Srigley J.,

Morava-Protzner I (1989) *Skeletal lymphoma.* J Can Assoc Radiol 40: 75–79.

10. Gociu M. *Limfoamele maligne nehodgkiene*. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacţia Radu Păun). Editura medicală. Bucureşti, 1999, p. 394-470.

11. *Non-Hodgkin's Lymphoma in Children* Detailed Guide. http://www.cancer.org/docroot/. RI/content/CRI_2_4_7x_CRC_Non_Hodgkins_Lymphoma_in_Children_PDF.asp.

12. *Non-Hodgkin's Lymphoma „Professional Guide to Diseases"*. www.wrongdiagnosis.com/n/ non_hodgkins_lymphoma/book-diseases-7a.htm.

13. *Non-Hodgkin's Lymphoma*. http://www.drugs.com/cg/non-hodgkin-s-lymphoma.html.

14. Robu M. *Limfoamele nehodgkiniene*. Chişinău, 2003, 55.

15. Воробьёв А. И. и др. *Лимфопролиферативные заболевания.* Руководство по гематологии (под ред. А. И. Воробьёва). Издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, том 2, с. 40-131.

16. Поддубная И. В. *Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология.* Москва, «Медицина», 2001, с. 336-375.

VERTEBROPLASTIA PERCUTANATĂ ÎN TUMORILE LITICE ALE COLOANEI VERTEBRALE

Tatiana Rusu – doctorand neurochirurg,
IMSP Institutul Neurologie şi Neurochirurgie
e-mail: tatianarussu@mail.ru, tel. 069392030

Rezumat

Managementul durerii la pacienţii oncologici necesită o abordare multidisciplinară. Scopul acestui studiu a fost de a examina un grup de pacienţi cu tumori ale coloanei vertebrale care au suferit o vertebroplastie. Vertebroplastia este o procedură sigură şi eficientă în ameliorarea durerii la nivelul coloanei vertebrale cauzată de tumoră, cu sau fără fracturi patologice, care nu răspunde la alte terapii, chiar şi în prezenţa unor contraindicaţii relative la procedură.

Cuvinte-cheie: vertebroplastie, tumori litice, ciment acrilic, coloana vertebrală

Summary. Percutaneous vertebroplasty in patients with spinal tumors

The pain management in oncologic patients requires a multidisciplinary approach. The purpose of this study was to examine a group of patients with cancer who underwent a vertebroplasty for a vertebral body. Vertebroplasty is safe and effective in the setting of severe back pain caused by cancer for vertebral body with or without fracture that is unresponsive to other therapies, even in the presence of relative contraindications to the procedures.

Key words: vertebroplasty, tumour lysis, acrylic cement, column spine

Резюме. Чрескожная вертебропластика у больных с опухолями позвоночника

Лечения боли у онкологических больных требует мульти дисциплинарного подхода. Цель данного исследования состояла в том, чтобы изучить группу пациентов с раком, перенесших вертебропластику позвоночника. Вертебропластика это безопасная и эффективная процедура в болевом синдроме вызванном опухолью тела позвонка с/или без патологического перелома, который не реагирует на другие виды терапии, даже при наличии относительных противопоказаний к процедурам.

Ключевые слова: вертебропластика, лизис опухоли, акриловый цемент, ось позвоночника

Introducere. Vertebroplastia (VTP): este o procedură minimal invazivă prin injectarea cimentului (PMMA) medical în corpul vertebral afectat. Cimentul acrilic (poli-metil acrilat- PMMA) pentru prima dată a fost folosit în 1960 pentru fixarea protezei de şold de către J.Charley. Începând din 1992 J.Chiras a perfecţionat tehnica şi a lărgit foarte mult sfera aplicabilităţii. Vertebroplastia a fost efectuată primar în Europa în 1984, dar ca metodă a fost publicată în 1987. În America de Nord metoda se întrebuinţează din 1993 şi publicată în 1997 (Kallmes et al., 2003) [13, 15]. În USA vertebroplastia este acceptată pentru fracturile osteoporotice, hemangioame, metastazele coloanei vertebrale, cu o tendinţă de creştere, numărul de proceduri s-a dublat 4,3-8,9 la 1000 pacienţi în ultimii 6 ani [25].

Material şi metode. Studiul a fost efectuat în incinta Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, Spitalul Clinic Republican, desfăşurarea acestuia fiind aprobată de Comitetul de Etică al USMF „Nicolae

Testemițanu". Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 43 pacienți cu tumori litice la nivelul coloanei vertebrale. Din ei 27 pacienți (62,79%) cu tumori benigne a corpurilor vertebrale, restul 16 pacienți (37,21%) cu tumori litice maligne primare sau secundare.

Caracteristica pacienților cu tumori litice benigne: format din 17 femei (62,97%) și 10 bărbați (37,04%) au beneficiat de vertebroplastie la 40 de vertebre cu biopsia procesului tumoral concomitentă (tabelul 1). Toți 43 pacienți (100%) au fost evaluați clinic și paraclinic, și imagistic prin CT, IRM, scintigrafie. Pacienții au fost evaluați pre- și post operator prin scalele de evaluare: Karnovski, SINS, Enneking, suplimentar pentru pacienții cu tumori maligne a fost evaluat scorul Tokuhashi și Tomita.

Tabelul 1

Vertebroplastia efectuată la pacienții cu tumori benigne după numărul de vertebre și sex

Pacienți cu tumori benigne	Nr. de pacienți	Nr. de vertebre
Femei	17	25
Bărbați	10	15

Caz clinic 1. Pacient D, 43 ani cu hemangiom agresiv L3 cu sindrom algic persistent. Istoric: lombalgii de aproximativ 3 ani. Investigat prin CT lombară (figura 1).

Investigat prin IRM lombară (figura 2).

A fost efectuată intervenția chirurgicală: vertebroplastia transpedicular per-cutanată fluoroscopică ghidată cu preluarea examenului histopatologic intra- operator cu confirmarea hemangiomului. Intervenția chirurgicală a fost efectuată în sala de operație, poziționarea pacientului ventrală pe masa de operație. Efectuat marcarea pudicului L3 bilateral fluoroscopică, prelucrarea triplă cu delimitarea câmpului operator. Sub protecția anesteziei locale Infiltrativ Sol Lidocain 1%, în timpul avansării prin pedicul și injectării PMMA pacientul a fost sedat intravenos cu sol Propofol și sol Fentanil. Abord transpedicular bilateral, preluarea materialului pentru examen histopatologic și citologic. Prepararea cimentului acrilic conform standardelor producătorului. Sub ghidare fluoroscopică continue injectarea PMMA. În tehnica injectării PMMA inițial se injectează 0,8 ml cu vizualizarea fluoroscopică a pătrunderii cimentului în corpul vertebral și diseminarea lui, în cazul pătrunderii cimentului în patul vascular acul de VTP sub ghidare fluoroscopică este schimbată direcția, este important prima injectare de ciment să nu fie vâscoasă, deoarece are riscul extravazării cimentului prin defect osos, sau extravazarea lui în spațiul intradiscal, și la fel să nu fie prea lichid cu extravazarea lui în patul vascular. La inițierea injectării cimentului acrilic autorul consideră bine venită administrarea i/v a sol. Dexametazon 8 mg, sol Euphyllini 5.0, sol. CaCl 4%. După prima injectare se face pauză de circa jumătate de minut în dependență de vâscozitatea cimentului care o contro-

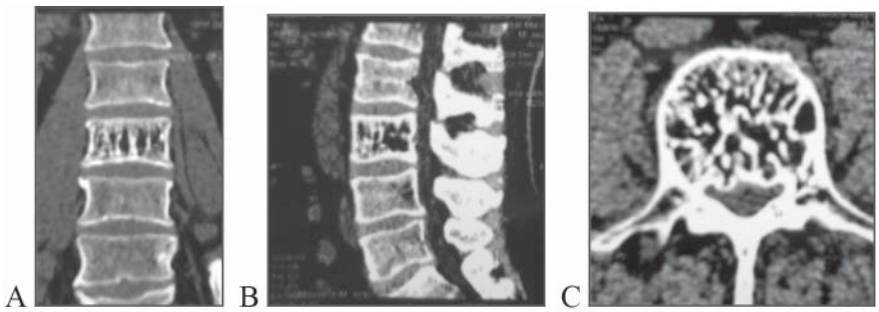


Fig. 1. *CT lombară A, B, C. A, B- secțiuni sagitale cu vizualizarea unui proces litic specific pentru hemangiom a corpului vertebral L3; C- secțiuni axiale Osteoliza totală a corpului vertebral L3. Aspect imagistic de hemangiom agresiv*

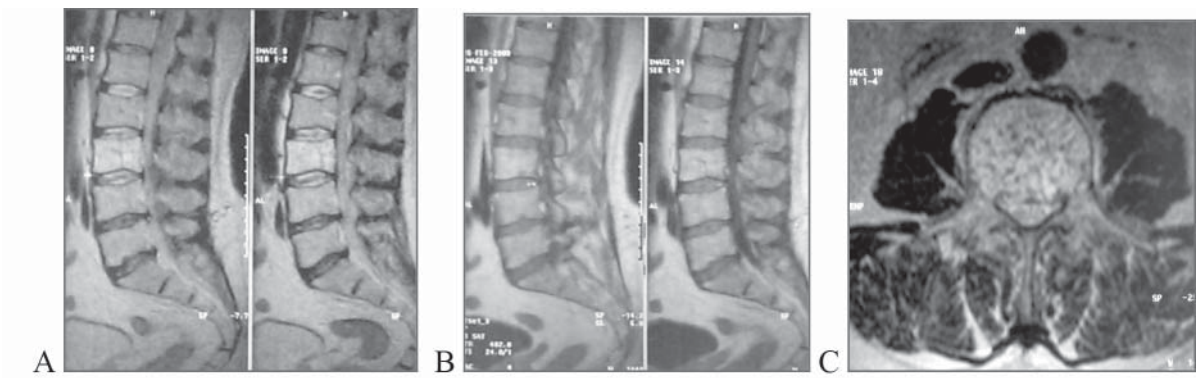


Fig. 2. *RMN lombară A, B, C. A- secțiuni sagitale T2w, B- secțiuni sagitale T1w; C- secțiuni axiale T1w a corpului vertebral L3: prezența procesului patologic al corpului vertebral L3 specific pentru un hemangiom*

