

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIETII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3(74)/2022

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005
(Certificat de înregistrare nr. MD 003026) și reînregistrată la I.P. „Agenția Servicii Publice”
(Extras din Registrul de stat al persoanelor juridice din 03-06-2021, nr. EB 0223273).

Prin Decizia Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație
și Cercetare nr. 17 din 22 decembrie 2021, revista este inclusă în **categoria B** la profilul *Științe medicale*.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Revista este publicată cu suportul financiar
al Guvernului Republicii Moldova și a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.
Este dedicată rezultatelor cercetărilor efectuate în cadrul proiectelor Program de Stat 2020-2023:

20.80009.8007.01 și
20.80009.8007.39

CHIȘINĂU • 2022

REDACTOR-ŞEF

Mereuță Ion, prof. univ., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău R. M.

REDACTOR ONORIFIC

Țibîrnă Gheorghe acad., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

REDACTORI-ŞEFI ADJUNCTI

Emil Ceban, prof. univ., dr. hab., USMF, R. M.

Stanislav Groppa, acad. dr. hab., prof. univ., USMF R.M.

Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Sciuca Svetlana, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Ion Ababii, acad. prof. univ., USMF, RM.

Ghidirim Gheorghe, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Furdui Teodor, acad., dr. hab., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.

Mihai Popovici, prof. univ., acad., Institutul de Cardiologie, R. M.

Olga Tagadiuc, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Paladi Gheorghe, acad., prof. univ., dr. hab., Institutul Național de Cercetări Economice, R. M.

Zota Eremia, m.c., prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă, R. M.

Opopol Nicolae, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Prisacari Viorel, m. c., prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Ghicavii Victor, m. c., dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Revenco Ninel, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului R. M.

Zapuhlăh Grigore, prof. univ., dr. hab., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie R. M.

Ciocanu Mihail, prof. univ., dr. hab., IMSP Institutul de Medicină Urgentă R. M.

Poleacov Vladimir, acad., prof. univ., Academia Științe Medicale din Federația Rusă, Federația Rusă.

Robert Piet van Oort, prof. univ., Centrul medical Groningen, Olanda.

Brașoveanu Vladislav, prof. univ., dr., Institutul Clinic Fundei, București, România.

Ghicuic Andrei, conf. univ., dr., Universitatea Tehnică a Moldovei, R. M.

Forna Norina Consuela, prof. univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași (România)

Spînu Constantin, prof. univ., dr. hab., Centrul Național de Sănătate Publică, R. M.

Thoma Ian, prof. univ., Universitatea George Washington, Washington, SUA

Karamanou Marianna, prof. univ., University of Crete Medical Schooldisabled, Heraklion, Grecia

Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Universitatea Paris, Paris, Franța.

Cervera Ricard, prof. univ., Universitatea din Barcelona, Barcelona, Spania.

Levy Roger, prof. univ., Universitatea de Stat din Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazilia.

Caproș Nicolae, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Cebotari Anatol, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Șandru Serghei, prof. univ., dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Vudu Lorina, conf. univ., dr., USMF „Nicolae Testemițanu”, R.M.

Tudor Elena, conf. univ., dr., Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”, R.M.

Aprodu Sandu Gabriel, prof. univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași, România.

Ionescu Nicolae Sebastian, prof. univ., dr., Universitatea de Medicină și Farmacie „Marie Curie”, București, România.

Halangot Nicolae, prof. univ., dr. hab., Institut de Endocrinologie, a ASM din Kiev, Ucraina.

Ciurilov Leonid, prof. univ., dr. hab., Universitatea de Medicină, Sankt Petersburg, Federația Rusă.

Cobăleanschi Oleg, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL REVISTEI

Poleacova Lilia, dr., Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, R. M.

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

Lilia Rotaru, doctor in medicină, conf. univ. secretar științific al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Adresa redacției:

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

EDITOR-IN-CHIEF

Mereuță Ion, univ. Prof., Institute of Physiology and Sanocreatology, Chisinau, R.M.

HONORARY EDITOR

Țibîrnă Gheorghe acad., PhD, SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

DEBUTY EDITOR-IN-CHIEF

Emil Ceban, univ. Prof., USMF, R. Moldova

Stanislav Groppa, acad. Dr. hab., Prof., SUMPh RM.

Gudumac Eva, acad., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

Sciuca Svetlana, prof. univ., Dr. hab., USMF „Nicolae Testemițanu” R. M.

EDITORIAL BOARD

Ion Ababii, acad., Dr. hab., prof., SUMPh RM.

Ghidirim Gheorghe, acad., Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Furdui Teodor, acad., PhD, Institute of Physiology and Sanocreatology, R.M.

Mihai Popovici, prof., acad., Institute of Cardiology, R.M.

Olga Tagadiuc, prof., dr. hab. med., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Paladi Gheorghe, acad., prof., dr. hab., National Institute of Economic Research, R. M.

Zota Eremia, m.c., prof., PhD, Institute of Emergency Medicine R. M.

Opopol Nicolae, Ph.D., prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Prisacari Viorel, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Ghicavii Victor, PhD, Univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu” R. M.

Revenco Ninel, Prof. univ., dr. hab., IMSP Institute of Mother and Child R. M.

Zapuhlăh Grigore, PhD, Prof. univ., Institute of Neurology and Neurosurgery, R. M.

Ciocanu Mihail, PhD, Univ. Professor, Institute of Emergency Medicine, R. M.

Poleacov Vladimir, acad., Prof., Academy of Medical Sciences of the Russian Federation, Russian Federation.

Robert Piet van Oort, prof., University Medical center Groningen (Olanda)

Brașoveanu Vladislav, Prof. univ., dr., Fundei Clinical Institute, Bucharest, Romania.

Ghicuic Andrei, conf. univ., dr., Technical University of Moldova, R. M.

Forna Norina Consuela, prof., dr., University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa”, Iași (Romania)

Spînu Constantin, Prof. univ., dr. hab., National Center for Public Health, R. M.

Thoma Ian, Prof. univ., George Washington University, Washington, USA.

Karamanou Marianna, Prof. univ., University of Crete Medical School, Heraklion, Greece.

Plouin Pierre-Francois, university professor, University of Paris, Paris, France

Cervera Ricard, professor, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Levy Roger, Professor, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Caproș Nicolae, Prof. univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Cebotari Anatol, Prof. univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Șandru Serghei, Prof. univ., dr. hab., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Vudu Lorina, Assoc. univ., dr., USMF "Nicolae Testemițanu", R. M.

Tudor Elena, conf. univ., dr., Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc", R. M.

Aprodu Sandu Gabriel, prof. univ., dr., "Grigore T. Popa" University of Medicine and pharmacy, Iași, Romania.

Ionescu Nicolae Sebastian, prof. univ., dr., "Marie Curie" University of Medicine and pharmacy, Bucharest, Romania.

Halangot Nicolae, Prof. univ., dr. hab., Institute of Endocrinology, of the ASM in Kiev, Ukraine.

Ciurilov Leonid, Prof. univ., dr. hab., Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation.

Cobăleanschi Oleg, univ. Prof., SUMPh „Nicolae Testemițanu”, R. M.

EXECUTIVE SECRETARY OF THE JOURNAL

Poleacova Lilia, dr., Institute of Physiology and Sanocreatology, R. M.

SECRETARY IN CHARGE OF THE NUMBER

Lilia Rotaru, doctor of philosophy in medicine, associate professor, scientific secretary of Institute of Neurology and Neurosurgery „Diomid Gherman”

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Мереуцэ Ион, проф., Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Р. М.

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге acad., проф., ГУМиФ "Николае Тестемидану", Р. М.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмиль Чебан, унив. проф., ГУМиФ, Р. М.

Станислав Гроппа acad., др. хаб., проф., ГУМиФ Р. М.

Гудумак Ева, acad., проф., ГУМиФ «Н. Тестемидану» Р. М.

Шука Светлана, проф., др. хаб., ГУМиФ «Н. Тестемидану» Р. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ион Абабий, acad., проф., ГУМиФ, RM.

Гидрим Георге, acad., проф., ГУМиФ «Н. Тестемидану» Р. М.

Фурулуй Теодор, acad., др. хаб., Институт физиологии и санокреатологии, Р. М.

Михай Попович, проф., acad., Институт кардиологии, Р. М.

Ольга Тагадок, проф., др. мед., ГУМиФ «Н. Тестемидану» Р. М.

Палади Георге, acad., др. мед., Национальный Институт Экономических Исследований, Р. М.

Зота Еремия, д.м.н., проф., Институт Неотложной Медицины Р. М.

Опопол Николае, чл. корр., др. хаб., проф. унив., ГУ-МиФ «Н. Тестемидану» Р. М.

Присакар Виорел, д.м.н., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемидану», Р. М.

Гикавий Виктор, д.м.н., проф. унив., ГУМиФ «Н. Тестемидану» Р. М.

Ревенко Нинель, проф., др. хаб., Институт матери и ребенка, Р. М.

Запухлях Григоре, д.м.н., проф. Институт неврологии и нейрохирургии, Р. М.

Чокану Михаил, д.м.н., проф. унив., Институт Неотложной Медицины, Р. М.

Поляков Владимир Александрович, acad., проф., А.М.Н. Российской Федерации, Российская Федерация.

Роберт Пит ван Оорт, проф., Университетский медицинский центр Гронингена, Нидерланды.

Брашовану Владислав, проф. унив., др., Ин-г трансплантации печени Фундеш, Бухарест, Румыния.

Гичук Андрей, конф. унив., др., Технический университет Молдовы, Р. М.

Форна Норина Консуэла, проф. др., Университет Медицины и Фармации «Gr.T. Рора», Ясы (Румыния)

Спъну Константин, проф. унив., др. хаб., Национальный центр общественного здоровья, Р. М.

Тома Ян, проф. унив., Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США.

Караману Марианна, проф. унив., Мед. факультет Критского университета для инвалидов, Ираклион, Греция

Плуэн Пьер-Франсуа, профессор Парижского университета, Париж, Франция

Сервера Рикар, профессор, Барселонский университет, Барселона, Испания

Левин Роджер, профессор, Государственный университет Рио-де-Жанейро, Рио-де-Жанейро, Бразилия

Капрош Николае, унив. проф., др. ГУМиФ «Н. Тестемидану», Р. М.

Чеботарь Анатолий, проф. унив., др. хаб., ГУМФ "Николае Тестемидану", Р. М.

Шандру Сергей, проф. унив., др. хаб., ГУМФ "Николае Тестемидану", Р. М.

Вуду Лорина, конф. унив., др., ГУМФ "Николай Тестемидану", Р. М.

Тудор Елена, конф. унив., др., Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк", Р. М.

Апроду Санду Габриэль, проф. унив., др., Университет Медицины и фармации им. Григоре Т. Попа, Ясы, Румыния.

Ионеску Николае Себастиан, проф. унив., др., Университет Медицины и фармации „Мария Курия”, Бухарест, Румыния.

Халангот Николай, проф. унив., др. хаб., Институт эндокринологии, АН Киев, Украина.

Чурилов Леонид, проф. унив., др. хаб., Медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

Кобялянский Олег, унив. проф., ГУМиФ «Н. Тестемидану», Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ЖУРНАЛА

Полякова Лилия, др., Институт физиологии и Санокреатологии, Р. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Лилия Ротару, доктор медицинских наук, доцент, ученый секретарь Института Неврологии и Нейрохирургии «Диомид Герман»

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Mădălina Cebuc, Lilia Rotaru, Adrian Lupușor, Ion Moldovanu, Oxana Grosu, Victor Vovc.** Tulburările de ritm circadian și neurodegenerarea prin prisma bolii Parkinson și a tulburărilor cognitive. **Madalina Cebuc, Lilia Rotaru, Adrian Lupușor, Ion Moldovanu, Oxana Grosu, Victor Vovc.** Circadian rhythm disruptions and neurodegeneration through Parkinson disease and cognitive disruptions. **Мэдэлина Чебук, Лилия Ротару, Адриан Лупушор, Ион Молдовану, Оксана Гросу, Виктор Вовк.** Нарушения циркадных ритмов и нейродегенерация на примере болезни Паркинсона и когнитивных расстройств. 10
- Cazac-Stamati Dumitrița, Rotaru Lilia, Grosu Oxana, Odo-bescu Stela, Lozovanu Svetlana, Lupușor Adrian, Stamati Ion.** Tulburările de ritm circadian și de somn la femeile gravide. **Cazac-Stamati Dumitrița, Rotaru Lilia, Grosu Oxana, Odo-bescu Stela, Lozovanu Svetlana, Lupușor Adrian, Stamati Ion.** Tulburările de ritm circadian și de somn la femeile gravide. **Казак-Стамати Думитрица, Ротару Лилия, Гросу Оксана, Одобеску Стела, Лозовану Светлана, Лупушор Адриан, Стамати Ион.** Нарушения циркадного ритма и сна у беременных женщин. 16
- Oxana Grosu.** Medicina predicativă, preventivă, personalizată și participatorie (4P): analiză bibliografică. **Oxana Grosu.** Predictive, preventive, personalized and participatory medicine (4P): narrative review. **Оксана Гросу.** Медицина 4 П (предупреждение, предотвращение, персонализированный подход и участие): анализ литературы. 22
- Stela Kulcițkaia, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Rodica Selevestru, Corina Rotaru-Lungu, Anastasia Bounegru.** Tuberculoza pediatrică în raport cu sistemul imun. **Stela Kulcițkaia, Constantin Iavorschi, Alina Malic, Rodica Selevestru, Corina Rotaru-Lungu, Anastasia Bounegru.** Pediatric tuberculosis in relation to the immune system **Стела Кулчицкая, Константин Яворский, Алина Малик, Родика Селевестру, Корина Ротару-Лунгу, Анастасия Боунегру.** Детский туберкулез в зависимости от состояния иммунной системы. 29
- Constantin Iavorschi, Tatiana Saghin, Adriana Niguleanu, Alina Malic, Evelina Lesnic.** Factorii de risc și determinanții socio-demografici ai recidivei tuberculozei în populația pediatrică. **Constantin Iavorschi, Tatiana Saghin, Adriana Niguleanu, Alina Malic, Evelina Lesnic.** Risk factors and socio-demographic determinants of tuberculosis relapse in the pediatric population. **Константин Яворский, Татьяна Сагина, Адриана Нигуляну, Алина Малик, Эвелина Лесник.** Факторы риска и социально-демографические детерминанты рецидивов туберкулеза у детей. 34
- Evelina Lesnic, Alina Malic, Alexandru Corlăteanu.** Actualități în screeningul la tuberculoză. Revista ghidurilor. **Evelina Lesnic, Alina Malic, Alexandru Corlăteanu.** Updates in screening for tuberculosis. Review of guidelines 2 **Эвелина Лесник, Алина Малик, Александру Корлэтяну.** Современные аспекты скрининга на туберкулез. Обзор методических рекомендаций. 39
- Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** Eroare medicală ca urmare a acțiunilor neglijente sau neprofesioniste. **Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** Medical error as a result of negligent or unprofessional actions. **Константин Писаренко, Сергей Писаренко.** Медицинская ошибка как следствие неосторожности, халатности или непрофессионализма. 43
- Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** Problema erorilor medicale în contextul sindromului burnout. **Constantin Pisarenco, Serghei Pisarenco.** The problem of medical errors in the context of burnout syndrome. **Константин Писаренко, Сергей Писаренко.** Проблема медицинских ошибок в контексте синдрома выгорания. 47

Potacevschi Oleg. Complicațiile intraoperatorii ale operațiilor cezariene multiple (revista literaturii).

Potacevschi Oleg. Intraoperative complications of multiple caesarean sections (literature review)

Потачевски Олег. Интраоперационные осложнения множественных кесаревых сечений (обзор литературы).

52

ARTICOLE ORIGINALE

Adrian Melnic, Gabriela Nacu, Cristina Cazacu, Tatiana Stupac, Galina Corcea, Lilia Rotaru, Oxana Grosu. Particularități clinico-imagistice ale coortei instituționale de pacienți tineri cu accident vascular cerebral.

Adrian Melnic, Gabriela Nacu, Cristina Cazacu, Tatiana Stupac, Galina Corcea, Lilia Rotaru, Oxana Grosu. Clinical-imaging features of the institutional cohort of young patients with stroke.

Адриан Мельник, Габриела Наку, Кристина Казаку, Татьяна Ступак, Галина Корча, Лилия Ротару, Оксана Гросу. Клинико-нейровизуальные особенности институциональной когорты молодых пациентов с инсультом.

58

Ghenadie Cărașu, Oxana Grosu, Ion Moldovanu, Lilia Rotaru. Cunoștințe, atitudini și practici ale specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore în Republica Moldova.

Ghenadie Carausu, Oxana Grosu, Ion Moldovanu, Lilia Rotaru. Knowledge, attitudes and practices of mental health professionals regarding the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova.

Генадие Кэрэушу, Оксана Гросу, Ион Молдовану, Лилия Ротару. Знания, отношение и практики психиатров в отношении лечения когнитивных расстройств в Республике Молдова.

64

Oxana Grosu, Galina Zolotco, Elena Manole, Galina Corcea. Particularitățile mielitei transverse: studiu instituțional retrospectiv de cohortă.

Oxana Grosu, Galina Zolotco, Elena Manole, Galina Corcea. Peculiarities of transverse myelitis: retrospective institutional cohort study.

Оксана Гросу, Галина Золотко, Елена Маноле, Галина Корча. Особенности поперечного миелита: ретроспективное институциональное когортное исследование.

69

Silvia Băitoi, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Ion Moldovanu. Tromboembolie pulmonară la pacienții cu accident vascular cerebral: rezultatele analizei clinico-anatomice.

Silvia Băitoi, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Stela Odobescu, Ion Moldovanu. Pulmonary thromboembolism in patients with stroke: the results of the clinical-anatomic analysis.

Сильвия Бэитой, Оксана Гросу, Лилия Ротару, Стела Одобеску, Ион Молдовану. Тромбоэмболия легких у больных с инсультом: результат клинико-анатомического анализа.

75

Oxana Grosu, Galina Zolotco. Analiza deceselor în cohorta pacienților ce au suportat covid și manifestări neurologice: rezultatele studiului ENERGY în Republica Moldova.

Oxana Grosu, Galina Zolotco. Analysis of deaths in the cohort of patients who suffered covid and neurological manifestations: the results of the ENERGY study in the Republic of Moldova.

Оксана Гросу, Галина Золотко. Анализ смертей в когорте больных, перенесших COVID и неврологическими проявлениями: результаты исследования ENERGY в Республике Молдова

80

Oxana Grosu, Gabriela Nacu. Caracteristica clinic-demografică a coortei instituționale de pacienți cu accident vascular cerebral ischemic în teritoriul posterior de vascularizare.

Oxana Grosu, Gabriela Nacu. Clinical-demographic characteristics of the institutional cohort of patients with ischemic stroke in the posterior territory.

Оксана Гросу, Габриела Наку. Клинико-демографическая характеристика институциональной когорты больных с инсультом в вертебробазиллярном бассейне.

86

Lilia Rotaru, Olga Gavriliuc, Oxana Grosu. Depresia la pacienții cu boala Parkinson. Rezultatele preliminare ale studiului de cohortă.

Lilia Rotaru, Olga Gavriliuc, Oxana Grosu. Depression in patients with Parkinson disease. Preliminary cohort study results.

Лилия Ротару, Ольга Гаврилюк, Оксана Гросу. Депрессия у пациентов с болезнью Паркинсона. Предварительные результаты когортного исследования.

91

- Omer Elgaili Yousif Elhag, Yousif Omer Elgaili Yousif, Amro Abdalmageed Altayeb Mohamed.** Auditul diagnosticului și managementului pneumotoraxului la Spitalul didactic al AL SHAAB.
- Omer Elgaili Yousif Elhag, Yousif Omer Elgaili Yousif, Amro Abdalmageed Altayeb Mohamed.** Audit of diagnosis and management of pneumothorax at AL SHAAB teaching hospital. 95
- Omer Эльгайли Юсиф Эльхаг, Юсиф Омер Эльгайли Юсиф, Амро Абдалмагид Алтайеб Мохамед.** Аудит диагностики и лечения пневмоторакса в Учебной больнице АЛЬ-ШААБ.
- Tudor Elena, Ghinda Serghei, Gudumac Valentin.** Producția de citokine proinflamatorii și starea imunității celulare la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă.
- Tudor Elena, Ghinda Serghei, Gudumac Valentin.** The production of pro-inflammatory cytokines and the state of cellular immunity in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse. 100
- Tudor Елена, Гинда Сергей, Гудумак Валентин.** Продукция провоспалительных цитокинов и состояние клеточного иммунитета у больных туберкулезом легких с рецидивом и без рецидива.
- Constantin Iavorschi, Stela Kulcițkaia, Alexandru Codreanu, Elena Tudor, Valentina Bolotnicova, Albina Brumar, Andrei Corloteanu.** Monitorizarea și evaluarea actuală al bacilarității în tuberculoza aparatului respirator la copiii pe fundalul tehnologiilor noi de detecție a micobacteriilor și schemelor de tratament.
- Constantin Iavorschi, Stela Kulcițkaia, Alexandru Codreanu, Elena Tudor, Valentina Bolotnicova, Albina Brumar, Andrei Corloteanu.** Modern monitoring and evaluation of bacterial emission on the background of new micobacteria detection technologies and tuberculosis treatment schemes for respiratory tuberculosis in children. 105
- Константин Яворски, Стела Кулчицкая, Александру Кодряну, Тудор Елена, Валентина Болотникова, Албина Брумари, Андрей Корлотяну.** Современный мониторинг и оценка бактерио-выделения на фоне новых лабораторных технологий и схем лечения туберкулеза органов дыхания у детей.
- Elena Tudor, Constantin Iavorschi, Albina Brumar, Stela Kulcițkaia, Valentina Bolotnicova, Anna Moscovciuc, Galina Crivenco, Andrei Corloteanu.** Patogeneza și caracteristica clinico-epidemiologică a recidivelor tuberculozei pulmonare la pacienții cu dependență de alcool și la persoanele fără adăpost.
- Elena Tudor, Constantin Iavorschi, Albina Brumar, Stela Kulcițkaia, Valentina Bolotnicova, Anna Moscovciuc, Galina Crivenco, Andrei Corloteanu.** Pathogenesis, clinical and epidemiological characteristics of relapses of pulmonary tuberculosis in patients with alcohol addiction and homeless people. 110
- Елена Тудор, Константин Яворски, Альбина Брумари, Стела Кулчицкая, Валентина Болотникова, Анна Московчук, Галина Кривенко, Андрей Корлотяну.** Патогенез и клинико-эпидемиологическая характеристика рецидивов туберкулёза лёгких у больных с алкогольной зависимостью и бездомных лиц.
- Marina Lozovskaya, Natalia Nikiforenko, Elena Vasilieva, Julia Yarovaya, Ludmila Klochkova, Anastasia Shorina.** Comparația testelor cu antigene ESAT6-CFP10 in vivo și in vitro în infecția locală și forme locale de tuberculoză la copii.
- Marina Lozovskaya, Natalia Nikiforenko, Elena Vasilieva, Julia Yarovaya, Ludmila Klochkova, Anastasia Shorina.** Comparison of tests with antigens ESAT6-CFP10 in vivo and in vitro in latent infection and local forms of tuberculosis in children. 116
- Лозовская М. Э., Никифорова Н. А., Васильева Е. Б., Яровая Ю. А., Клочкова Л. В., Шорина А. В.** Сопоставление тестов с антигенами ESAT6-CFP10 *in vivo* и *in vitro* при латентной инфекции и локальных формах туберкулеза у детей.
- Artur Colța, Vitalii Ghicavii.** Inflamația cronică și scleroza prostatei. Factorii predispozanți ai complicațiilor chirurgicale a prostatitei cronice.
- Artur Colta, Vitalii Ghicavii.** Chronic prostatitis and sclerosis of prostate. Predisposing factors for surgical complications. 120
- Колца Артур, Виталий Гичавый.** Хронический простатит и склероз простаты. Предполагающие факторы операционных осложнений.