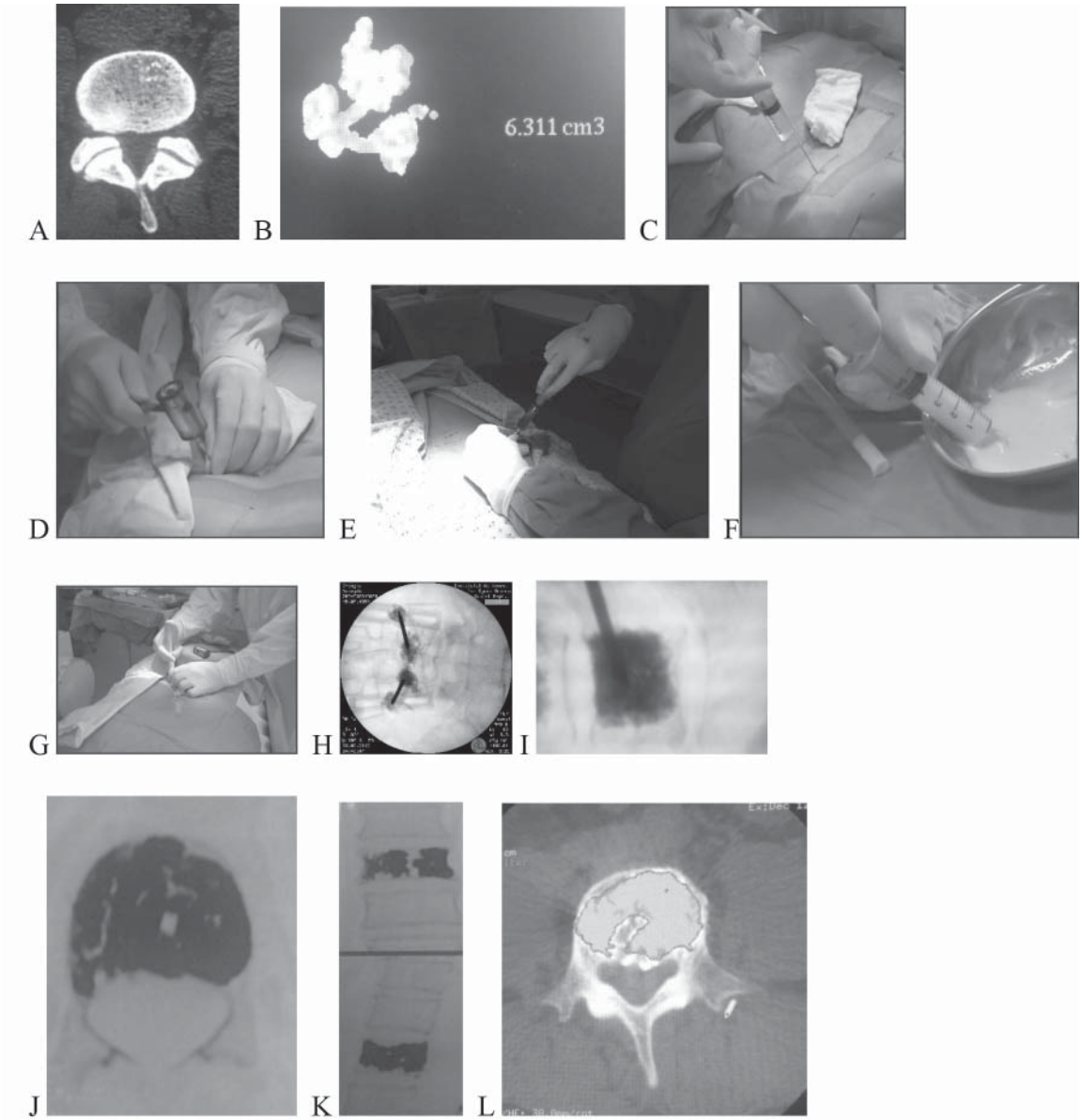


Fig. 3. *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L etapele pre- intra- și postoperatorii a VTP. A, B- calcularea volumului necesar de PMMA în timpul VTP în baza datelor CT cu 3D reconstrucție; C- poziționarea pacientului și anestezie. Infiltrativ locală cu sol. Lidocain 1%; D- avansarea prin pedicul; E- preluarea materialului pentru examinările histopatologice și citologice; F- prepararea cimentului acrilic; G- infectarea cimentului în 2 faze sub ghidare fluoroscopică; H, I- imagine fluoroscopică continue intra- operatorii; J, K- CT post operator; L- calcularea volumului de ciment acrilic din corpul vertebral în baza CT postoperatorii*

lăm din siringa suplimentară, ulterior se injectează doza de ciment acrilic calculată pre-operator la CT 3D (figura 3).

Pacienții cu tumori litice maligne 16 pacienți la fel au beneficiat de vertebroplastie la 25 de vertebre (tabelul 2).

Tabelul 2

VTP pacienților cu tumori maligne după numărul de vertebre și sex

A2	Nr. de pacienți	Nr. de vertebre
Femei	7	12
Bărbați	9	13

VTP la 16 pacienți la 25 de vertebre a fost efectuată cu scop paliativ, cu reducerea durerii, stabilizarea coloanei vertebrale, toți pacienții (100%) supuși VTP au fost evaluați pre operator la CT coloanei vertebrale cu calcularea indicilor: volumului de ciment acrilic necesar prin calcularea volumului 3D a procesului litic, la fel calcularea indicilor de osteodensitate cu concretizarea pudicului în caz de abord transpedicular unilateral. La fel toți 16 pacienți (100%) supuși VTP au fost examinați prin CT post operator cu confirmarea volumului de ciment acrilic injectat prin calcularea 3D a volumului, la fel indicele de osteodensitate postoperatorii.

Rezultate. Criteriile de bază ale aprecierii rezultatelor intervenţiilor chirurgicale au fost: eficienţa tratamentului chirurgical, analiza complicaţiilor postoperatorii, letalităţii. Dintre complicaţii la pacienţii supuşi VTP noi am divizat în: durere locală cu cedare la 24h, subfebrilitate, extravazarea cimentului acrilic fără simptomatică clinică şi cu simptomatică clinică (tabelul 3).

Tabelul 3

Complicaţiile postoperatorii a pacienţilor după VTP cu tumori benigne

Complicaţiile:	Femei	Bărbaţi
1. Durere locală cu cedare la 24h	10	9
2. subfebrilitate	5	3
3. extravazarea cimentului acrilic		
- fără simptomatică clinică	5	3
- cu simptomatică neurologică	1	

19 pacienţi (70,38%) cu dureri locale cu cedare la 24h dintre care 10 femei (52,64%) şi 9 bărbaţi (47,37%). Subfebrilitate la 8 pacienţi (29,63%) dintre care 5 femei (62,5%) şi 3 bărbaţi (37,5%). Extravazarea cimentului acrilic a fost observat în 9 cazuri (33,34%), dintre care 8 (88,89%) fără simptomatică clinică, 5 femei (62,5%) (un caz de extravazare anterioară, 2 cazuri paravertebral, şi 2 cazuri extravazare în canalul medular), 3 bărbaţi (37,5%) (2 cazuri paravertebral şi un caz în canalul spinal) (figura 4).

Un caz (11,11%) extravazarea cimentului a fost cu simptomatică neurologică exprimată prin durere radiculară la nivel toracic, cu cedare timp de 4 zile la tratament medicamentos, fără necesitatea intervenţiei chirurgicale largi de decompresie radiculară. Durata operaţiei în minute în mediu a fost 71± 8,7 min. Durata zi/pat în mediu a fost 5,44 ±0,32 zile.

Dintre complicaţii la pacienţii cu tumori maligne supuşi VTP noi am divizat în: durere locală cu cedare la 24h, subfebrilitate, extravazarea cimentului acrilic fără simptomatică clinică şi cu simptomatică clinică (tabelul 4).

Tabelul 4

Complicaţiile postoperatorii la pacienţii cu tumori maligne supuşi VTP

Complicaţiile:	Femei	Bărbaţi
4. Durere locală cu cedare la 24h	5	8
5. subfebrilitate	1	
6. extravazarea cimentului acrilic		
- fără simptomatică clinică	1	1
- cu simptomatică neurologică		

Extravazarea cimentului acrilic a fost observat în 2 cazuri (12,5%), cu număr egal între femei şi bărbaţi, 13 pacienţi (81,25%) cu dureri locale cu cedare la 24h dintre care 5 femei (38,47%) şi 8 bărbaţi (61,54%). Subfebrilitate la 1 pacienţi (6,25%). Durata operaţiei în minute a fost în mediu 62,8±6,5 minute.

Complicaţiile VTP pentru pacienţii cu tumori benigne şi pentru pacienţii cu tumori maligne au fost după aceleaşi criterii (tabelul 5).

Complicaţii: Tumori benigne: Femei/ Bărbaţi. Apariţia durerii locale cu cedare la 24h la femei este mai rară decât la bărbaţi (RR=0,74 $I\hat{I}_{95}$:0,4374-1,2544, z=1,117). Pentru a preveni această complicaţie trebuie să fie trataţi 5 pacienţi (NNT=5,1). La dezvoltarea subfebrilităţii şi complicaţiilor fără simptomatică neurologică nu au fost stabilite diferenţele semnificative statistice dintre femei şi bărbaţi (RR=1,11 $I\hat{I}_{95}$:0,3245-308051, z=0,168). Pentru a preveni această complicaţie trebuie să fie trataţi 36 pacienţi (NNT=36). Complicaţii cu simptomatică neurologică nu se deosebesc la femei şi bărbaţi (RR=2,1 $I\hat{I}_{95}$:0,0905-46,5754, z=0,451). Pentru a preveni această complicaţie trebuie să fie trataţi 25 pacienţi (NNT=24,5).