- Evelina Lesnic, Serghei Ghinda, Elena Privalova.** Procedeu de determinare a severităţii şi tipurilor perturbărilor imune la pacienţii cu tuberculoză pulmonară în dependenţă de spectrul rezistenţei medicamentoase. **Evelina Lesnic, Serghei Ghinda, Elena Privalova.** Method of the assessment of the degree of immune disturbances in patients with pulmonary tuberculosis depending on the spectrum of drug resistance of the etiological agent. **Эвелина Лесник, Сергей Гинда, Елена Привалова.** Метод определения степени иммунных нарушений у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной резистентности возбудителя. 125
- Svetlana Matvyeyeva, Olga Shevchenko, Elena Tudor, Serghei Smirnov.** Corelaţia dintre severitatea clinică a tuberculozei pulmonare, funcţia tiroidiană şi unele citokine. **Svetlana Matvyeyeva, Olga Shevchenko, Elena Tudor, Serghei Smirnov.** Correlation between clinical severity of pulmonary tuberculosis, thyroid function and some cytokines. **Светлана Матвеева, Ольга Шевченко, Елена Тудор, Сергей Смирнов.** Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами. 130
- Iulia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Iulia Pobezhimova, Elena Vasilieva, Lyudmila Klochkova, Anna Mosina, Irina Egorova.** Modificări ecografice în organele abdominale la copiii cu evoluţie diferită a infecţiei tuberculoase. **Iulia Yarovaya, Marina Lozovskaya, Iulia Pobezhimova, Elena Vasilieva, Lyudmila Klochkova, Anna Mosina, Irina Egorova.** Sonographic changes of abdominal organs in children with different course of tuberculosis infection. **Юлия Яровая, Марина Лозовская, Юлия Побезимова, Елена Васильева, Людмила Клочкова, Анна Мосина, Ирина Егорова.** Сонографические изменения органов брюшной полости у детей с различным течением туберкулезной инфекции. 138
- Ion Ababii, Sergiu Vetrician, Vasile Cabac, Victor Osman, Boris Chirtoca, Elena Rîmbu, Andrian Viţa.** Anestezia general cu jet – ventilare de frecvenţă înaltă la pacienţii cu patologie laringiană. **Ion Ababii, Sergiu Vetrician, Vasile Cabac, Victor Osman, Boris Chirtoca, Elena Rîmbu, Andrian Viţa.** High frequency jet-ventilation anaesthesia in patients with laryngeal pathology. **Ион Абабий, Сергей Ветричан, Василе Кабак, Виктор Осман, Борис Куртока, Елена Рымбу, Андриан Вица.** Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких у пациентов с патологией гортани. 144
- Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Viorica Causnean.** Pancreatita cronică – Managementul diagnosticului curative modern. **Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Viorica Causnean.** Chronic pancreatitis – modern diagnostic-curative management. **Адриан Хотиняну, Анато́л Казак, Виорика Кэушнян.** Хронический панкреатит – современная лечебно-диагностическая тактика. 147
- Vladimir Cazacov, Dan Lotocovschi, Mihaela Bucatca.** Abordarea diagnostică şi terapeutică a bolnavului cirotic chirurgical asistat pentru hipertensiune portală. **Vladimir Cazacov, Dan Lotocovschi, Mihaela Bucatca.** Diagnostic and therapeutic approach of surgical treatment of a patient with portal hypertension. **Владимир Казаков, Дан Лоточовски, Михаела Букатка.** Диагностика и хирургическое лечение осложнений портальной гипертензии у больного с циррозом печени. 152
- Ivan Cucu, Adrian Hotineanu, Alexandru Ferdohleb.** Sindromul Mirizzi - particularităţi de diagnostic şi opţiuni de tratament chirurgical. **Ivan Cucu, Adrian Hotineanu, Alexandru Ferdohleb.** Mirizzi syndrome - diagnostic features and surgical treatment options. **Иван Куку, Адриан Хотиняну, Александру Фердохлеб.** Синдром Мирizzi - особенности диагностики и варианты оперативного лечения. 156

- Liliana Rusnac, Radu Cazacu, Mihail Todiraș, Corina Scutari, Vladimir Valica**. Perspective de producere a hormonului biosimilar de creștere uman recombinat în Republica Moldova. **160**
- Liliana Rusnac, Radu Cazacu, Mihail Todiraș, Corina Scutari, Vladimir Valica**. Prospects of biosimilar recombinant human growth hormone manufacture in the Republic of Moldova.
- Liliana Rusnac, Radu Cazacu, Mihail Todiraș, Corina Scutari, Vladimir Valica**. Perspectives of production of biosimilar human growth hormone in the Republic of Moldova.
- Victor Pîrvu, Angela Peltec, Cristina Pîrvu, Adrian Hotineanu**. Factorii de risc și timpul de așteptare pe lista de transplant de ficat a bazei de date din Republica Moldova. **165**
- Victor Pîrvu, Angela Peltec, Cristina Pîrvu, Adrian Hotineanu**. Risk factors and waiting time on the liver transplant list: patients from the Republic of Moldova.
- Victor Pîrvu, Angela Peltec, Cristina Pîrvu, Adrian Hotineanu**. Risk factors and waiting time on the liver transplant list: patients from the Republic of Moldova.
- Vladimir Cazacov, Dan Lotocovschi, Mihaela Bucatca**. Evaluarea riscului în chirurgia hipertensiunii portale la pacienți cu ciroză hepatică (revista literaturii). **170**
- Vladimir Cazacov, Dan Lotocovschi, Mihaela Bucatca**. Assessment of risk in portal hypertension surgery in patients with liver cirrhosis (literature review).
- Vladimir Cazacov, Dan Lotocovschi, Mihaela Bucatca**. Assessment of risk in portal hypertension surgery in patients with liver cirrhosis (literature review).
- Valeriu Crudu, Alexandru Codreanu, Sofia Alexandru, Valentina Vilc, Ana Donica, Elena Tudor, Nadejda Turcan, Nelly Ciobanu**. Analiza geografică și evaluarea secvențierii genomului M. tuberculosis la nivel național. **174**
- Valeriu Crudu, Alexandru Codreanu, Sofia Alexandru, Valentina Vilc, Ana Donica, Elena Tudor, Nadejda Turcan, Nelly Ciobanu**. Geographical analysis and evaluation of M.tuberculosis genome sequencing at the national level.
- Valeriu Crudu, Alexandru Codreanu, Sofia Alexandru, Valentina Vilc, Ana Donica, Elena Tudor, Nadejda Turcan, Nelly Ciobanu**. Geographical analysis and evaluation of M.tuberculosis genome sequencing at the national level.
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Iurie Simionică, Aliona David**. Valsartan vs. Prestarium în controlul hipertensiunii pulmonare și funcției endoteliale la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. **179**
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Iurie Simionică, Aliona David**. Efficacy of Valsartan vs. Perindopril in pulmonary hypertension and endothelial function control in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Constantin Martîniuc, Serghei Pisarenco, Iurie Simionică, Aliona David**. Efficacy of Valsartan vs. Perindopril in pulmonary hypertension and endothelial function control in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Irada Akhundova, Gulzar Aliyeva, Konul Karimova, Aynur Gambarova**. Semnificația diagnostică a examenului citologic în diagnosticul diferențial al revărsatului pleural. **184**
- Irada Akhundova, Gulzar Aliyeva, Konul Karimova, Aynur Gambarova**. Diagnostic significance of cytological examination in the differential diagnostics of pleural effusion.
- Irada Akhundova, Gulzar Aliyeva, Konul Karimova, Aynur Gambarova**. Diagnostic significance of cytological examination in the differential diagnostics of pleural effusion.
- Лилиана Руснак, Раду Казаку, Михаил Тодираш, Корина Скутарь, Владимир Валика**. Перспективы производства биоаналогов рекомбинантного человеческого гормона роста в Республике Молдова. **160**
- Лилиана Руснак, Раду Казаку, Михаил Тодираш, Корина Скутарь, Владимир Валика**. Perspectives of production of biosimilar human growth hormone in the Republic of Moldova.
- Лилиана Руснак, Раду Казаку, Михаил Тодираш, Корина Скутарь, Владимир Валика**. Perspectives of production of biosimilar human growth hormone in the Republic of Moldova.
- Виктор Пырву, Анжела Пелтек, Кристина Пырву, Адриан Хотиняну**. Факторы риска и время ожидания в очереди на трансплантацию печени: из базы данных Республики Молдова. **165**
- Виктор Пырву, Анжела Пелтек, Кристина Пырву, Адриан Хотиняну**. Risk factors and waiting time on the liver transplant list: patients from the Republic of Moldova.
- Виктор Пырву, Анжела Пелтек, Кристина Пырву, Адриан Хотиняну**. Risk factors and waiting time on the liver transplant list: patients from the Republic of Moldova.
- Владимир Казаков, Дан Лоточковски, Михаела Букатка**. Оценка риска в хирургии портальной гипертензии у больных циррозом печени (обзор литературы). **170**
- Владимир Казаков, Дан Лоточковски, Михаела Букатка**. Assessment of risk in portal hypertension surgery in patients with liver cirrhosis (literature review).
- Владимир Казаков, Дан Лоточковски, Михаела Букатка**. Assessment of risk in portal hypertension surgery in patients with liver cirrhosis (literature review).
- Валериу Круду, Александру Кодряну, София Александру, Валентина Вилк, Ана Доника, Елена Тудор, Надежда Цуркан, Нелли Чобану**. Географический анализ и оценка секвенирования генома M.tuberculosis на национальном уровне. **174**
- Валериу Круду, Александру Кодряну, София Александру, Валентина Вилк, Ана Доника, Елена Тудор, Надежда Цуркан, Нелли Чобану**. Geographical analysis and evaluation of M.tuberculosis genome sequencing at the national level.
- Валериу Круду, Александру Кодряну, София Александру, Валентина Вилк, Ана Доника, Елена Тудор, Надежда Цуркан, Нелли Чобану**. Geographical analysis and evaluation of M.tuberculosis genome sequencing at the national level.
- Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Юрий Симионикэ, Алёна Давид**. Эффективность Валсартана и Периндоприла в контроле легочной гипертензии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. **179**
- Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Юрий Симионикэ, Алёна Давид**. Efficacy of Valsartan vs. Perindopril in pulmonary hypertension and endothelial function control in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Константин Мартынюк, Сергей Писаренко, Юрий Симионикэ, Алёна Давид**. Efficacy of Valsartan vs. Perindopril in pulmonary hypertension and endothelial function control in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
- Ирада Ахундова, Гюльзар Алиева, Кенюль Керимова, Айнур Гамбарова**. Диагностическая значимость цитологического исследования в дифференциальной диагностике плеврального выпота. **184**
- Ирада Ахундова, Гюльзар Алиева, Кенюль Керимова, Айнур Гамбарова**. Diagnostic significance of cytological examination in the differential diagnostics of pleural effusion.
- Ирада Ахундова, Гюльзар Алиева, Кенюль Керимова, Айнур Гамбарова**. Diagnostic significance of cytological examination in the differential diagnostics of pleural effusion.

- Natalia Polshikova, Vladislav Kolomiets.** Caracteristici ale dezvoltării și formării situației epidemice prin boli infecțioase comorbide semnificative din punct de vedere social în regiune în condiții extreme ale pandemiei de COVID-19. **187**
- Natalia Polshikova, Vladislav Kolomiets.** Features of the development and formation of the epidemic situation by comorbid socially significant infectious diseases in the region under extreme conditions of the COVID-19 pandemic.
- Наталья Польшикова, Владислав Коломиец.** Особенности развития и формирования эпидемической ситуации по коморбидным социально-значимым инфекционным заболеваниям в регионе при экстремальных условиях пандемии COVID-19. **187**
- Olga Kiselevich, Maria Kobulashvili, Anna Abramchenko, Guzal Takhtokhodzhaeva.** Diagnosticul diferențial al formațiilor unilor pulmonare rotunde: de la tuberculoză la echinococoză. **192**
- Olga Kiselevich, Maria Kobulashvili, Anna Abramchenko, Guzal Takhtokhodzhaeva.** Differential diagnosis of rounded formations in the lungs: from tuberculosis to echinococcosis.
- Ольга Киселевич, Мария Кобулашвили, Анна Абрамченко, Гузаль Тактоходжаева.** Дифференциальная диагностика округлых образований в легких: от туберкулеза к эхинококкозу. **192**
- Vladislav Kolomiets, Elizaveta Pavlenko, Kirill Rotenko.** Predictorii eficacității tratamentului pacienților cu tuberculoză odată cu dezvoltarea pandemiei COVID-19 în regiunea Federației Ruse. **195**
- Vladislav Kolomiets, Elizaveta Pavlenko, Kirill Rotenko.** Predictors of the effectiveness of treatment of tuberculosis patients with the development of the COVID-19 pandemic in the region of the Russian Federation
- Владислав Коломиец, Елизавета Павленко, Кирилл Ротенко.** Предикторы эффективности лечения больных туберкулезом при развитии пандемии COVID-19 в регионе Российской Федерации. **195**
- Valeriu Djugostran, Vasile Antipa, Svetlana Garaeva, Galina Postolatii, Lucia Ceapa-Cătană.** Caracteristica spectrului acizilor aminici liberi din sânge în tuberculoza pulmonară drogrezistentă și posibilitățile corecției dereglărilor acestuia. **198**
- Valeriu Djugostran, Vasile Antipa, Svetlana Garaeva, Galina Postolatii, Lucia Ceapa-Cătană.** Characteristic of the spectrum of free amine acids in the blood in drug-resistant pulmonary tuberculosis and the possibilities of correction of its deregulations.
- Валериу Джугостран, Василе Антипа, Светлана Гараева, Галина Постолатий, Лучия Чапа-Кэтанэ.** Характеристика спектра свободных аминокислот в крови при химио-устойчивом туберкулезе легких и возможности коррекции его нарушений. **198**
- Nicolae Bacinschi, Lorina Vudu, Stela Bacinschi-Gheorghita, Aurelia Bacinschi.** Hipotiroidismul indus de preparatele antituberculoase. **200**
- Nicolae Bacinschi, Lorina Vudu, Stela Bacinschi-Gheorghita, Aurelia Bacinschi.** Hypothyroidism induced by antituberculosis drugs.
- Николае Бачински, Лорина Вуду, Стела Бачински-Георгиита, Аурелия Бачински.** Гипотиреоз, индуцированный противотуберкулезными препаратами. **200**
- Cornelia Guzun, Stela Odobescu, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Ion Moldovanu.** Rolul simptomelor asociate migrenei în paternul clinic al durerii migrenoase. **205**
- Cornelia Guzun, Stela Odobescu, Oxana Grosu, Lilia Rotaru, Ion Moldovanu.** The role of migraine-associated symptoms in the clinical picture of migraine pain.
- Корнелия Гузун, Стелла Одобеску, Оксана Гросу, Лилия Ротару, Ион Молдовану.** Роль мигрень-ассоциированных симптомов в клинической картине мигренозной боли. **205**
- Ivasiuc Irina, Markaryan Marina, Manrikyan Gayane, Shacavets Natalia, Levco Simion, Manrikyan Mikayel, Vardanyan Izabella, Marițoi Tatiana, Cheptănaru Olga, Costea Daniela-Elena, Uncuța Diana.** Aspecte clinico-morfopatologice ale lichenului plan oral. **212**
- Ivasiuc Irina, Markaryan Marina, Manrikyan Gayane, Shacavets Natalia, Levco Simion, Manrikyan Mikayel, Vardanyan Izabella, Marițoi Tatiana, Cheptănaru Olga, Costea Daniela-Elena, Uncuța Diana.** Clinical and morphopathological aspects of oral lichen planus.
- Ивасюк Ирина, Маркарян Марина, Манрикян Гаяне, Шакавец Наталья, Левко Симион, Манрикян Микаэл, Варданян Изабелла, Марицой Татьяна, Кептэнару Ольга, Костя Даниела-Елена, Ункуца Диана.** Клинико-морфопатологические аспекты красного плоского лишая полости рта. **212**

- Marga Simion.** Rolul imagisticii prin rezonanță magnetică (IMR) în diagnosticul patologiilor tumorale și somatice. **216**
- Marga Simion.** The role of magnetic resonance imaging (IMR) in the diagnosis of tumor and somatic pathologies.
- Марга Симион.** Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике опухолевой и соматической патологии. **216**
- Marga Simion.** Eficacitatea imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) în diagnostic, revascularizare, reperfuzie și monitorizare a proceselor postischemice cerebrale. **225**
- Marga Simion.** The effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis, revascularization, reperfusion and monitoring of postischemic cerebral processes.
- Марга Симион.** Эффективность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике, ревазуляризации, реперфузии и мониторинге постишемических мозговых процессов. **225**
- Varvara Naghița, Eduard Cheptanaru, Anatol Ciubotaru, Vasile Corcea, Iurie Guzman.** Beneficiile aplicării monocuspei sintetice în corecția radicală a tetralogiei Fallot: rezultate postoperatorii precoce. **230**
- Varvara Naghița, Eduard Cheptanaru, Anatol Ciubotaru, Vasile Corcea, Iurie Guzman.** Benefits of synthetic monocusp application in radical correction of Tetralogy of Fallot: early postoperative results.
- Варвара Нагица, Эдуард Кептанару, Анатолий Чуботару, Василе Корча, Юрие Гузган.** Преимущества применения синтетических моностворок при радикальной коррекции тетрады Фалло: ранние послеоперационные результаты. **230**
- Ala Fulga, Svetlana Protopop, Lilia Andronache, Olga Tagadiuc.** Acțiunea modulatorie a *Taraxacum officinale* asupra sistemului glutationic. **235**
- Ala Fulga, Svetlana Protopop, Lilia Andronache, Olga Tagadiuc.** The modulatory action of *Taraxacum officinale* on the glutathione system.
- Алла Фулга, Светлана Протопоп, Лилия Андронаке, Ольга Тагадюк.** Модуляторное воздействие *Taraxacum officinale* на глутатионовую систему. **235**
- Plataș Victor, Ciubotaru Anatol, Cheptanaru Eduard, Guzman Iurie, Sciuca Nichifor.** Anomalia Ebstein. Studiu retrospectiv **242**
- Plataș Victor, Ciubotaru Anatol, Cheptanaru Eduard, Guzman Iurie, Sciuca Nichifor.** Ebstein anomaly. Retrospective study.
- Платаш Виктор, Чуботару Анатолий, Кептанару Эдуард, Гузган Юрие, Щука Никифор.** Аномалия Эбштейна. Ретроспективное исследование. **242**
- CAZURI CLINICE**
- Doina Ranga, Natalia Capros, Hristiana Capros.** Embolia pulmonară acută asociată cu tromboza acută a sistemului venos profund. **247**
- Doina Ranga, Natalia Capros, Christiana Capros.** Acute pulmonary embolism associated with acute thrombosis of the deep venous system.
- Дойна Ранга, Наталья Капрош, Христиана Капрош.** Острая легочная эмболия, связанная с острым тромбозом глубокой венозной системы. **247**

ARTICOLE DE SINTEZE

C.Z.U.: 616.12 – 009 – 002 : 616.858

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.01>**TULBURĂRILE DE RITM CIRCADIAN ŞI NEURODEGENERAREA PRIN PRISMA BOLII PARKINSON ŞI A TULBURĂRILOR COGNITIVE**

Mădălina CEBUC¹,
Lilia ROTARU²,
Adrian LUPUŞOR^{1,2},
Ion MOLDOVANU^{1,2},
Oxana GROSU²,
Ghenadie CĂRĂUŞU¹,
Victor VOVC^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu”, Chişinău, Republica Moldova

²Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „D. Gherman”, Chişinău, Republica Moldova

e-mail: madalinacebuc@gmail.com

Rezumat.

Tulburările de ritm circadian (TRC) se atribuie stilului de viaţă modern caracterizat prin expunere îndelungată la surse de lumină albastră, lucru în ture, stres cronic şi viaţă socială nocturnă. În mod individual, ritmurile circadiene dezorganizate constituie factori de risc în dezvoltarea diferitor patologii, printre care şi cele neurodegenerative. În paralel, observăm îmbătrânirea populaţiei cu creşterea incidenţei bolilor neurodegenerative (BN), declinul cognitiv devenind o problemă societală. Astfel, această sinteză a literaturii îşi propune conturarea interconexiunii TRC - BN - tulburări cognitive din aspect fiziopatologic în baza modelului bolii Parkinson. Obiectivul final al studiului este evidenţierea metodelor de profilaxie a declinului rezervei cerebrale şi cognitive produse de TRC în scopul ameliorării calităţii vieţii prin scăderea anilor de viaţă ajustaţi cu incapacitate (DALY).

Cuvinte cheie: tulburările de ritm circadian, boala Parkinson, tulburări cognitive, boli neurodegenerative, demenţa, ceasul circadian, genele CLOCK.

Abstract: Circadian rhythm disruptions and neurodegeneration through Parkinson disease and cognitive disruptions.

Circadian rhythm disorders (CRD) result from modern lifestyles characterized by long exposure time to blue light, shift-work, chronic stress and night-time social activities. The disruption of circadian rhythms represents an individual risk factor in the development of various diseases, including neurodegenerative ones. Simultaneously, the demographic ageing is associated with the rising incidence of neurodegenerative diseases (ND), the cognitive decline becoming a societal problem. Thus, this literature review's purpose is to outline the interconnection between CRD – ND – cognitive disruptions from a pathophysiological angle based on the example of Parkinson disease. The final objective of the study is to depict what are the prophylactic measures against brain and cognitive reserve's decline caused by CRD in order to enhance life quality by lowering the DALY index.

Keywords: circadian rhythm disorders, Parkinson disease, cognitive disruption, neurodegenerative diseases, dementia, circadian clock, CLOCK genes.

Резюме: Нарушения циркадных ритмов и нейродегенерация на примере болезни Паркинсона и когнитивных расстройств

Нарушения циркадных ритмов (НЦР) связаны с современным образом жизни, характеризующимся длительным воздействием источников синего света, сменной работой, хроническим стрессом и ночной общественной жизнью. Дезорганизованные циркадные ритмы являются непосредственно факторами риска развития различных патологий, в том числе нейродегенеративных. В то же время, наблюдается старение населения с увеличением частоты нейродегенеративной заболеваемости (НЗ), снижение когнитивных функций становясь общественной проблемой. Таким образом, данный синтез научной литературы направлен на то, чтобы с физиopatологической точки зрения наметить взаимосвязь между НЦР – НЗ – когнитивными расстройствами на примере болезни Паркинсона. Конечная цель исследования – это перечисление методов профилактики снижения церебрального и когнитивного резерва вырабатываемого НЦР, чтобы улучшить качество жизни за счет сокращения индекса DALY.