Complicaţii: tumori maligne: Femei/Bărbaţi. Pentru a preveni durere locală cu cedare la 24h trebuie să fie trataţi 4 pacienţi (NNT=3,7), dar diferenţele semnificative statistice dintre femei şi bărbaţi nu au

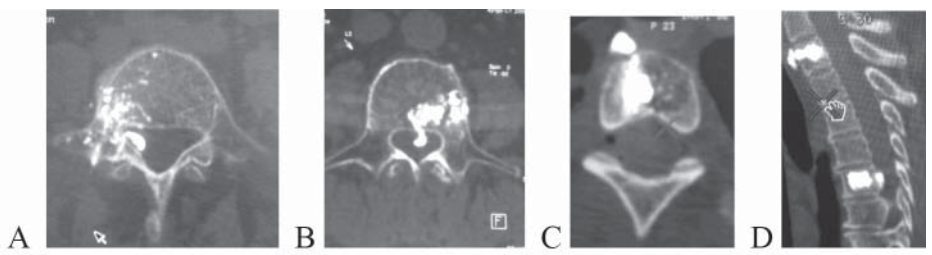


Fig. 4. *Imagini CT postoperatorie de complicaţii a VTP A, B, C, D. A- secţiune axială după vertebroplastie cu extravazarea cimentului în pedicului vertebral şi foraminal dreapta; B- extravazarea cimentului prin defectul osos în canalul spinal; C- imagine axială extravazarea cimentului prin defectul osos anterior subligamentar; D- secţiune sagitală de extravazare a cimentului în canalul spinal şi anterior subligamentar*

Tabelul 5

Complicaţiile după VTP

Complicaţiile:	Femei				Bărbaţi			
	benigne	maligne			benigne	maligne		
1. Durere locală cu cedare la 24h	10	5			9	8		
2. subfebrilitate	5	1			3			
3. extravazarea cimentului acrilic								
- fără simptomatică clinică	5				3	1		
- cu simptomatică neurologică	1	1						

fost stabilite (RR=0,40 $I\hat{I}_{95}$:0,2028-1,2003, z=1,557). Pentru a preveni subfebrilitate trebuie să fie trataţi 23 pacienţi (NNT=22,8), dar diferenţele semnificative statistice dintre femei şi bărbaţi nu au fost stabilite (RR=2,4 $I\hat{I}_{95}$:0,1047-55,0308, z=0,548).

Pentru a preveni complicaţii fără simptomatică neurologică trebuie să fie trataţi 71 de pacienţi (NNT=71,3), dar diferenţele semnificative statistice dintre femei şi bărbaţi nu au fost stabilite (RR=0,79 $I\hat{I}_{95}$:0,0537-11,601, z=0,172).

Post operator pacienţii au fost evaluaţi prin scala VAS, Karnovski, SINS. Conform scala VAS în mediu fiind 2,14±0,12, Karnovski în mediu 77,67±0,9, SINS în mediu 5,73±0,13.

Discuţii. Înainte de apariţia vertebroplastiei, opţiuni de tratament pentru pacienţii cu metastaze vertebrale, fracturile patologice dureroase a fost radioterapia sau intervenţiile chirurgicale largi. Opţiunile chirurgicale sunt limitate la pacienţii cu prognostic mai puţin de 3 luni. Radioterapia, administrarea opioidelor deseori rămân principalul tratament pentru pacienţii cu metastaze la nivelul coloanei vertebrale, dar ameliorarea durerii este adeseori întârziată.

Procedurile minimal invazive sunt de elecţie la pacienţii cu cancer care necesită eventual radio- sau chimioterapie, aceasta în mare măsură este legată de faptul că pacienţii după chirurgie largă necesită o perioada de reabilitare postoperatorie de circa 3-4 săptămâni.

Vertebroplastia ca prim-plan se efectuează cu scop de analgezie, stabilizarea coloanei vertebrale, cu accent major la calitatea vieţii pacienţilor cu supravieţuirea la viaţă limitată [Mpotsaris et al. 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 17]. Această procedură a câştigat popularitate ca un tratament adjuvant pre- radioterapie în tratamentul multimodal a metastazelor coloanei vertebrale ca procedură minimal invazivă, prin prevenirea colapsului vertebral şi progresarea simptomaticii neurologice ireversibile adesea [1, 5], posibilă şi la pacienţii subcompensaţi somatic, hemodinamici instabili, care oferă o ameliorare a durerii imediate pe termen lung şi contribuie la stabilizarea coloanei vertebrale [24]. Pacienţii după VTP nu necesită reabilitare (Harvey et Kallmes) [70, 81]. Rolul vertebroplastiei în metastazele coloanei continue să evolueze [5].

Concluzie. Deşi, multe studii demonstrează lupta medicinei pentru o calitate mai bună a pacienţilor cu tumori ale coloanei vertebrale, vertebroplastia în ultimul timp este tot mai des utilizată cu scop analgezic şi ameliorarea calităţii vieţii îndeosebi pacienţilor cu speranţă limitată la viaţă.

Bibliografie

1. A. G. Hadjipavlou, MD, M. N. Tzermiadianos, MD, P. G. Katonis, MD, and M. Szpalski, MD. *Review article. Percutaneous vertebroplasty and ballon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures and osteolytic tumours*. Vol 87-B, N 12, December 2005.
2. Ahmed Aoude, M.D., MEng and Louis-Philippe Amiot. *Comparison of the modified Tokuhashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis*. J. Surg Vol 57, 2014.
3. Ana Paula Narata, Olivier Brina, Denis Herbretau, Jean-Philippe Cottier, Pierre-Yves Dietrich, Hasan Yilmaz, Jean-Baptiste Martin, Vitor Mendes Pereira. *Percutaneous vertebroplasty for tumoral fractures. 15 years experience of a multidisciplinary support and review of the literature*. J Bras Neurocirurg 24 (4): 293 - 299, 2013.
4. Chew C., Craig L., Edwards R., Moss J., O'Dwyer P.J. *Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review.* Clin Radiol. 2011 Jan;66(1):63-72. doi: 10.1016/j.crad.2010.09.011. Epub 2010 Nov 16.
5. Cindy Chew, (2013). *The role of percutaneous vertebroplasty in spinal metastasis.* MSc(R) thesis, University of Glasgow.
6. Clemens Reisinger, Paul I., Mallinsons, Hong Chou, Peter L., Munk, Hugue A. *Interventional radiologic techniques in management of bone tumors. Bone cancer,* 2015; 519-536.
7. Gangi A., Sabharwal T. Irani F.G., Buy X., Morales J.P. *Quality assurance guidelines for percutaneous vertebroplasty.* Cardiovasc. Intervent. Radiolog. 2006;29:173-8.
8. Ganluigi orgera, Miltiadis Krokidis, Marco Mattedi, Gianluca Maria varano, Giacinto La verde, Vincenro david, Michele Rossi. *Percutaneous Vertebroplasty for Pain. Management in Patients with Multiple Myeloma:* Is Radiofrequency Ablation Necessary. Cardiovasc. Intervent. Tadiolog. 2013. Doi 10.1007/900270-013-0624-0.

9. Giovanni C. Anselmetti, Sean M. Tutton, Francis R. Facchini, Larry E. Miller, Jon E. Block. *Percutaneous vertebral augmentation for painful osteolitic vertebral metastasis: a case report.* In: Med Case Rep J. 2012; 5: 13–17. Published online 2012 Mar 20.

10. Harvey R.E., Kallmes D.E. *Discharge disposition fallowing vertebroplasty.* AJNR Neuroradiolog. 2011;32:1614-1616.

11. Hsiang-Hsuan Michael Yu., MD, ScM, Ya-Yu Tsai, PhD, ScM, and Sarah E. Hoffe, MD. *The management of pain in Metastatic Bone Disease.* J Neuroradiolog vol.19; 2012.

12. Jakobs T.F., trumm C., Reiser M., Hoffmann R.T. *Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis.* EUR Radiolog 2007;17 (8):2166-2175.

13. Mark S. Greenberg. *Handbook of Neurosurgery 7th edition* 2010; p.728-747.

14. Massimiliano Polastri, Alessandro Gasbarrini. *Vertebroplasty in patients with Tumour-Related Vertebral Fractures: is rehabilitation.* Asian Spine J. 2013 Sep; 7(3): 248–252. Published online 2013 Sep 4.

15. Mircea Radu Gorgan. *Neurochirurgie a-2-a ediție*, 2012: p. 35.

16. Mpotsaris A., Abddolvahabi R., Hoffleith B., Nickel J., Harati A., Loehr C., Gerdes C.H., Hennigs S., Weber W. *Percutaneous vertebroplasty in vertebral compression fractures of bening and malignant origin: a prospective study of 1188 patients with follow-up of 12 months.* Dtsch Arztebl Int 2011;108(19):331-338.

17. Mr. Farrokhi, H. Nouraei, A. Kiani. *The efficacy of percutaneouse vertebroplasty in pain relief in patients with pathological vertebral fractures due to metastatic spine tumors.* In: Red Crescent Med J. 2012 Sep; 14(9): 523–530. Published online 2012 Sep 30.

18. N. Rasulova, V. Lyubshin, F. Djalalov, K. H. Kim, L. Nazirova, N. Ormanov, and D. Arybzhanov. *Strategy for Bone Metastasis Treatment in patients with Impeding Cord Compression or Vertebral Fractures: A Pilot study;* J Nuclear Med. 2011.

19. Orgera G., Mettedi M., Krokidis M. *Percutaneous vertebroplasty for pain management in patients with multiple myeloma: shall we still ablate first?* ECR 2013, C-0409.

20. Sedat Dalbayrak, Mehmet Resid Önen, Mesut Yılmaz, Sait Naderi. *Clinical and radiographic results of ballon kyphoplasty for treatment of vertebral body metastasis and multiple myelomas;* Journal of Clinical Neuroscience 17 (2010) 219–224; 2010.

21. Tancioni F., Lorenzetti M.A., Navarria P., Pessina F., Draghi R., Pedrazzoli P. *Percutaneous vertebral augmentation in metastatic disease: state of the art* J. Support Oncol.2011;9(1):4-10.

22. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Toriyama S., Kawano H. *Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis.* Spine 1990; 15: 1110-3.

23. Tomita K., Kawahara N., Yosihida A., Murakami H., Akamaru T. *Surgical strategy for spinal metastasis.* Spine 2001;3:298-305.

24. Weill A., Chiras J., Simon J.M., Rosse M., Sola-Martinez T., Enkaoua E. *Spinal metastasis indications for and results of percutaneous injection of acrylic cement*. Radiology 1996; 199:241-247.

25. Weinstein J.N. *Balancing Science and Informed choise in Decisions about vertebropalsty.* NEJM 2009; 362(6):619.

MATERIAL DIDACTIC

EȘANTIONAREA ALEATORIE SIMPLĂ: SENSUL MATEMATIC AL FORMULEI DE CALCUL AL VOLUMULUI EȘANTIONULUI REPREZENTATIV

Leonid Margine – dr. în șt. med., conf. univ., Vladislav Badan – asist. univ.,
Dorin Spânu – student, Natalia Cujba – studentă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Introducere. Specialiștii în biostatistică se confruntă tot mai des când cercetătorii științifici întâlnesc dificultăți în calcularea corectă a volumului eșantionului reprezentativ ceea ce duce la comiterea unor erori în cercetări. Studii retrospective efectuate asupra studiilor publicate în revistele științifice demonstrează grave abateri de la normele statistice, în care majoritatea din greșelile comise se referă la eșantionarea incorectă. **Scopul lucrării.** Prezentarea legăturii dintre rezultatele ce urmează a fi obținute și formula de calcul a eșantionului, precum și legăturile ce există între formulele de calcul ale eșantionului reprezentativ cel mai des folosite. **Material și metode.** Studiu review. A fost cercetată literatura de specialitate și selectat material în funcție de relevanță față de cuvintele-cheie. **Rezultate**. Prin metode matematice au fost obținute formulele de calcul mai des folosite în practica biostatistică. **Concluzii:** Formulele de esantionare în biostatistica reprezintă o largă varietate în dependență de necesități.