Ключевые слова: нарушения циркадных ритмов, болезнь Паркинсона, когнитивные расстройства, нейродегенеративные заболевания, деменция, циркадные часы, гены CLOCK.

Introducere.

În cadrul societății moderne, ritmurile circadiene sunt puse la încercare de numeroși factori perturbatori. Un rol deosebit se atribuie expunerii prelungite la surse luminoase pe tot parcursul zilei – de la iluminarea încăperilor la utilizarea computerelor sau smartphone-urilor până noaptea târziu. La fel, sunt acuzate stilurile de viață foarte active cu program de lucru sau activități sociale nocturne sau în ture, accesul la călătorii intermeridionale și/sau stresul psihemoțional cronic [4,14]. Toți acești factori au ca rezultat dezvoltarea perturbărilor de ritm circadian.

Creșterea indicilor de dezvoltare umană și progresul medicinei sunt factori care contribuie la îmbătrânirea populației în special în țările înalt dezvoltate. Simultan, se înregistrează o creștere a numărului de persoane diagnosticate cu boli neurodegenerative și anume a demențelor. Numărul de cazuri de boală Parkinson s-a dublat pe parcursul ultimilor douăzeci de ani, probabil din cauza perfecționării metodelor de diagnostic sau a majorării expunerii la factori de risc [19]. Declinul cognitiv pe fundalul schimbărilor legate de vârstă devine o problemă de societate obligând adaptarea la necesitățile acestui grup de populații din punct de vedere a managementului medical și logistic.

Prin urmare, această sinteză a literaturii își propune drept obiectiv evidențierea interconexiunii perturbărilor de ritm circadian, maladiilor neurodegenerative și declinului cognitiv. De menționat faptul că tulburările de ritm circadian prezintă factori de risc în procesele neurodegenerative prin inducerea mecanismelor fiziopatogenetice la nivelul sistemului nervos central. Ca model în această lucrare vom utiliza exemplul bolii Parkinson. Finalitatea acestei cercetări fiind evidențierea metodelor de prevenție ce pot fi aplicate pentru ameliorarea calității vieții la nivel societal.

Materiale și metode.

Acest studiu reprezintă o sinteză de literatură bazată pe analiza 26 de articole publicate în intervalul de ani 2018 – 2022 selectate din bazele de date PubMed, Scopus și UpToDate. Excepție fac două surse din 2015 (Berry & Wagner, 2015; Svensson et al., 2015) care au fost selectate din referințele unor articole.

Rezultatele studiului.

I. Ritmurile Circadiene și cogniția

Ritmurile circadiene (RC) reprezintă ciclurile de aproximativ 24 ore generate endogen care coordonează procesele fiziologice într-un organism în scopul menținerii homeostaziei acestuia [1,2]. Ele sunt auto-întreținute prin intermediul unui ceas molecular care persistă indiferent de *zeitgeberi* - indicatorii de timp exogeni. De remarcat capacitatea RC de a se supune fenomenul de *entrainment* (în română: de antre-

nare), ceea ce înseamnă că se pot adapta și fi modulate de *zeitgeberi* precum oscilațiile lumină/întuneric, activitățile sociale sau activitatea fizică [3,4].

Fiecare celulă și țesut în organism prezintă un ceas propriu care funcționează de sine stătător constituind ritmuri circadiene periferice. În organismul uman, pentru a eficientiza și asigura echilibrul între diverse procese fiziologice, ansamblul ceasurilor periferice sunt coordonate de nucleii suprachiasmatici (NSC) - conglomerări de aproximativ 20 000 neuroni specializați și localizați în hipotalamusul anterior [1]. NSC primește impulsurile direct de la retină prin traktul retinohipotalamic (TRH) astfel, sincronizând ceasul biologic endogen cu informațiile exogene despre oscilațiile lumină/întuneric [5]. Respectiv, lumina e *zeitgeber*-ul cheie în organizarea activității de „*master clock*” sau „*circadian peacemaker*” a neuronilor NSC, iar ciclul somn/veghe constituie principalul ritm circadian [3].

Expunerea la lumină timp îndelungat și la o intensitate mare, va inhiba activitatea secretorie a epifizei prin creșterea impulsurilor de la NSC. La diminuarea luminozității, se produce dezinhibarea glandei pineale cu creșterea treptată a concentrațiilor serice de melatonină – „*hormonul somnului*”. Acest fenomen este baza DMLO – *Dim Light Melatonin Onset* (Melatonina în Lumină Slabă) - care reprezintă unul din cei mai relevanți biomarkeri a ritmului circadian [5,6]. Trebuie de menționat că receptorii informației fotonice la nivelul retinei – *intrinsically photosensitive retinal ganglionar cells* (ipRGCs) – funcționează independent de calea optică, astfel, cecitatea nu va afecta ritmurile circadiene și DMLO rămâne un marker relevant [7].

La nivelul fiecărei celule, indiferent de *zeitgeberi*, pe o perioadă de 24 ore este exprimat „*core molecular clock*” – ceasul molecular principal. Funcționarea acestuia este bazată pe un *transcription-translation feedback loop* constituită din componenta pozitivă (BAML1-CLOCK) și cea negativă (PER-CRY) [2,7]. Respectiv, heterodimerul BMAL1-CLOCK este factor de transcriere pentru proteinele PER și CRY, care la rândul lor vor inhiba țintit sinteza BMAL1. Acest proces este susținut de un set de bucle transcripție/translație adiționale care implică proteinele REV-ERB și ROR - prima inhibă, iar a doua stimulează sinteza BMAL1 [2,8].

Procesele cognitive ne asigură o interacțiune eficientă cu mediul înconjurător prin integrarea și analiza diferitelor informații, acumularea de cunoștințe, amintiri și modelarea comportamentului în relație cu acestea [9]. Performanțele cognitive manifestă ritmicitate circadiană și homeostatică. Prin urmare, calitatea atenției, memoriei sau funcției executive oscilează

pe parcursul unei zile: performanțe înalte fiind înregistrate între orele 10h00-14h00 și 16h00-22h00, iar performanțe reduse între orele 14h00-16h00, noaptea târziu și dimineața devreme [9,10]. Suplimentar, asupra capacităților cognitive acționează: cronotipul persoanei (tip „priveghetoare” sau „bufniță”), gradul de expunere la lumină pe parcursul zilei și oscilațiile în temperatura bazală [10]. Merită menționat rolul melatoninei în asigurarea rezervei cognitive și capitalului neurobiologic prin efectul antiinflamator, anti-oxidant, anti-apoptotic sau de restabilire sinaptică și neurogeneză, în deosebi la nivelul *hippocampus*-ului [11,12]. Astfel, un ciclu somn-veghe stabil va contribui la ameliorarea flexibilității, capacității și eficienței rețelelor inter-neuronale și a capacităților de compensare a sistemului nervos central [13].

II. Tulburările de ritm circadian

Tulburările de ritm circadian (TRC) apar prin pierderea sincronității dintre ritmurile circadiene generate endogen și cele exogene (de mediu, preferate de individ) [4,14]. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor de Somn – Ediția 3 (ICSD - 3) propuse de Academia Americană a Medicinii Somnului, TRC presupun o desincronizare a ritmurilor pe o perioadă de cel puțin trei luni, excepția de la criteriul de timp fiind sindromul jet-lag (de decalaj orar) [4].

Diverse aspecte din stilul de viață modern pot fi atribuite dezvoltării perturbărilor de ritm circadian precum iluminarea nocturnă, stilul de viață hectic și stresul excesiv. În prim plan, poate fi incriminată democratizarea iluminării, computerelor și smartphone-urilor care a dus la o supraexpunere la lumină, în special în perioada întunecată a zilei, conducând la perturbări ale ciclului somn-veghe. Aceasta se explică prin sensibilitatea sporită a neuronilor ipRGC la lumina albastră ($\lambda=480\text{nm}$) emisă de ecrane care produce inhibarea sintezei de melatonină și rezultă cu un avans de fază a RC [3]. Idem, expunerea cronică la stres majorează producția de catecolamine și glucocorticoizi care produc supraexcitarea sistemului nervos central ceea ce rezultă cu diminuarea calității somnului. Alte cauze includ răspândirea călătoriilor inter-meridionale și lucrului în ture care favorizează patern-uri de somn iregulare.

Etiopatogenetic, TRC pot fi cauzate prin afectarea componentei interne sau a celei externe/de mediu, iar în dependență de acțiunea alterantă produsă asupra perioadei RC se va manifesta prin avansare sau întârziere de fază [14]. Se disting patru perturbări de ritm circadian ce implică ritmurile generate endogen: ciclul somn-veghe cu avans se fază, ciclul somn-veghe cu întârziere de fază, ciclul somn-veghe non-24-ore, ciclul somn-veghe iregular. TRC produse de factori externi

sunt sindromul de jet-lag (călătorii inter-meridionale, de decalaj orar) și shift-work (lucrul în ture) [14].

Diagnosticul tulburărilor de ritm circadian se realizează prin intermediul tabloului clinic. Conform ICSD-3 o serie de criterii trebuie să fie îndeplinite pentru a pune acest diagnostic: prezența unui ciclu somn-veghe dezorganizat; insomnia și/sau somnolență excesivă; deteriorarea funcției neuro-comportamentale. Pentru a ajuta la depistarea acestor semne pot fi utilizate o serie de metode obiective: jurnalul de somn, actinografia încheieturii mâinii, dozarea melatoninei serice, termometria temperaturii bazale a corpului [14].

Perturbările de ritm circadian nu se limitează la simpla afectare a calității somnului, ci prezintă un factor predispozant la apariția diferitor maladii. Se evidențiază rolul lor în patologia cardiovasculară, oncologică, psihiatrică sau în sindroamele metabolice [5]. La fel, TRC contribuie la dezvoltarea bolilor neurodegenerative, printre care se regăsește boala Parkinson. În cazul acesteia, TRC reprezintă atât un factor de risc cât și un semn prodromal al bolii care uneori se poate manifesta zeci de ani înainte de alte simptome specifice [15]. Astfel, se argumentează interesul studierii ritmurilor circadiene ca țintă în tratamentul și prevenirea bolii Parkinson.

III. Bolile neurodegenerative

Bolile neurodegenerative (BN) sunt un grup de patologii asociate înaintării în vârstă caracterizate prin degradarea treptată a structurilor neuronale și a funcțiilor SNC [16,17]. Tabloul clinic al BN se descrie printr-un colaj de simptome produse de declinul componentei neurocognitive, motorie și circadiene, la baza cărora se află acumularea de produse proteice alterate [17,18].

În regiunea europeană OMS, patologiiile neurologice ocupă a treia poziție după cele cardiovasculare și oncologice în baza DALY - „*Disability Adjusted Life Years*”, care semnifică din engleză numărul de ani pe care bolnavul îi petrece trăind cu o anumită patologie. Top trei-ul patologiiilor neurologice după DALY în Europa este compus din: accidentele vasculare cerebrale, demențele și cefaleele. Astfel, demențele constituie a doua cea mai frecventă sursă de DALY, cu 25% [23-28%], în țările Uniunii Europene (27 țări și Regatul Unit) conform Global Burden Study 2016, în perioada de studiu 1990-2016 [19]. Aceste date epidemiologice sugerează ponderea crescândă pe care o au BN în societate, în special ținând cont de îmbătrânirea populației și de evoluția lor trenantă.

Diferențierea dintre diversele tipuri de boli neurodegenerative se efectuează în baza tabloului clinic sau a modificărilor fiziopatologice. Tabloul clinic va

fi mai ilustrativ în contextul stadiilor incipiente ale bolii fiind mai ușoară depistarea structurilor neuronale implicate. Respectiv, declinul funcțiilor cerebrale înalte, cogniției și instalarea demenței sunt specifice afectării neocortexului, *hippocampus*-ului, sistemului limbic sau/și a complexului *entorhinal* [17]. Din acest grup de BN face parte boala Alzheimer, demența fronto-temporală sau cu corpi Lewy. Disfuncțiile motorii hipo-/hiperkinetice definesc afectarea ganglionilor bazali, talamusurilor, ariilor corticale motorii, nucleilor motori periferici, nucleilor cerebelari sau a trunchiului cerebral [17,18]. Printre acestea se deosebesc boala Parkinson, boala Huntington sau scleroza amiotrofică laterală.

Modificările fiziopatologice de bază în BN implică metabolismul proteic care rezultă cu acumulări de proteine intra-/extracelulare cu proprietăți fizico-chimice modificate sau *misfolding* (modificarea post-tranlațională defectuoasă caracterizată prin plierea greșită a proteinelor). În dependență de tipul de proteină depozitat în SNC, se deosebesc: tau-patiile (boala Alzheimer, demența fronto-temporală), alpha-sinucleinopatii (boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, atrofia multisitemica), TDP-43 (TAR DNA binding protein 43) proteinopatii (demența LATE – Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy), FUS/FET proteinopatii (scleroza amiotrofică laterală), bolile prionice, bolile cu repetiții trinucleotidice (boala Huntington), neuroserpinopatii (*Familial Encephalopathy with Neuroserpin Inclusion Bodies* - FENIB), ferritinopatii, amiloidozele cerebrale (boala Alzheimer) [17,20,21].

Dintre BN citate mai sus, prioritate în acest review a literaturii i se atribuie bolii Parkinson (BP). Boala Parkinson este o patologie neurodegenerativă cronică, progresivă caracterizată clinic prin deficit motor: bradikinezie cu tremor de repaus sau/și rigiditate; care răspunde la terapia dopaminergică [7,22]. Reprezintă forma cea mai frecventă de parkinsonism. De asemenea, cuprinde un spectru de simptome non-motorii: perturbări de somn, declin cognitiv, disosmia sau constipația [18]. Din punct de vedere fiziopatologic, BP se atribuie pierderii neuronilor dopaminergici din *substantia nigra pars compacta* și *locus coeruleus*; și acumularea de corpi Lewy formați din agregate de alpha-sinucleine fibrilară și ubiquitine [7,23].

IV. Corelația dintre tulburările de ritm circadian și neurodegenerarea

Din aspectul fiziopatologic, tulburările de ritm circadian și bolile neurodegenerative descriu o relație de bidirecționalitate – una conducând la alta și vice-versa. Acest studiu analitic se axează pe mecanismele prin care TRC contribuie la dezvoltarea și

progresarea BN. Astfel, identificăm trei verigi patogenetice principale: dismetabolismul proteic al sistemului nervos central, neuroinflamația și mecanisme neuroprotective deficitare.

Dishomeostazia proteică în BN se explică prin acumularea în diversele compartimente a SNC a proteinelor proteice degradate sau *misfolded*, diseminarea acestora și incompetența mecanismelor de clearance. În boala Parkinson, diverse modificări genetice sau epigenetice duc la sinteza de proteine neuronale cu modificări conformaționale care au tendință spre acumulare formând incluziuni citozolice [24]. Pot fi exemplificate: alpha-sinucleina (gena SNCA) implicată fiziologic în activitatea sinaptică; Parkin (gena PARK2) și PINK1 (gena PARK6) proteine asociate activității mitocondriale [18,23]. Respectiv, în cazul perturbărilor de ritm circadian vor fi compromise mecanismele de clearance intracelular al neuronilor prin activitatea redusă a *ubiquitin-proteasome*-ului, *endosomal-lysosomal pathway* și exocitozei [25]. Idem, în TRC se atestă defecte de clearance a interstițiului prin inactivarea proteazelor interstițiale, reducerea autofagiei gliale, scăderea excreției deșeurilor proteice pe calea sistemului limfatic și a barierei hematoencefalice [11].

Una din funcțiile ritmului circadian este reglarea activității sistemului imun. S-a observat că în perioada de veghe sinteza crescută de BMAL1 și scăzută de REV-ERB se asociază cu stimularea producției de citokine proinflamatorii [4,13]. Respectiv, tulburările de ritm circadian, cu somn de durată scurtă și necalitativ perturbă imunitatea înăscută și dobândită periferică creând terenul unei stări inflamatorii cronice sistemice care se răsfrânge inclusiv asupra sistemului nervos central.

Starea sistemică proinflamatorie cronică duce la activarea celulelor gliale. Microglioza și astroglioza reactivă se traduc prin modificarea micromediului SNC care se soldează cu producție sporită de citokine și specii reactive de oxigen (ROS) toxice pentru celulele nervoase, scăderea capacității de eliminare a deșeurilor proteice prin autofagie și reducerea dimensiunilor spațiului limfatic (spațiul perivascular Virchow-Robin) [6,7,16]. În cazul bolii Parkinson, neuroinflamația produce disfuncția severă a neuronilor dopaminergici. Prin oxidarea glutatationului de către ROS cu conversia glutamatului și cisteinei în polipeptidele glutamil și cistinil, se inhibă lanțul respirator mitocondrial și activitatea *proteasome*-ului 26S [7]. Prin urmare, se pierde capacitatea de detoxifiere a neuronului și se acumulează deșeuri proteice intracitozolice care au ca finalitate declanșarea apoptozei.

Un alt mod prin care ar influența TRC în dezvoltarea BP este teoria producției de alpha-sinucleină în tractul gastro-intestinal (TGI). Respectiv, afectarea

imunității periferice și regimurile alimentare neconforme RC duc la alterarea microbiotului TGI ceea ce amplifică inflamația locală [16]. S-a observat că inflamația cronică produsă duce la sinteza și agregarea în celulele nervoase ale TGI a unor cantități sporite de alpha-nucleină care prin sistemul de translocare axonală retrogradă a nervului vag ajung la nivelul SNC favorizând dezvoltarea BP [8]. Acest mecanism ar explica apariția cazurilor sporadice de boala Parkinson, ipoteza fiind susținută de riscul scăzut de dezvoltare a BP la pacienții cu vagotomie [16, 27].

Modificările neurodegenerative în prezența tulburărilor de ritm circadian sunt datorate inclusiv debalansării dintre factorii agresori și cei protectori. Principalele efecte neuroprotective sunt asigurate de melatonină – hormon reglator al ritmurilor circadiene, ale cărei concentrații serice maxime sunt la miez de noapte [12]. Printre numeroasele efecte pe care le are se numără: *scavenger* de ROS, antioxidant, degradează granulele de stres, inhibă sinteza enzimelor pro-apoptoză și proinflamatorii, stabilizarea potențialelor membranare și reducerea stărilor de hiperexcitabilitate neuronale, promovarea neurogenezei indusă de BDNF [8, 18]. Acțiunea protectivă specifică melatoninei în boala Parkinson se traduce prin stimularea sintezei de dopamină, inhibă apoptoza prin scăderea sintezei caspazelor 3 și crește exprimarea Bcl2 (*B-cell lymphoma 2 protein*) față de Bax (*Bcl2 associated X protein*), inhibă activarea NFκB (*Nuclear Factor kappa B*) și sinteza COX2 (*ciclo-oxigenaza 2*) [18]. De asemenea, contribuie la ubiquitarea alpha-sinucleinelor, activarea proteazomului și autofagiei acestora.

Tulburările de ritm circadian contribuie la declinul cognitiv în mod independent de modificările involutive asociate vârstei. Unul din mecanismele incriminate este microglioza hipocampală indusă de neuroinflamare [6], aceasta fiind o structură sensibilă la micromediul citokinic. TRC pot conduce la aplatizarea picurilor de melatonină și respectiv concentrații reduse în cadrul ciclurilor somn/veghe dezorganizate [10]. Respectiv, efectele protective ale hormonului somnului sunt insuficiente. Idem, contribuie stresul cronic în particular sindromul de stres post-traumatic [16]. Trebuie de luat în considerare faptul că gravitatea manifestării deficitului cognitiv poate varia în baza rezervei cognitive sau/și cerebrale a individului. Astfel, o persoană ce dispune de un capital neurobiologic înalt – multiple conexiuni sinaptice, și o capacitate de adaptabilitate sporită va fi mai puțin afectată de modificările patologice [13].

Concluzii și recomandări

Sinteza de literatură a reliefat importanța studierii tulburărilor de ritm circadian ca factor predispozant în dezvoltarea modificărilor neurodegenerative și

progresia declinului cognitiv prin evidențierea interconexiunii acestora. Demențele constituie patologii geriatrice ale căror prevalență crește și duce la majorarea DALY la nivel global, în mod deosebit în țările cu indice de dezvoltare înalt. La rândul lor, ritmurile circadiene dezorganizate pe fondul stilului de viață contemporan contribuie la alterarea homeostaziei neuronale și accelerarea instalării deficitului cognitiv. Astfel, principalele mecanisme fiziopatologice incriminate sunt dismetabolismul proteic, neuroinflamația și pierderea capacităților protective neuronale. În timp, ele conduc la alterări din ce în ce mai pronunțate în micromediul sistemului nervos central cu instalarea neurodegenerării prin pierderea capitalului neurobiologic și într-un final a rezervei cognitive.

Sublinierea relevanței ritmurilor circadiene în menținerea rezervei cerebrale și cognitive, obligă elaborarea unor strategii noi de combatere a proceselor neurodegenerative în contextul îmbătrânirii demografice. Prin urmare, pot fi oferite o serie de recomandări care vor reduce în timp rata de dezvoltare și progresie a afectării neuronale. În special, trebuie de optimizat timpul petrecut în fața ecranelor în special înainte de somn. Astăzi majoritatea smartphone-urilor și laptop-urilor posedă opțiunea de „*eye comfort shield*” (ecran de confort pentru ochi) care este recomandată de activat spre seară pentru a diminua efectul excitator a luminii albastre. Suplimentar este încurajată activitatea fizică regulată pentru efectele sale anti-inflamatorii și de diminuare a stresului psiho-emoțional. Respectarea dietei alimentare și favorizarea unui microbiot gastro-intestinal echilibrat sunt, idem, cheie în evitarea neuroinflamației. Adaptarea activității intelectuale la specificul circadian al proceselor cognitive pot asigura pe viitor plafonarea efectelor senescenței neuronale asupra cogniției printr-un grad înalt de adaptabilitate și compensare.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului Program de Stat 20.80009.8007.39.