Cuvinte-cheie: eșantionarea aleatorie simplă, eșantion reprezentativ, probabilitatea apariției evenimentului, eroarea maximă admisă

Summary. **Simple random sampling: the mathematical meaning of the representative sample size calculation formula**

Introduction. The experts in biostatistics are faced increasingly with the situation when scientific researchers have difficulty in correctly calculating the research sample size which, subsequently leads to errors in the process of studying and assessing statistical indicators leading to coming errors in their study. Retrospective studies conducted on studies published in scientific journals demonstrates serious violations of statistical rules, in which more than half of mistakes relate to incorrect sampling. **Objective of the study**. To provide a link between the results to be obtained and the sample calculation formula as well as the links that exist between the most commonly used representative sample formulas. **Material and methods.** Review study. Relevant scientific literature has been consulted and the material has been selected depending on its relevance to the key-words. **Results**. Using mathematical methods, the most used formulas to compute the representative sample size have been deduced. **Conclusions:** Sampling formulas in biostatistics are a large variety depending on the needs.

Key words: Simple random sampling, representative sample, the probability of the events, missing probability (counter-probability), the test of significance, MPE

Резюме. Простая случайная выборка: математический смысл расчета размера формулы репрезентативной выборки

Введение. Специалисты в области биостатистике сталкиваются все чаще с трудностями которые ученые испытывают в связи с расчетами которые ведут совершению ошибок в исследованиях. Ретроспективные исследования, проведенные на исследованиях, опубликованных в научных журналах показывают серьёзные отклонений от статистических норм, большинство ошибок связано с неправильной выборки. **Точка.** Презентация связь между получаемые результаты и формулы для расчета образца, а также связи, которые существуют между репрезентативной выборки формул наиболее часто используемых. **Материал и методы.** Исследование обзор. Он исследовал литературу и материал, выбранный на основе имеющих отношение к ключевым словам. **Результаты.** Они были получены с помощью математических формул, обычно используемых в практике Biostatistics. **Выводы:** формулы выборки в биостатистике представляют широкий спектр в зависимости от потребностей.

Ключевые слова: простая случайная выборка, репрезентативная выборка, вероятность события, ПДВ

Formulele uzuale ale biostatisticii

În ultimii ani, tot mai multe studii folosesc metoda randomizată de selecție. Studiile efectuate asupra veridicității acestei metode au arătat că deciziile incorecte referitor la ipoteza nulă, în mare măsură, sunt generate în cazul unui volum insuficient al eșantionului [9, 11].

În acest capitol vor fi detaliate formulele cele mai uzuale din biostatistică, referitor la calcularea volumului eșantionului reprezentativ, pentru eșantionarea aleatorie simplă.

Aceste formule pot fi aplicate în cazuri generale, există însă numeroase situații particulare când, în aplicarea acestora, se va ține cont de un șir de indicații speciale.

În manualul său, W. G. Cochran propune următoarea formulă [1]:

- $$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{\Delta^2}$$

Taro Yamane propuneo altă formulă, care nu ține cont de probabilitatea apariției evenimentului și de lipsa acestuia, ci numai de volumul totalității statistice (N) și de eroarea maxim admisă [8]:

- $$n = \frac{N}{1 + N \times \Delta^2}$$

Formula recomandată de P. Mureșan reprezintă o sinteză a ambelor formule, ținând cont atât de volumul totalității statistice, cât și de incidența și lipsa fenomenului [4]:

- $$n = \frac{t^2 \times p(1-p) \times N}{t^2 \times p(1-p) + \Delta^2 \times N},$$

(unde: n – volumul eșantionului reprezentativ;
t – testul de semnificație;
p – probabilitatea apariției evenimentului;
N – totalitatea statistică;
Δ– eroarea maxim admisă,
1 – p – contraprobabilitatea.)

Deducerea matematică a formulelor de calcul al eșantionului reprezentativ

În urma analizei statistice a unui eșantion, se obțin indicatori statistici de interes: media, devierea standard, eroarea standard ș.a. În cadrul unui studiu științifc, ideea eșantionării corecte prevede ca indicatorii sintetici (devierea standard, eroarea standard), care urmează a fi obtinuți, să aparțină unor limite prestabilite, care asigură reprezentativitatea. Criteriile de reprezentativitate sunt: valoarea minimă a testului de semnificație *t*, și eroarea maxim admisă Δ [5, 6].

Indicatorul de bază obținut este media eșantionului. În studiile cu caracter biologic, media reprezintă rezultatul interacțiunii factorului analizat cu subiecții studiului. Natura interacțiunii dintre factor și subiecți poate fi diferită. Dacă factorul are un impact real și asemănător asupra tuturor subiecților, media obținută va fi reprezentativă. Dacă factorul nu are efect asupra subiecților, sau dacă efectul observat variază în realitate considerabil de la un subiect la altul, variațiile pot depinde de un factor cu totul diferit. În acest caz media obținută poate să nu fie reprezentativă [5, 6].

Pentru a demonstra că media este reprezentativă, se calculează și se analizează devierea standard. Devierea standard (SD) reprezintă variația totală a unei caracteristici studiate, induse de cauze atât esențiale, cât și întâmplătoare, care permite evaluarea gradului de omogenitate al variabilelor din seria de variație.

$$SD = \pm\sqrt{\sigma^2} = \pm\sqrt{\frac{\sum d^2}{n}} = \pm\sqrt{\frac{\sum (Me - x_i)^2}{n}},$$

unde: Me– media eșantionului, x_i – variabilele seriei statistice analizate,
n – numărul de cazuri [8].

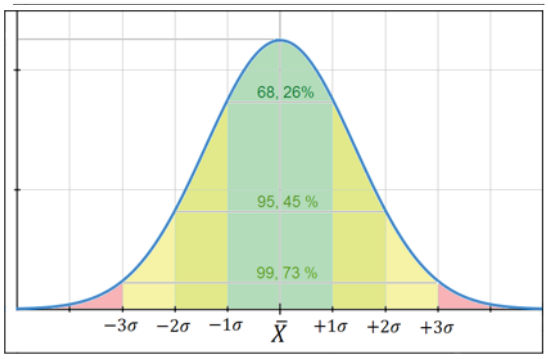


Figura 1. *Graficul distribuției normale a variabilelor într-o serie de variație*

Prin intermediul devierii standard, putem calcula eroarea standard a mediei (*Es*). Anume acest parametru statistic reprezintă acel indice pe lângă media statistică, care oferă validitate studiului efectuat, deoarece pe baza erorii standard a mediei putem calcula intervalul de încredere [5]. Eroarea standard arată cu cât poate greși cercetătorul calculând valoarea medie pe un eșantion, în comparație cu media totalității statistice generale, întrucât este puțin probabil ca media pe eșantion să fie egală cu media pe întreaga totalitate statistică. Această diferență nu poate fi calculată decât dacă s-ar putea calcula ambele medii, deaceea se setează o valoare-limită a acestei diferențe – eroarea maximă admisă. Deci, este mai rațional să se ia un interval care ar include media generală, decât să se ia o valoare exactă. Intervalul de încredere reprezintă acel interval în jurul mediei eșantionului, unde se presupune că s-ar afla media generală. Fiecărui interval de încredere îi este specific un anumit nivel de semnificație α, care constituie valorile considerate nereprezentative [9].

Intervalul de încredere este descris de formula:

[*Me*-Δ; *Me*+Δ]

unde: *Me*– media eşantionului,

Δ – eroarea limită admisă.

Eroarea limită admisă se calculează după următoarea formulă:

$$\Delta = Es \times t,$$

unde: *Es* – eroarea standard a mediei;

t – testul de semnificaţie [7].

Eroarea standard a mediei (*Es*) se calculează pe baza indicatorilor obţinuţi în urma analizei statistice al eşantionului, adică depinde de seria de variaţie obţinută în cadrul eşantionului şi deci, este o caracteristică a acestuia.

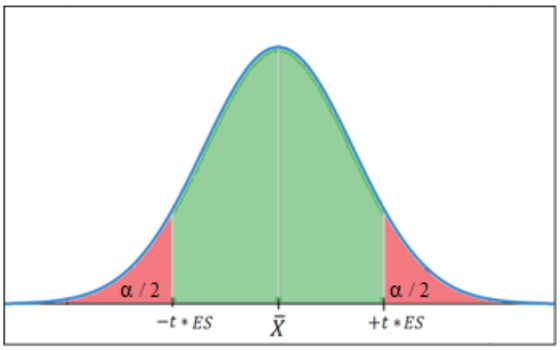


Figura 2. *Graficul dependenţei testului de semnificaţie t de nivelul de semnificaţie α*

Testul de semnificaţie (*t*) depinde de valoarea nivelului de semnificaţie α, iar legătura dintre acestea este exprimată de curba distribuţiei normale Gauss-Laplace. În general, fiecărui nivel de semnificaţie α îi corespunde o anumită valoare a coeficientului testului de semnificaţie *t*. În studiile ştiinţifice, valoarea maximă acceptată a lui α (adică numărul relativ al valorilor nereprezentative) este de 5%, ceea ce corespunde unui coeficient de *t* = 1,96, pentru un eşantion cu un număr mai mare decât 120 de unităţi statistice, ceea ce ilustrează figura de (*fig. 2*) [5, 6, 7, 9].

Eroarea maximă admisă (Δ), după cum îi sugerează numele, este o valoare arbitrară setată de către cercetător. În studiile acceptate de comunitatea ştiinţifică, Δ trebuie să nu depăşească 5%.

Deci, un eşantion reprezentativ ar fi acela care, la un nivel de semnificaţie α=0,05 (ceea ce ar corespunde unui nivel al testului de semnificaţie *t* = 1,96), va admite o eroare maximă admisă de Δ = 0,05. Dacă le-am atribui valori constante acestor 2 indicatori, care ar asigura reprezentativitatea, atunci am putea afla valoarea limită reprezentativă a erorii standard.

Deducerea formulei Cochran

După cum am menţionat anterior, $\Delta = t \times Es$. Calcularea erorii standard se face conform următoarelor formule:

Pentru variabile cantitative:

$$Es = \pm\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}},$$

unde: σ – devierea standard,

n – volumul eşationului.

Pentru variabile calitative

$$Es = \pm\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}},$$

unde: p – incidenta fenomenului;

n – volumul eşationului.

Substituind în formula de mai sus obţinem:

$$\Delta = t \times Es = t \times \pm\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}},$$

$$\Delta = t \times Es = t \times \left(\pm\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}\right).$$

Să presupunem că este cunoscută distribuiţia valorilor în populaţia statistică în funcţie de factorul studiat, adică sunt cunoscute valorile σ (pentru variabilele cantitative) şi a lui *p* (pentru variabilele calitative). Aşa cum am atribuit valori constante celorlalţi indicatori pentru a asigura reprezentativitatea, pe baza formulelor obţinute mai sus, la fel putem afla valoarea minimă a volumului eşantionului reprezentativ *n*. Pentru aceasta, efectuăm următoarele transformări:

Ridicând ambele părţi la pătrat, obţinem:

$$\Delta^2 = \left[t \times \left(\pm\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}\right)\right]^2 = t^2 \times \frac{\sigma^2}{n}$$

$$\Delta^2 = \left[t \times \left(\pm\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}\right)\right]^2 = t^2 \times \frac{p(1-p)}{n}$$

Extragem *n*:

$$n = \frac{t^2 \times \sigma^2}{\Delta^2}$$

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{\Delta^2}$$

Am obţinut formula Cochran.

Se poate constata că valoarea *n* conform formulei Cochran, nu depinde de volumul totalităţii statistice (*N*), ci numai de particularităţile acestei (valoarea *p* – probabilitatea apariţiei fenomenului). Astfel, această formulă este utilă în practică atunci, când volumul totalităţii statistice nu este cunoscut, iar pentru calcularea volumului eşantionului reprezentativ este necesar să se cunoască doar incidenţa fenomenului (cum se va demonstra mai jos, acest criteriu poate fi de asemenea exclus), nivelului admis de semnificaţie α (căruia îi corespunde un coeficient al testului de semnificaţie t specific) şi eroarea maxim admisă Δ [6, 7].

Deducerea formulei Mureşan

Formula recomandată de P. Muresan se bazează pe legea cifrelor mari (P. Cebîşev), conform căreia, pentru un număr suficient de cazuri examinate într-o totalitate parţială, rezultatul obţinut se apropie cu o exactitate suficientă de rezultatele care s-ar fi observat la examinarea totalităţii statistice [12].

Eroarea standard în formula Cochran este caracteristică eşantionului şi independentă de volumul totalităţii statistice din care acesta a fost extras. Pentru a obţine o eroare standard care ia în considerare şi volumul totalităţii statistice, se aplică factorul de corecţie pentru populaţii finite (FPC – finite population correction) [2].

$$FPC = \sqrt{\frac{N-n}{N-1}},$$

unde: N – volumul totalităţii statistice, n – volumul eşantionului.

Astfel, formula erorii standard ia forma [14]:

$$Es = \pm\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \times \sqrt{\frac{N-n}{N-1}}.$$

Prin transformări asemănătoare celor de mai sus, se calculează volumul eşantionului reprezentativ, considerându-se şi volumul totalităţii statistice:

$$\Delta = t \times Es = t \times \pm\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \times \sqrt{\frac{N-n}{N-1}}.$$

Ridicând la pătrat, obţinem:

$$\Delta^2 = t^2 \times \frac{p(1-p)}{n} \times \frac{N-n}{N-1}.$$

Prin următoarele transformări, ajungem la volumul eşantionului reprezentativ:

$$\Delta^2 n = t^2 \times p(1-p) \times \frac{N-n}{N-1} \Leftrightarrow \Delta^2 \times n \times (N-1) = t^2 \times p(1-p) \times (N-n) \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \Delta^2 \times n \times (N-1) = t^2 \times p(1-p) \times N - t^2 \times p(1-p) \times n \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow \Delta^2 \times n \times (N-1) + t^2 \times p(1-p) \times n = t^2 \times p(1-p) \times N \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow n \times [\Delta^2 \times (N-1) + t^2 \times p(1-p)] = t^2 \times p(1-p) \times N \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow n = \frac{t^2 \times p(1-p) \times N}{\Delta^2 \times (N-1) + t^2 \times p(1-p)}.$$

Având în vedere că N are de obicei valori suficient de mari, procedeul de scădere de la numitor poate fi neglijat, iar formula ia următoarea formă:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p) \times N}{\Delta^2 \times N + t^2 \times p(1-p)}.$$

Astfel, am obţinut formula Mureşan.

Putem observa că formula Taro Yamane reprezintă un caz particular al formulei recomandate de P. Mureşan, în care $t^2 \times p(1-p) = 1$, adică t = 1,96, p = 0,5 şi q = 0,5, de unde $1{,}96^2 \times 0{,}5 \times 0{,}5 \cong 1$.

$$n = \frac{N \times 1}{1 + N \times \Delta^2} = \frac{N}{1 + N \times \Delta^2}$$

Aplicarea formulelor Taro-Yamane şi Mureşan este posibilă doar în cazul cunoaşterii volumului totalităţii statistice. Astfel, se poate obţine un volum suficient, dar mai restrâns al eşantionului reprezentativ, eliminându-se necesitatea studierii unor cazuri suplimentare, ceea ce permite să se economisească timp şi resurse, lucruri atât de preţioase pentru clinicianul cercetător.

Concluzie:

- Formulele de bază folosite în biostatistică pentru calcularea volumului eşantionului reprezentativ pentru eşantionare aleatorie simplă rezultă una din alta şi, pot fi folosite prioritar în dependenţă de particularităţile obiectului de studiu.
- Când cunoaştem probabilitatea apariţiei evenimentului în totalitatea statistică, dar nu cunoaştem volumul ei, este rezonabil să folosim formula lui Cochran.
- Când cunoaştem volumul totalităţii statistice şi, acesta este mai mic de 100 000 unităţi, e rezonabil să folosim formula recomandată de P. Muresan. În cazul în care nu se cunoaşte probabilitatea apaiţiei evenimentului cercetat se foloseşte valoarea $p = 0.5$ şi $q = 0.5$.
- Este important ca cercetătorul să cunoască în prealabil datele bibliografice ale literaturii de specialitate privind probabilitatea apariţiei evenimentului studiat prin calcularea unei valori mai mici a volumului eşantionului reprezentativ, pentru a optimiza cheltuielile de timp şi resurse într-un studiu ştiinţific.

Bibliografie

1. Cochran W. G. *Sampling Techniques*, New York, John Wiley and Sons, 1963.
2. Isserlis L. *On the value of a mean as calculated from a sample*. Journal of the Royal Statistical Society (Blackwell Publishing) 81 (1), pp. 75–81.
3. Mureşan P. *Statistica medico-sanitară*. Bucureşti, 1959.
4. Muresan P. *Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate.* Bucureşti, 1989.
5. Sullivan L. M. *Essentials of Biostatistics in Public Health*, 2011.
6. Tintiuc D., Grosu Iu. *Sănătate publică şi management*. Chişinău, 2007.
7. Tintiuc D. *Biostatistica şi metodologia cercetării ştiinţifice*. Chişinău, 2011.
8. Yamane T. Statistics: *An Introductory Analysis*. New York, Harper and Row, 1967.
9. *Всемирная Организация Здравоохранения*, „Обучение медицинской статистики”, 1989.

Webografie

10. http://www.seap.usv.ro/~valentinh/capitol%203.pdf
11. http://www.marketingsondaje.ro/04determinare_volum.php
12. http://ro.wikipedia.org/wiki/Legea_numerelor_mari
13. http://www.amstat.org/about/statisticiansinhistory/index.cfm?fuseaction=biosinfo&BioID=21
14. http://courses.wcupa.edu/rbove/Berenson/10th%20ed%20CD-ROM%20topics/section7_3.pdf

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ОГРАНИЧЕНИЯ ВОЗМОЖНОСТЕЙ И ТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цыбырнэ Ион Василе – др. хаб. мед. наук, профессор,
Андреев Василе Николае – др. хаб. мед. наук, профессор,
Безу Генадие Григоре – др. мед. наук, доцент,
ПЗ Государственный Университет Медицины и Фармации «Николае Тестемицану»

Резюме

В обзоре литературы на современном научном уровне отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, классификации, клиники, осложнений, диагностики в том числе и дифференциальный. В работе также рассматриваются реабилитационные немедикаментозные и медикаментозные мероприятия с учетом этиологии, патогенеза заболевания, систолической, диастолической и тотальной сердечной недостаточности, первичная и вторичная профилактика в поликлинических условиях, вопросы временной короткий и продолжительной нетрудоспособности вплоть до установления степени ограничения, показаний к трудоустройству с изменениями условий труда при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность – этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика, реабилитация, нетрудоспособность, трудоустройство

Summary. Expert assessment of Determining Limited Potentialities and Working capacity degree in Cardiac Insufficiency

This is a survey of literature treating, on a contemporary scientific level the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification, clinical picture, complications and diagnosis, including the differential one. The work also examines the medicamentous and non-medicamentous rehabilitation measures taking into consideration the disease etiology and pathogenesis, the systolic, diastolic and total cardiac insufficiency, primary and secondary prophylaxis in the aut-patient settings but also the problems of temporary (short or prolonged) loss of work capacity until the establishment of the limited potentialities degree, indications for employment and modified working conditions for those with cardiac isufficiency.

Key words: cardiac isufficiency, etiology, pathogenesis, classification, clinical picture, diagnosis, rehabilitation, disability, employment

Rezumat. Evaluare expertă de determinare a gradului de posibilităţi şi capacitate de muncă limitate în insuficienţa cardiacă

Prezentăm o trecere în revistă a literaturii de specialitate care abordează, la nivel ştiinţific contemporan, problemele incidenţei, cauzelelor, patogenezei, clasificarii, tabloului clinic, complicaţiilor şi de diagnostic, inclusiv cel diferenţiat. Lucrarea de asemenea examinează măsurile medicamentoase şi nemedicamentoase de reabilitare ţinând cont de etiologia şi patogeneza bolii, insuficienţa cardiacă sistolică, diastolică şi totală, dar şi profilaxia primară şi secundară în condiţii de ambulator şi problemele de pierdere temporară (mai scurtă sau mai lungă) a capacităţii de muncă până la stabilirea gradului limitat de incapacitate, indicaţii pentru angajare în câmpul muncii cu condiţii modificate potrivite celor cu insuficienţă cardiacă.