Referințe:

1. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):307-318. doi:10.1016/S1474-4422(18)30461-7
2. Lananna B V., Musiek ES. The wrinkling of time: Aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2020;139(March). doi:10.1016/j.nbd.2020.104832
3. Berry RB, Wagner MH. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Sleep Medicine Pearls.* Published online 2015:626-634. doi:10.1016/b978-1-4557-7051-9.00040-1
4. Steele TA, St Louis EK, Videnovic A, Auger RR. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: a Contempo-

- rary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):53-74. doi:10.1007/s13311-021-01031-8
5. Hou Y, Liu L, Chen X, Li Q, Li J. Association between circadian disruption and diseases: A narrative review. *Life Sci*. 2020;262. doi:10.1016/j.lfs.2020.118512
6. Carter B, Justin HS, Gulick D, Gamsby JJ. The Molecular Clock and Neurodegenerative Disease: A Stressful Time. *Front Mol Biosci*. 2021;8(March):1-18. doi:10.3389/fmolb.2021.644747
7. Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Circadian rhythms, Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Story of Parkinson's Disease. *Cells*. 2020;9(2):1-15. doi:10.3390/cells9020314
8. Kinoshita C, Aoyama K, Nakaki T. *Neuroprotection Afforded by Circadian Regulation of Intracellular Glutathione Levels: A Key Role for MiRNAs*. Vol 119. Elsevier B.V.; 2018. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.023
9. Valdez P. *Circadian Rhythms in Attention*. Vol 92.; 2019.
10. Gonzalez MMC, Desseilles M, Peirson SN, et al. Light and Cognition: Roles for Circadian Rhythms, Sleep, and Arousal. *Front Neuroendocrinol*. 2018;9:1. doi:10.3389/fneur.2018.00056
11. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2019;54:100764. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100764
12. Cardinali DP. *Melatonin and Healthy Aging*. Vol 115. 1st ed. Elsevier Inc.; 2021. doi:10.1016/bs.vh.2020.12.004
13. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's and Dementia*. 2020; 16(9):1305-1311. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219
14. Goldstein CA. Overview of circadian sleep-wake rhythm disorders. *UpToDate*. Published online 2022:1-33.
15. Wilckens KA, Chahine LM. Sleep and circadian rhythms in the treatment, trajectory, and prevention of neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis*. 2020; 145(September). doi:10.1016/j.nbd.2020.105075
16. Madore C, Yin Z, Leibowitz J, Butovsky O. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*. 2020; 52(2):222-240. doi:10.1016/j.immuni.2019.12.003
17. Kovacs GG. *Concepts and Classification of Neurodegenerative Diseases*. Vol 145. 1st ed. Elsevier B.V.; 2018. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3
18. Chen D, Zhang T, Lee TH. Cellular mechanisms of melatonin: Insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*. 2020;10(8):1-26. doi:10.3390/biom10081158
19. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2020; 5(10):e551-e567. doi:10.1016/S2468-2667(20)30190-0
20. Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BM, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies Front Neurol*. 2019; 10:363. doi:10.3389/fneur.2019.00363
21. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): Consensus working group report. *Brain*. 2019;142(6):1503-1527. doi:10.1093/brain/awz099
22. Caproni S, Colosimo C. Diagnosis and Differential Diagnosis of Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):13-24. doi:10.1016/j.cger.2019.09.014
23. De Lazzari F, Bisaglia M, Zordan MA, Sandrelli F. Circadian rhythm abnormalities in parkinson's disease from humans to flies and back. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):1-22. doi:10.3390/ijms19123911
24. van Heesbeen HJ, Smidt MP. Entanglement of Genetics and Epigenetics in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2019;13(March):1-15. doi:10.3389/fnins.2019.00277
25. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2019;54(January):100764. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100764
26. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science (1979)*. 2020; 56(October):50-56.
27. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015; 78(4):522-529. doi:10.1002/ana.24448

C.Z.U.: 618.2: 616,12 – 002.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.02>

TULBURĂRILE DE RITM CIRCADIAN ŞI DE SOMN LA FEMEILE GRAVIDE

Dumitrița CAZAC-STAMATI¹,

Lilia ROTARU²,

Oxana GROSU²,

Stela ODOBESCU²,

Svetlana LOZOVANU¹,

Adrian LUPUŞOR^{1,2},

Ion STAMATI¹

¹Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", Chişinău, MD

²Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chişinău, MD

email: adrian.lupusor@usmf.md

Rezumat.

Ritmul circadian este un proces endogen care are o periodicitate de aproximativ 24 de ore şi stimulează anticiparea evenimentelor repetate şi regulate care au loc zilnic, permiţând reglarea majorităţii sistemelor fiziologice majore la om, cât şi la animale. Astfel, studiile au demonstrat că perturbarea ritmului circadian şi de somn este o cauză frecventă a unui şir de patologii pentru populaţia generală, inclusiv pentru gravide şi fătul lor. Scopul acestui articol este de a realiza o revistă a literaturii depre relaţia dintre tulburărilor de ritm circadian şi de somn la femeile gravide şi influenţa acestora asupra dezvoltării fătului, cât şi a viitorului adult în devenire. Sarcina este o perioadă critică în care sistemul şi organele unui nou corp uman se dezvoltă, iar orice perturbare a mediului în care creşte fătul poate duce la tulburări de dezvoltare modificatoare ale funcţiilor metabolice şi fiziologice ale fătului. Astfel menţinerea unui ritm circadian neperturbat inclusiv pe parcursul sarcinii protejează sănătatea mamei, cât şi a copilului, reducând susceptibilitatea dezvoltării anumitor boli postnatale mai târziu în viaţă.

Cuvinte cheie: ceas circadian, cronoterapie, perturbare circadiană, sarcină, somn.

Summary: The circadian rhythm and sleep disorders in pregnant women.

The circadian rhythm is an endogenous process that has a periodicity of approximately 24 hours and stimulates the anticipation of repeated and regular events that occur daily, enabling the regulation of most major physiological systems in humans and animals. Thus, studies have shown that disruption of circadian rhythm and sleep is a frequent cause of a series of pathologies for the general population, including pregnant women and their fetus. The purpose of this article is to review the literature on the relationship between circadian rhythm and sleep disorders in pregnant women and the influence on the development of the fetus, as well as the future developing adult. Pregnancy is a critical period in which the systems of organs of a new human body are developing, and any disturbance in the environment in which the fetus grows can lead to developmental disorders that alter the metabolic and physiological functions of the fetus. Thus, maintaining an undisturbed circadian rhythm, including during pregnancy, protects the health of both the mother and the child, reducing the susceptibility to the development of certain postnatal diseases later in life.

Keywords: circadian clock, circadian disruption, chronotherapy, pregnancy, sleep.

Аннотация: Циркадные ритмы и нарушения сна у беременных.

Циркадный ритм — это эндогенный процесс с периодичностью около 24 часов, который стимулирует ожидание повторяющихся и регулярных событий, происходящих ежедневно, что позволяет регулировать большинство основных физиологических систем человека и животных. Таким образом, исследования показали, что нарушение циркадного ритма и сна является частой причиной ряда патологий у населения в целом, в том числе у беременных женщин и их плода. Целью данной статьи является проведение обзора литературы о взаимосвязи циркадианных ритмов и нарушений сна у беременных и их влиянии на развитие плода, а также будущего развивающегося взрослого человека. Беременность является критическим периодом развития систем и органов нового организма человека, и любое нарушение среды, в которой растёт плод, может привести к нарушениям развития, изменяющим метаболические и физиологические функции плода. Таким образом, поддержание ненарушенного циркадного ритма, в том числе во время беременности, защищает здоровье как матери, так и ребенка, снижая предрасположенность к развитию некоторых постнатальных заболеваний в более позднем возрасте.

Ключевые слова: беременность, циркадные часы, циркадные нарушения, хронотерапия, сон.

1. Introducere.

Ritmul circadian este un proces endogen care are o periodicitate de aproximativ 24 de ore [1]. Stimulează anticiparea evenimentelor repetate și regulate care au loc zilnic, aproximativ la aceeași oră în organism, permițând reglarea majorității sistemelor fiziologice majore la om, cât și la animale [2].

Sistemul circadian la om este organizat într-o manieră ierarhică în care ceasul principal, situat în nucleul suprachiasmatic din hipotalamusul anterior, guvernează cu brio acest proces [1,3]. Nucleul suprachiasmatic coordonează și alți oscilatori circadieni centrali, inclusiv glanda pituitară, care ulterior organizează ceasurile locale situate în țesuturile periferice și aliniaza întregul sistem circadian la ciclul exterior lumină/întuneric [1,3]. Acest lucru permite organismului uman să coordoneze activitățile endogene și comportamentale în funcție de momentul zilei, promovând sincronizarea internă și externă.

Sarcina este o perioadă critică în care sistemul și organele unui nou corp uman se dezvoltă. Orice perturbare a mediului în care crește fătul poate duce la tulburări de dezvoltare care produc modificări permanente ale funcțiilor metabolice și fiziologice ale fătului [4,5]. O ipoteză propusă în 1990 de epidemiologul britanic David Barker, cunoscută sub numele de ipoteza Barker, afirmă că mediul în timpul dezvoltării embrionare și fetale crește susceptibilitatea dezvoltării anumitor boli postnatale mai târziu în viață [6], iar aceste efecte sunt denumite programare fetală, care evidențiază legătura potențială dintre factorii materni asupra creșterii fetale și, ulterior, sănătatea sugarului.

De asemenea, sarcina este considerată o perioadă susceptibilă de cronodisrupție, deoarece femeile însărcinate suferă adesea schimbări fizice, fiziologice, emoționale și sociale, care le pot modifica stilul obișnuit de viață, iar problemele de somn precum insomnia și deficiența de somn se numără printre problemele frecvent raportate în timpul gestației [7]. Mai mult, ciclurile de somn/veghe sunt strâns legate de sistemul circadian, iar somnul întrerupt în timpul sarcinii ar putea afecta ritmul circadian matern, cât și ritmul circadian al fătului. Astfel menținerea unui ritm circadian neperturbat inclusiv pe parcursul sarcinii nu este un moft, ci absolut o necesitate [8].

2. Tulburări de ritm circadian și de somn la femeile gravide

Tulburările de ritm circadian și de somn sunt frecvent observate la femeile însărcinate, astfel este foarte important identificarea și recunoașterea lor precoce în sarcină, pentru a preveni orice efect potențial nociv atât pentru sănătatea mamei cât și a fătului.

CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A TULBURĂRILOR DE SOMN

Tulburări de tip intrinsec

Tulburări de întârziere a fazei somnului - orele de somn și de trezire sunt mai târzii, în comparație cu persoanele fără tulburări, cu incapacitatea izbitoare de a adormi, cât și de a se trezi mai devreme la o oră dorită.

Tulburări de avansare a fazei somnului - orele de somn și de veghe sunt mai devreme în comparație cu persoanele fără tulburări, cu incapacitatea izbitoare de a rămâne treaz, cât și de a dormi până la ora dorită.

Sindromul familial avansat în faza de somn - este legat de un mod de moștenire autosomal dominant, fiind asociat cu o mutație greșită la nivelul genei PER2, persoanele afectate trezindu-se în jurul orei 2 dimineața și mergând la culcare în jurul orei 19:00.

Tulburări neregulate ale ritmului somn-veghe - persoanele afectate experimentează un somn fragmentat și foarte dezorganizat, care se poate manifesta sub forma unor treziri frecvente în timpul nopții și a somnolenței în timpul zilei.

Tulburări de somn-veghe non-24h - se caracterizează prin modele cronice ale ciclurilor de somn/veghe care nu sunt antrenate de ciclul de mediu lumină-întuneric timp de 24 de ore, întâlnindu-se la persoanele care suferă de orbire.

Tulburări de tip extrinsec

Tulburări de somn din timpul turelor - incapacitatea de a adormi (în timpul zilei) și de a rămâne treaz (noaptea) la orele necesare pentru programul de lucru.

Tulburări de somn influențate de diferențele de fus orar - incapacitatea de a adormi și de a se trezi din cauza călătoriilor în zone cu diferențe de fus orar [9].

3. Epidemiologie

Tulburările de ritm circadian și de somn sunt dereglări care afectează mai mult de 90 % din femeile gravide, prevalența lor crescând odată cu evoluția gestației.

Schimbările în somn din timpul sarcinii reflectă modificări ale mai multor aspecte corp-minte, inclusiv factori anatomici, fiziologici, hormonal și psihologici. Spre exemplu, greutatea crescută (cu până la 20% mai mult decât greutatea pre-gestațională) și volumul uterin cuprind cele mai semnificative modificări anatomice. Astfel, volumul uterin afectează ridicarea diafragmei, ducând la insuficiență respiratorie, iar dificultățile de re poziționare a corpului afectează atât continuitatea somnului, cât și inițierea [10].

De asemenea, modificările fiziologice legate de sarcină includ digestia mai lentă, constipația și refluxul gastroesofagian, afectând peste 75% dintre femeile însărcinate din unele populații, iar micțiunea nocturnă, care este legată de creșterea excreției de

sodiu peste noapte, poate afecta, în aceeaşi măsură, fragmentarea somnului [11].

Totodată, modificările hormonale din timpul gestaţiei sunt, fără îndoială, cei mai importanţi factori care afectează durata, calitatea şi fiziologia somnului.