Cuvinte-cheie: insuficienţă cardiacă, etiologie, patogeneză, clasificare, tablou clinic, diagnostic, reabilitare, invaliditate, angajare

---

Обзор литературы

Сердечная недостаточность

Сердечную недостаточность подразделяют на острую и хроническую.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов типичных для нарушенной систолической или диастолической функции сердца.

Причины и факторы, способствующие развитию ОСН многообразны: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), острый коронарный синдром, осложнения острого инфаркта миокарда левого и правого желудочков, гипертонический криз, остро возникшая аритмия, тяжелый острый миокардит, расслоение аорты, тампонада сердца, несердечные факторы - перегрузка объемом, инфекции - особенно пневмонии, тяжелый инсульт, почечная недостаточность, бронхиальная астма, обширные оперативные вме-

шательства, передозировка лекарств, злоупотребление алкоголем и др. Выделяют впервые возникшую ОСН у больных без нарушения функции сердца в анамнезе и острую декомпенсацию ХСН.

Клинические варианты ОСН

1. Острая, впервые возникшая декомпенсация ХСН.
2. Острая декомпенсация ХСН.
3. Гипертензивная (гипертонический криз).
4. С отеком легких.
5. Кардиогенный шок с низким сердечным выбросом.
6. ОСН с высоким сердечным выбросом.
7. Острая правожелудочковая недостаточность с низким сердечным выбросом.

По тяжести поражения миокарда выделяют четыре стадии: первая стадия без признаков сердечной недостаточности (СН); вторая – влажные хрипы в нижних отделах легких; третья – отек легких, влажные хрипы более чем в нижних отделах легких; четвертая – кардиогенный шок с низким артериальным давлением, олигурией, потливостью.

Клинические синдромы ОСН

1. С низким сердечным выбросом.
2. Левожелудочковая (ЛЖ) недостаточность с симптомами застоя.
3. Правожелудочковая (ПЖ) недостаточность с симптомами застоя.

Патогенез

Возникновение ОСН связано с острым нарушением функции миокарда левого желудочка, его неспособности поддерживать сердечный выброс (СВ) достаточный для обеспечивания потребностей периферической циркуляции. Механические, гемодинамические и нейрогормональные нарушения при ОСН развиваются быстро.

Диагностика

Диагноз основывается на симптомах и методах обследования: физические исследования – определение качества сердечных тонов, наличие шумов; инструментальные – ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭХОКГ, определяющая систолическую и диастолическую дисфункцию левого желудочка, СВ, недостаточность ЛЖ или ПЖ; лабораторные – общие анализы крови, мочи, глюкозы, мочевины, креатинина, трансаминаз, сердечных тропонинов в крови, артериальных газов крови и др., дополнительные – компьютерная томография грудной клетки, сцинтиграфия, магнитно-резонанская томография и др.

Реабилитационные мероприятия

Целью лечения является быстрая стабилизация гемодинамики и уменьшение симптомов. Наилучшие результаты лечения могут быть достигнуты в палате, отделении неотложной помощи с квалифицированным персоналом, с мониторированием состояния больного. Важно поддерживать оксигенотерапией насыщаемость кислородом артериальной крови в пределах 95-98%, при необходимости применять и дыхательную поддержку с эндотрахеальной интубацией, инвазивной вентиляцией легких (ИВЛ).

Из медикаментозных средств применяют: морфин в небольших дозах; вазодилятаторы – нитроглицерин, нитропруссид, незирутид, которые уменьшают венозный застой в легких без повышения потребности миокарда в кислороде; диуретики при симптомах задержки жидкости – фурасемид или торасемид (при рефрактерности диуретиков, добавляют допамин или добутамин); инотропные средства – допамин, добутамин, особенно при систолической дисфункции левого желудочка, милринон, левосимендан, который показан при низком сердечном выбросе систолической дисфункции ЛЖ; вазопрессорные средства – адреналин, норадреналин при артериальной гипотонии; сердечные гликозиды, антикоагулянты – низкомолекулярный гепарин; хирургическая коррекция нуждающимся; механическая поддержка кровообращения. Большинство лекарственных средств вводят через катетеризацию центральной вены, а забор крови для лабораторных исследований производят через катетеризацию артерии. Ближайший и отдаленный прогноз при ОСН неблагоприятный (В.С.Моисеев и соавт., 2008).

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром обусловленный неспособностью сердца доставлять органам и тканям необходимое для их функционирования количество крови как в покое, так и при повышенных потребностей. В основе синдрома лежит нарушение насосной функции сердца приведшей к снижению толерантности к физической нагрузке (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

ХСН – состояние при котором нагрузки падающие на сердце превышают его способность совершать адекватную работу (Ф.С.Меерсон, 1965).

ХСН – патофизиологический синдром при котором в результате того или иного заболевания сердечно сосудистой системы происходит снижение насосной функции сердца, что приводит к дисбалансу гемодинамической потребности организма и возможностями сердца (формулировка Европейских рекомендаций). ХСН является одной из основных причин стойкой утраты трудоспособности, инвалидности и смертности больных с

органическими заболеваниями (Ю.Д.Арбатская и соавт. (1981).

Большой вклад в изучение проблемы ХСН внесли ученые С.П.Боткин, Г.Ф.Ланг, А.Л.Мясников, Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко и др.

Проблема начальной (застойной) стадии ХСН как в плане диагностики так и лечении, особенно у пожилых людей, еще далека от разрешения. Между тем, раннее распознавание и своевременно начатое лечение предотвращает эволюцию в сторону явной клинически выраженной декомпенсации и продливает активную трудовую жизнь больных.

Распространенность

ХСН ежегодно заболевают 300 чел. на 100000 жителей. У лиц старше 75 лет она (ХСН) встречается в 10% случаев (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005). В России в 2002 г насчитывалось 8,1 млн. больных ХСН, из которых 3,4 млн. имели терминальный III-IV ФК заболевания (В.Ю.Мареев и соавт., 2008).

Этиология, патогенез

Наиболее частыми причинами ХСН являются: 1) влияющие непосредственно на миокард – воспалительные инфекции, вирусы, токсические вещества и др.; 2) нарушающие кровоснабжение миокарда – ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, кардиосклероз), анемии, авитаминозы, эндокринные, обмены веществ, соединительной ткани заболевания; 3) вызывающие переутомления сердечной мышцы во время систолы вследствии сопротивления при стенозе устья аорты, митрального, легочного ствола отверстия, артериальной и легочной гипертензий, во время диастолы при недостаточности клапанов сердца, наличия внутрисердечных шунтов и т.д.; 4) кардиомиопатии (дилятационная, гипертрофическая, рестриктивная), амилоидоз сердца; 5) нейрогуморальные, вызывающие как функциональные (миокардиостроф ия), так и огранические (миокардиосклероз) нарушения сердца, других органов и тканей; 6) комбинированные перегрузки при сочетании клапанных пороков сердца и т.д.

В механизме развития недостаточности сократительной способности миокарда определенную роль играют нарушения обменных процессов в сердечной мышце. При недостаточности кровообращения в мышечной ткани сердца увеличивается содержание натрия, хлоридов, воды и уменьшается содержание внутриклеточного калия, магния, кальция, нарушается ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В.Н.Смирнов и соавт. (1975) в эксперименте показали, что в патогенезе сердечной недостаточности главным, ведущим моментом является нарушение энергообразования, приводящее к снижению сократимости сердца на начальной (застойной) стадии заболевания.

В дальнейшем в патофизиологическом метаболизме сердца играют роль также нейрогуморальные факторы: активизируется ренин – ангиотензиновая система-увеличиваются ренин, ангиотензин I, II в крови. Ангиотензин II повышает тонус артерий, повышается общепериферическое сопротивление сосудов, увеличивается постнагрузка, изменяется структура сердечных волокон, снижается сердечный выброс крови. Таким образом, начальные изменения в миокарде многообразны и они влияют друг на друга. В патогенезе СН играют роль и регионарные расстройства – гипокинезия, акинезия стенки левого желудочка, особенно при диффузном кардиосклерозе. У части больных, вследствии быстро прогрессирующих вышеотмеченных процессов, прогрессирует и СН – нарастает гипертрофия сердца, увеличивается объем камер сердца, активизируется образование коллагеновой ткани, возникают глубокие нарушения обменных и структурных процессов в других органах и тканях.

Классификация

Различают: систолическую с нормальной и пониженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), диастолическую и смешанную ХСН; по клиническим вариантам – преимущественно левожелудочковую, правожелудочковую и тотальную; по стадиям и периодам болезни – первая стадия (начальная) период А – ранний, доклинический, без жалоб, с незначительным повышением конечного диастолического давления в левом желудочке и малом круге кровообращения при физической нагрузке, период Б – с жалобами на одышку, тахикардию, утомляемость, повышение давления в малом круге кровообращения при физической нагрузке и более медленного восстановления до нормы; вторая – период А – с жалобами на одышку, тахикардию при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, кровохарканье, одышка в покое, умеренный застой в легких, пастозность голеней, умеренная гепатомегалия, физический покой улучшает состояние больного, период Б – выраженные гемодинамические расстройства в малом и большом круге кровообращения, отеки ног, гепатомегалия, гидроторакс, под влиянием терапии состояние больных несколько улучшается; третья - период А – кардиомегалия, малый сердечный выброс, асцит, анасарка, застойный фиброз печени, лечение уменьшает застойные явления, период Б – тяжелые расстройства гемодинамики, необратимые структурные и

функциональные изменений внутренних органов, развитие кахексии, лечение не эффективно.

Классификация по nyha

В мировой клинической практике широко известна классификация ХСН предложенная Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA), в которой выделены четыре функциональных класса (ФК) в основе которых находятся гемодинамические и клинические признаки ХНК, определяемые в покое и при физической нагрузке. Понятие ФК динамичное, поскольку под влиянием лечения больной может улучшить свой ФК. Принципиально I ФК соответствует I стадии, II ФК – II А стадии, III ФК - II Б стадии, IV ФК – периодам А, Б III стадии классификации Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко.

Американской Ассоциацией сердца и Американской коллегией кардиологов (ACC/AHA, 2005) выделены четыре стадии СН: стадия А (нет дисфункции сердца); стадия В – бессимптомная дисфункция левого желудочка; стадия С – клинически выраженная ХСН, стадия Д - финальная ХСН.

Стадия Б Американской классификации соответствует I стадии ХСН по классификации ОССН 2002, стадия С – II стадии классификации ОССН 2002, стадия Д – III стадии болезни по классификациях ОССН 2002.

Классификация ХСН, предложенная ОССН в 2002, утверждена съездом кардиологов России в 2003 г. Она предусматривает объединение существующей классификации ХСН Н.Д.Стражеско, В.Х. Василенко и ФК NYHA.

Клиническая картина

Больные ХСН жалуется на хронический сухой кашель, одышку по ночам, сердцебиение (>100 уд/мин), понижение аппетита, боли в правом подреберье, общую слабость, снижение работоспособности, вынужденное положение, застойные хрипы в легких вследствии повышения венозного давления в легких, набухание шейных вен, увеличение размеров сердца, (кардиомегалия), аритмии, уменьшение фракции выброса левого желудочка (< 45%), скрытые и явные отеки, увеличение печени, отеки конечностей, асцит, гидроторакс, водно-электролитные нарушения, азотемия, гипонатриемия, ацидоз или алкалоз. При прогрессировании СН развиваются нарушения ритма и проводимости сердца, артериальная гипертензия, анемия, интеркурентные инфекции, инфаркт миокарда.

Осложнения: тромбозы, эмболии, расстройства ритма и проводимости сердца, застойный фиброз печени, печеночная недостаточность, застойные почки и др.

Прогноз. Длительность жизни после появления первых признаков СН у 50% больных не превышает 5 лет. При СН III стадии (IV ФК по NYHA) 50% больных умирает в течение одного года. Причиной смерти являются: внезапные аритмии, кахексия, нарушения функции печени и почек, пневмонии, тромбоэмболические осложнения и др. (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

Диагноз, дифференциальный диагноз

Для диагноза ХСН характерны жалобы, симптомы, данные физикального, лабораторного и инструментального обследования:

лабораторные – общие анализы крови, мочи, содержание натрия, калия, магния, кальция, хлора, глюкозы, креатинина, печеночных ферментов в крови, ренина, альдостерона, норадреналина, дофамина, ангиотензина II в плазме крови; инструментальные – ЭКГ (признаки гипертрофии левого желудочка, отклонения электрической оси сердца влево, аритмии, признаки перегрузки левого предсердия, суточное мониторирование и др.), стресс – ЭКОКГ – различают систолическую – расширение полости левого желудочка с нормальной или снижения фракцией выброса левого желудочка до 45-50% (незначительная), 35-40% (умеренная), 25-30% (значительная), < 25% (резко выраженная), диастолическую – с нормальной или сниженной фракцией выброса, с утолщенным миокардом, небольшой полостью левого желудочка. Диастолическая СН составляет около 20% от всех случаев СН и встречается главным образом при ИБС, кардиомиопатии, амилоидозе сердца, слипчивом перикардите.

Проводят также рентгенологические, радионуклеидные (вентрикулография) исследования, магнитно-резонансную томографию, нагрузочные тесты и др.

Дифференциальную диагностику проводят с перикардитом, панцирным сердцем, хроническими гепатитами в стадии цирроза печени и т.д.

Реабилитационные мероприятия

Целью лечения ХСН является предотвращение развития симптомов характерных для I стадии, устранение или уменьшение симптомов ХСН, замедление прогрессирования, улучшение качества жизни больного, прогноза.

Немедикаментозное лечение

1. Диета с ограничением поваренной соли, жидкости с достаточным количеством белков, витаминов.

2. Режим физической активности (физическая активность противопоказана при активном миокардите, стенозе клапанных отверстий, врожденных пороках, нарушениях ритма высоких градаций, приступах стенокардии и т.д.).

3. Психологическая реабилитация.
4. Социальное обслуживание на дому.

Медикаментозное лечение

Лечение проводится с учетом этиологии и патогенеза самого заболевания приведшего к развитию СН (ревматизм, инфаркт миокарда, коллагенозы, хронический бронхит с легочным сердцем, кардиосклероз и др. заболевания). Лечение больных ХСН происходит в два периода – этапа. В первый период цель лечения состоит в течение более или менее короткого времени полной терапевтической дозой устранить или уменьшить симптомы ХСН. Во второй период лечения поддерживающей профилактической дозой лекарств закрепить и замедлить прогрессирование болезни, улучшить качество жизни, прогноз.

Для усиления сократительной способности миокарда применяют сердечные гликозиды – препараты наперстянки: дигитоксин, дигоксин, кордигит, лантозид и др.; препараты горицвета – адонизид, кардиовален; ландыша – корглюкон и многие другие.

В первом периоде темп дигитализации может быть быстрым (в течение суток), средним (3-4 дня) и медленным (более 5 дней). При тяжелой ХСН больше необходим быстрый темп дигитализации. Однако при таком темпе большая вероятность токсических осложнений. Посему при таком, да и при среднем темпе должен быть клинический и ЭКГ контроль в палате антенсивной терапии при круглосуточном наблюдении с подключением к ЭКГ- монитору. Для снижения активности ренин-ангиотензиновой системы применяют ингибиторы АПФ (эналаприл, лотрель и др.). А.И.Мартынов и соавт. (2001) считают, что добавление к базисной терапии блокаторов подавляющих активность ангиотензина II (лозартан, валзартан и др.) имеет более перспективной потенциал чем при применении ингибиторов АПФ.

Более того, при сочетании блокатора ангиотензивных рецепторов и ингибитора АПФ (лозартан плюс эналаприл) они отмечали более выраженной эффект чем при применении одного лозартана.

В базисной терапии ХСН применяют калийсберегающие диуретики, вазодилятаторы (нитраты), антиоксиданты, анаболические средства, антиагреганты, антикоагулянты, инотропные средства.

В комплексном лечении ХСН назначают метаболическое препараты – кокарбоксилазу, инозин, инсулин, глюкозу, витамины B_6, B_{12}, С и др., которые улучшают обменные процессы в сердечной мышце и способствуют восстановлению сократительной способности миокарда.

При сочетании ХСН с аритмиями (мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия и др.) лечение лучше начинать с внутривенного введения целанида и приема кордарона.

При систолической СН назначают: сердечные гликозиды, диуретики, антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, ингибиторы АПФ и др.; при диастолической СН – диуретики, нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ; при одновременно существующей систолической и диастолической СН – гликозиды и др.

При выраженной правожелудочковой СН с отечным синдромом при применении гликозидов следует учитывать их замедленную всасываемость и отдаленность терапевтического эффекта.

При длительном приеме каптоприла возникают побочные явления – кожные сыпи, увеличение мочевины в крови и др. Посему Н.А.Мазур (1996) для длительного применения рекомендует к базисной терапии добавлять апрессин с нитросорбидом. Несмотря на базисное лечение у части больных с выраженной СН, чаще правожелудочковой, возникает рефрактерность к сердечным гликозидам. Эффективным способом преодоления рефрактерности является добавление к лечению малых доз β-адреноблокаторов и добутамина на 1-4 дня. (Н.А.Мазур, 1996).

При неэффективности устранения рефрактерности медикаментозными средствами приходится причину СН устранять хирургической коррекцией основного заболевания или путем трансплантации сердца.

После получения оптимального терапевтического эффекта задачей второго периода лечения закрепление достигнутого уровня и предупреждение обострений СН. Для этого применяются как немедикаментозные мероприятия (контроль за массой тела, ограничение физических нагрузок, потребления соли до 2 гр. в сутки, жидкости и т.д.), так и медикаментозных лекарств. Из медикаментозных препаратов на первом месте длительное лечение гликозидами, которые оказывают не только инотропное действие, но и уменьшают активность симпато-адреналовой системы, ренина в плазме, потребность в кислороде.

Для поддержания эффективной концентрации препарата в крови необходимо для каждого больного рассчитать индивидуальную среднюю дозу по коэффициенту элиминации и средней полной дозы гликозида. Ф.И.Комаров, Л.И.Ольбинская (1978), для профилактики дальнейшей декомпенсации, длительно назначали поддерживающую дозу дигоксина в дозе 0,25-0,125 мг (1/2 таблетки

– 1 таблетку в сутки) больным в начальной стадии СН.

Учитывая кумулятивные действия препаратов наперстянки, следует в лечении делать перерывы сроком от 3 до 7 дней. В этот период без всякого перерыва можно лечить препаратами горицвета. Проблемой является лечить начальную стадию СН только отдыхом, не допуская физических нагрузок, или проводить профилактическое лечение малыми дозами сердечных глюкозидов не изменяя привычного труда больных. Большинство авторов считает, что преимущество принадлежит фармакотерапии при строго дифференцированном и индивидуальном подходе. В поликлинических условиях больные находятся под наблюдением семейного, участкового врача, который периодически проводит осмотр, корректирует лечение и социальное обслуживание.

Первичная профилактика

Первичная профилактика СН будет заключаться: в устранении или смягчении причин и факторов вызывающих острые и хронические заболевания сердца и сосудов, других органов и систем; в соблюдении правильного образа жизни – чередование труда и отдыха, избежание физического напряжения, умственного переутомления, достаточного сна, запрещение употребления никотина, злоупотребления алкоголем и т.д.;

предупреждение, своевременное и полное лечение ревматизма, бронхолегочных заболеваний, артериальных гипертензий разного генеза и т.д.; предупреждение и полное лечение невроза сердца, атеросклероза коронарных сосудов, ИБС – стенокардии, инфаркта миокарда, кардиосклероза и др.; предупреждение, своевременное и полное лечение заболеваний обмена веществ, нервной и эндокринной систем, анемии, авитаминозов, хронических очагов инфекции, различных интоксикаций и т.д.

Медико-социальная экспертиза

Временная утрата трудоспособности (ВУТ) больных ХСН с I стадией составляет 14-21 день, II – 28 – 42 дня, III – 90-120 дней.

Инвалидность III группы устанавливают больным ХСН I или II А стадии (II ФК NYHA), II – СН II Б стадии (III ФК NYHA), I - СН III стадии (IV ФК NYHA). Инвалиды I группы зависят от систематической помощи других лиц, передвигаются в пределах жилища, нуждаются в постоянном посторонием уходе.

Реабилитация инвалидов – диспансерное наблюдение, подготовка к возобновлению трудовой деятельности в доступных видах и условиях призводства, рациональное трудоустройство, приобретение непротивопоказанной профессии и т.д. (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

Определение ограничения возможностей и трудоспособности

Критерии степени ограничения возможностей и трудоспособности

Для легкой степени характерны следующие признаки: СН стадия В, I ФК NYHA, невыраженные симптомы СН, реагируют на лечение, ЭКГ без изменений или начальные признаки гипертрофии левого желудочка, ЭХОКГ – систолическая функция левого желудочка нормальная (фракция выброса $\geq 50\%$), нарушений адаптации к повседневной и профессиональной жизни не определяется, обычная физическая нагрузка не вызывает одышки, усталости, сердцебиения, 5-35% функциональными и структурными нарушениями, 95-65% сохраненной трудоспособности.

Для средней степени характерны следующие признаки: СН стадия С, ФК II NYHA, умеренно выраженные типичные симптомы ассоциированные с систолической или диастолической СН, ЭКГ – признаки ишемии миокарда, гипертрофия левого желудочка, нарушение ритма и проводимости, постинфарктные рубцы, сердечно-легочная радиография – признаки застоя в легких, кардиоторакальный индекс больше 0,5, легкая систолическая дисфункция (фракция выброса = 40-45%), умеренное ограничение физической активности, появление симптомов СН при обычных нагрузках, с 40-55% функциональными и структурными нарушениями, 60-45% сохраненной трудоспособности.

Для выраженной степени характерны следующие признаки: СН стадия С, ФК III NYHA, выраженные типичные симптомы ассоциированные с систолической или диастолической сердечной дисфункцией, ЭКГ – признаки ишемии миокарда, гипертрофия левого желудочка, признаки тромбоэмболии легких, перикардита, постинфарктные рубцы, нарушения ритма и проводимости, сердечно-легочная радиография – кардиоторакальный индекс больше 0,5, плевральный выпот (транссудат), умеренная систолическая дисфункция (фракция выброса = 30-44%), в анамнезе повторные госпитализации по причине сердечной недостаточности ($\geq$ 1 госпитализации за последние 6 мес.), выраженные нарушения адаптации в профессиональной активности и т.д., с 60-75% функциональными и структурными нарушениями, 40-25% сохраненной трудоспособности.

Для тяжелой степени характерны следующие признаки: СН стадия С, ФК IV NYHA, выраженные типичные симптомы ассоциированные

с систолической и диастолической сердечной дисфункцией, ЭКГ – признаки ишемии миокарда, выраженная гипертрофия левого желудочка, тяжелые нарушения ритма и проводимости, постинфарктные рубцы, признаки тромбоэмболии легких или перикардита, сердечно-легочная радиография-кардио-торакальной индекс больше 0,5, плевральный выпот (транссудат) и острый отек легких, с 80-100% функциональными и структурными нарушениями, 20-0% сохраненной трудоспособности.

Для абсолютно тяжелой степени характерны следующие признаки: СН стадия Д ФК IV NYHA, частые приступы сердечной астмы, кровохарканье, выраженная систолическая дисфункция (фракция выброса меньше 30%), в анамнезе повторные госпитализации по причине сердечной недостаточности (≥ 1 госпитализации за последние 6 мес.), неспособность к проведению любой физической активности без появления дискомфорта – симптомы сердечной недостаточности в покое и их усиление после любой физнагрузки, больные нуждаются в частичной или полной помощи со стороны других лиц, с 80-100% функциональными и структурными нарушениями, 20-0% сохраненной трудоспособности.

Литература

1. Арбатская Ю.Д. и соавт. *Руководство по врачебно-трудовой экспертизе* (I), 1981; М.М.

2. Коробов М.В., Помников В.Г. *Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации.* Санкт-Петербург, 2005, издательство Гипократ.

3. Комаров Ф.И., Ольбинская Л.И. *Начальные стадии сердечной недостаточности.* М.М, 1978; 286.

4. Мартынов А.И. и соавт. *Взаимосвязь коррекции нарушения сна и эффективность антигипертензионной монотерапии пожилых больных с возможностью применения ивадала.* Тер.архив, 2001; 3, 84-87.

5. Мареев В.Ю. и соавт. *Хроническая сердечная недостаточность.* Кардиология. Национальное руководство. Москва, 2008; 1013-1039, издательство „ГЭОТАР - МЕДИА".

6. Мазур Н.А. *Систолическая форма хронической застойной сердечной недостаточности и ее лечение.* Тер. архив, 1996, 8, 5-6.

7. Моисеев В.С. и соавт. *Острая сердечная недостаточность.* Кардиология. Национальное руководство, Москва, 2008; 986 – 4012, издательство „ГЭОТАР - МЕДИА".

8. Меерсон Ф.З. *Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца.* М.М., 1965, 225.

9. *Постановление правительства Республики Молдова об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями.* N.1,2,3,4, N. 65 от 23 января 2013 Monitorul Oficial от 25 января 2013; N. 18- 21.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ДРУГИМИ БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ *PAL* В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Яворский К.М.[1], Болотникова В.А.[1], Московчук А.Ф.[1], Тудор Е.М.[1], Чобану А.Б.[1], Брумару А.Г.[1], Ионица Н.И.[2]

ОМСУ Институт фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк»[1],

ПМСУ Районная больница Ниспорены, Республика Молдова[2]

Резюме

По современным оценкам, достаточно высокий эпидемиологический и социальнозначимый потенциал туберкулеза (ТБ) и болезней органов дыхания (БОД) составляет проблему, не теряющую своей актуальности и в XXI веке. В связи с чем ВОЗ был рекомендован новый практический подход (стратегия PAL) к оказанию фтизиопульмонологической помощи населению. ***Цель:*** Изучить эпидемиологическую ситуацию по ТБ и БОД в Республике Молдова в 2012–2014 гг. ***Материал и методы:*** Сравнительный анализ статистических показателей из государственных отчетных форм. ***Результаты****:* К 2015 г. бремя ТБ и БОД в стране остается высоким и вызывает серьезную озабоченность, несмотря на прогресс в выполнении глобальных задач. Установлено, что выявленные существенные различия в напряженности территориальной эпидемиологической ситуации по туберкулезу определялись совокупностью медико-организационных, демографических и социально-экономических факторов. ***Заключение****:* Внедрение и реализация стратегии PAL в Республике Молдова позволят добиться ускорения текущих темпов снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и болезней легких.

Ключевые слова: туберкулез, болезни легких, заболеваемость, смертность, эпидемиологическая ситуация

ANALITICAL ASSESSMENT OF THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS AND OTHER RESPIRATORY DISEASES AND *PAL* STRATEGY IMPLEMENTATION IN MOLDOVA

Summary

According to current estimates, high enough epidemiologic and socially significant potential for tuberculosis (TB) and respiratory diseases is a problem that didn't lose its relevance in the twenty-first century. Thereby, WHO has recommended a new hands-on approach (strategy PAL) to provide pulmonology aid to the population. ***Aim:*** to examine the epidemiological situation of TB and respiratory diseases in the Republic of Moldova in 2012–2014. ***Material and Methods:*** Comparative analysis of statistics from the state reporting forms. ***Results:*** By 2015, the burden of TB and respiratory diseases in the country remains high and it is a serious concern, despite the progress in the implementation of global challenges. It has been established that the identified significant differences in the intensity of the territorial-epidemiological situation of TB were determined by a combination of medical and organizational, demographic and socio-economic factors. ***Conclusion:*** Introduction and implementation of PAL strategy in the Republic of Moldova will achieve to speed up the current pace of reducing morbidity and mortality from tuberculosis and lung disease.

Key words: tuberculosis, lung disease, incidence, mortality, epidemiological situation

Rezumat al lucrării publicate peste hotarele republicii. În «*Смоленский медицинский альманах*» 2015, 3:162-66. ISSN 2413-9346.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" este o ediţie ştiinţifică periodică, în care sunt publicate articole ştiinţifice de valoare fundamentală şi aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din ţară şi de peste hotare, informaţii despre cele mai recente noutăţi în ştiinţa şi practica medicală, invenţii şi brevete obţinute, teze susţinute pentru titlul de doctor şi de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărţi şi reviste, referate din literatura de specialitate, corespondenţe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacţia revistei „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură faţă a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituţiei în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ştampila rotundă) şi două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoţite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacţia revistei pe adresa: MD-2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicaţii medicale.

5. Una şi aceeaşi persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conţinutul lucrării;

b) numele şi prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale şi ştiinţifice, denumirea instituţiei unde activează autorul;

c) introducere, materiale şi metode, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză şi rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referinţele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele şi iniţiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internaţională), anul apariţiei, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J. *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăşi 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor şi al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluţie de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerinţelor menţionate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacţia nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACŢIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина" является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнении, предложении, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы. Медицина" в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены: в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должна: содержать, в себя следующие элементы:

а) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

б) полное имя и фамилия автора(ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

в) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример:. 1. Devaney E.J. *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата А4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны: быть качественными и представлены: в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal "Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences" is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into „Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences" will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: 1. Devaney E.J. *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience.* Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages - case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than ½ A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION

Lista fondatorilor
publicaţiei periodice „Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei.
Ştiinţe Medicale”

1. Academia de Ştiinţe a Moldovei.
Adresa juridică: MD 2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 1.
Reprezentant – **Gheorghe Ţîbîrnă,** academician,
redactor-şef al Secţiei de Ştiinţe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”.
Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 165.
Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internaţională din Moldova.
Adresa juridică: MD 2012, Chişinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
Reprezentant – **Andrei Galben,** academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 29.
Reprezentant – **Anatol Ciubotaru,** doctor habilitat, profesor

5. Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie.
Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Academiei, 1.
Reprezentant – **Valentina Ciochină,** director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 20.
Reprezentant – **Mihai Popovici,** academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Nicolae Testemiţanu, 30.
Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Sănătăţii Mamei şi Copilului.
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
Reprezentant – **Ștefan Gațcan,** doctor în medicină, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.
Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. C. Vîrnav, 13.
Reprezentant – **Constantin Iavorschi,** doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie.
Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Korolenko, 2.
Reprezentant – **Grigore Zapuhlîh,** doctor habilitat, profesor

11. Centrul Naţional de Sănătate Publică.
Adresa juridică: MD 2028, Chişinău, str. Gh. Asachi, 67-A.
Reprezentant – **Ion Bahnarel,** profesor universitar, director

12. Centrul Naţional de Sănătate a Reproducerii şi Genetică Medicală.
Adresa juridică: MD 2072, Chişinău, str. Burebista, 82.
Reprezentant – **Veaceslav Moşin,** profesor universitar, director

13. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.
Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, str. T. Ciorbă, 1.
Reprezentant – **Mihai Ciocan**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale” oferă spaţiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producţiei lor, organizaţiilor care se ocupă cu importul şi exportul medicamentelor, instituţiilor de cercetări ştiinţifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activităţii lor şi a realizărilor obţinute, instituţiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiţionale şi moderne, experienţei avansate, şi altor organizaţii.

Bun de tipar 21.04. 2016
Format 60x84/8
Coli de tipar 50
Tiraj 120 ex.
Comanda nr. 9

Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei
mun. Chişinău, str. Petru Movilă, 8