Cea mai frecventă dereglare de somn este insomnia [12], prevalenţa ei variând de la 5-38% pentru femeile din primele luni ale gestaţiei şi până la 60% în cele opt săptămâni înainte de naştere [13].

De asemenea, sindromul picioarelor neliniştite în timpul sarcinii afectează în jur de 11,3% femei, cu o prevalenţă de 30% în al treilea trimestru. Totodată, pentru narcolepsie prevalenţa este de 14/1.000 femei gravide, pentru tulburările de ritm circadian este de aproximativ 3-10%, iar pentru tulburările de respiraţie în somn, care se referă la o varietate de aberaţii a modelelor de somn, variază între 10-32% din sarcini [14].

4. Factori de risc

Tulburările de ritm circadian şi de somn la femeile însărcinate sunt influenţate de numeroşi factori. Dintre cei mai principali fac parte factorii anatomici şi fiziologici, cum ar fi întinderea ligamentelor, contracţiile uterine sau mişcarea fătului; dificultăţile de respiraţie din cauza creşterii volumului uterin care ridică diafragma; micţiunile nocturne datorită excreţiei crescute de sodiu din timpul nopţii; modificările hormonale; durerile şi crampele larg răspândite; activităţile crescute ale sistemului nervos simpatic; tulburările gastro-intestinale, cum ar fi refluxul gastro-esofagian, constipaţiile, golirea gastrică întârziată; anxietatea, stresul şi tensiunea.

Totuşi, tulburările de somn par să fie cauzate de diferiţi factori în timpul celor trei trimestre de gestaţie. În primul trimestru, principalele cauze ale tulburărilor de somn sunt vărsăturile, greaţa şi antecedentele de infertilitate. Tulburările gastro-intestinale par a fi factori de perturbare a somnului şi în al doilea trimestru, în timp ce în ultimul trimestru femeile supraponderale, ce se confruntă cu dureri musculo-scheletice, cu sindromul picioarelor neliniştite, cu reflux, cu poziţii inconfortabile şi sforăit prezintă mult mai multe tulburări de somn [15].

5. Fiziopatologie

Ritmurile circadiene care pot fi modificate ca urmare a tulburărilor de somn-veghe sunt: temperatura corpului, activităţile fizice, alimentaţia, secreţia de melatonină şi glucocorticoizi. Activarea acestui sistem are loc prin acţiunea luminii, care activează celulele fotoreceptive din retină. De o importanţă deosebită este interacţiunea dintre melatonina maternă şi secreţia de glucocorticoizi cu efectele sale asupra fătului, melatonina având o acţiune biologică pleiotropă cu efecte antioxidante, antidepresive, antihi-

pertensive, epigenetice şi trofice asupra fătului. În acelaşi timp, creşterea excesivă a cortizolului poate duce la niveluri crescute de glucocorticoizi, care în cantităţi exagerate ar putea interfera, inevitabil, cu ţesutul fetal [16].

Hormonii steroizi, şi anume estrogenul şi progesteronul, cresc în timpul sarcinii cu efecte diferite şi adesea complementare asupra somnului şi fiziologiei respiratorii. Creşterea precoce a progesteronului în timpul primului trimestru îmbunătăţeşte somnul cu unde lente şi activitatea prin inducerea receptorilor GABA. Literatura arată că nivelurile ridicate de estrogeni promovează somnul. În acelaşi timp, unele studii raportează că în timpul fazei luteale a ciclului menstrual (faza în care nivelurile de progesteron cresc în mod evident) unele femei pot avea un somn mai rău. Rezultate diferite din mai multe rapoarte pot fi consecinţa unui răspuns individual diferit de somn la activităţile hormonilor sexuali [17].

Astfel, modificările fiziopatologice responsabile de cronodisrupţie sunt variate şi foarte diferite, dar, cel mai important, majoritatea din ele pot fi prevenite.

6. Diagnostic

Diagnosticul tulburărilor de ritm circadian şi de somn necesită multă atenţie, cât şi timp. Este necesar colectarea istoricului obiceiurilor de somn şi trezire ale pacientului, modelele de temperatură corporală şi debutul melatoninei la lumina slabă. Colectarea acestor date oferă o perspectivă asupra programului curent al pacientului, precum şi asupra markerilor de fază fiziologică ai ceasului biologic al pacientului [18].

Un chestionar standard este utilizat pentru a înregistra obiceiurile de somn ale pacientului, inclusiv ora tipică de culcare, durata somnului, latenţa somnului şi cazurile de trezire. Alte obiceiuri zilnice, cum ar fi programul de lucru şi ora de sport, sunt, de asemenea, înregistrate, deoarece acestea pot influenţa tiparele de somn şi trezire ale unei persoane. Pentru a măsura variabilele de somn cu siguranţă, pacienţii poartă ceasuri care înregistrează ora somnului, timpul trezirii şi multe alte variabile fiziologice.

Alte modalităţi suplimentare de a diagnostica tulburările de ritm circadian şi de somn sunt chestionarele ChronoType din München, Indicele calităţii somnului din Pittsburgh şi Insomnia Severity Index, care ajută la evaluarea severităţii perturbării somnului [19].

7. Complicaţii

Tulburările de ritm circadian şi de somn la femeile gravide se pot complica cu diferite situaţii neplăcute atât pentru femeia gravidă, cât şi pentru făt.

Restricţia somnului poate duce la o perturbare a neuroplasticităţii, declanşând astfel unele dintre mecanismele fiziopatologice responsabile de dezvoltarea depresiei [20].

Depresia postpartum este o afecțiune care afectează 10-15% dintre femei în timpul sarcinii. Modificările fiziologice, hormonale și metabolice care apar în timpul sarcinii întrerup adesea ciclul somn-veghe al mamei, iar pierderea efectelor sedative ale progesteronului endogen poate duce la insomnie postpartum [21].

În timpul sarcinii, prevalența tentativelor de suicid poate ajunge între 5 și 14%, de două ori mai mare decât la femeile fără tulburări de somn. Prezența depresiei comorbide duce la o creștere suplimentară a riscului de sinucidere. Corelația dintre somn și comportamentul suicidar poate fi explicată, deoarece calitatea slabă a somnului poate contribui la modificări ale proceselor cognitive, emoționale și comportamentale, iar iritabilitatea și labilitatea emoțională pot încuraja atitudinea suicidară [22].

De asemenea, întreruperea somnului poate exacerba intoleranța la glucoză. Acest mecanism poate explica de ce mamele cu privare de somn în timpul sarcinii pot avea de până la 4,5 ori mai multe șanse de a dezvolta diabet gestațional decât alte mame. Mai mult, mamele cu privare de somn în timpul sarcinii nasc mai frecvent copii cu un risc cu 40% crescut de supraponderalitate și obezitate [23].

Totodată, hipertensiunea arterială și preeclampsia prezintă o incidență de 5-10% în timpul sarcinii și pot fi identificate ca fiind principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale. Tulburările de somn în timpul sarcinii au fost asociate cu creșterea în greutate gestațională, care poate duce la hipertensiune arterială, pre-eclampsie și eclampsie. Acest risc poate fi și mai mare în ultimul trimestru, când creșterea nivelului de estrogen duce la o creștere a dezvoltării acestor complicații [24].

O altă complicație ar fi greutatea mică la naștere. Durata redusă a somnului matern tinde să fie asociată cu o greutate mai mică la naștere, iar privarea de somn în timpul sarcinii este asociată cu travaliu mai lung, un prag mai scăzut al durerii, rate mai mari de cezariană și naștere prematură. Acești factori pot rezulta din creșterea citokinelor proinflamatorii, cum ar fi interleukina-6, promovând eliberarea de prostaglandine care declanșează debutul travaliului, ducând astfel la un risc crescut de naștere prematură [25].

Și nu uităm de posibilele afectări morfologice fetale, despre care, în ultimul timp, din ce în ce mai des se vorbește.

8. Tratament

Printre medicamentele cele mai sigure utilizate în sarcină sunt enumerate antihistaminicele, care sunt folosite de 10-15% dintre gravide pentru greață și vărsături și care prezintă și efecte sedative, astfel încât aceste proprietăți par a fi utile pentru tratamentul insomniei.

Insomnia poate fi tratată atât cu medicamente, cât și cu tratamente non-farmacologice. Este posibil ca afecțiunile de scurtă durată și autolimitate să nu fie nevoie să fie tratate, în timp ce, dacă tulburările sunt debilitante, este necesar să se evalueze efectele adverse materne sau fetale și impactul asupra calității vieții. Tratamente non-farmacologice, cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală, tehnicile de relaxare, igiena somnului și educația somnului au condus la o îmbunătățire subiectivă a calității somnului, precum și la anxietate subclinică și simptome depresive [26].

În caz de tulburări de ritm circadian, tratamentul este pur non-farmacologic, bazat pe un model corect de somn/veghe și terapie cu lumină puternică, dar există încă îndoieli cu privire la efectele benefice reale ale acestei terapii la descendenții adulți; eficacitatea terapiilor alternative, cum ar fi: fitoterapie, acupunctura, presopunctura, aromaterapie, reflexoterapie, terapie muzicală și yoga sunt necunoscute [27].

În timpul sarcinii, un tratament corect pentru sindromul picioarelor neliniștite poate fi suplimentarea cu fier atunci când este necesar. Alți agenți farmacologici, cum ar fi clonazepamul, clonidina și opioidele pot fi necesari în condiții severe, în ciuda faptului că există un risc ridicat de sevraj neonatal cu aceste medicamente. Tratamentele non-farmacologice care pot fi utilizate sunt exercițiile fizice și strategiile comportamentale, cum ar fi aportul redus de cafeină [28].

Narcolepsia este mai puțin frecventă în sarcină decât alte tulburări de somn, dar este mai greu de gestionat în timpul gestației și în perioada perinatală, tot din cauza posibilelor efecte adverse ale medicamentelor care pot fi utilizate. De fapt, amfetaminele pot cauza greutate mică la naștere și este raportat un risc crescut de avort spontan la femeile care utilizează oxibat de sodiu [29].

9. Prevenție

Câteva recomandări pentru un somn sănătos la femeile gravide:

- Stabiliți o oră de culcare și de trezire, inclusiv în weekenduri.
- Dacă v-au fost recomandate pastile pentru somn este bine să le luați cu 1-2 ore înainte de a merge la culcare sau cu 10 ore înainte de ora de trezire pentru a evita somnolența sau amețelile de dimineață.
- Evitați alimentele grele, picante sau zaharoase cu 4 ore înainte de culcare. O gustare ușoară înaintea somnului este acceptabilă.
- Dormiți în decubit lateral (stânga). Poziția vă va ajuta să combateți durerile de spate, să respirați mai ușor, scade presiunea asupra uterului și crește cantitatea de sânge și nutrienți care ajung la bebeluș.
- Nu dormiți mult în timpul zilei.

- Somn fără sforăit. Pentru a scăpa de „dușmanul nocturn”, mențineți-vă greutatea corporală la un nivel optim.

- Nu consumați niciodată cafea în a doua parte a zilei.

- Consumați lichide în cursul zilei, dar nu faceți exces înainte de culcare, pentru a diminua micțiunile nocturne.

- Evitați băuturile carbogazoase care vă pot balona în cursul nopții.

- Folosiți o pernă confortabilă, dar care vă menține capul cu 15 cm mai sus de restul corpului.

- Faceți mișcare zilnic, de preferat dimineața. Există date științifice care dovedesc că somnul persoanelor care fac zilnic exerciții fizice este mai odihnitor.

- Folosiți un așternut confortabil.

- Găsiți o temperatură confortabilă pentru a dormi (18-24°C) și păstrați camera bine aerisită.

- Blocați toate zgomotele care distrag atenția și eliminați sursele de lumină. Utilizați metode de relaxare înainte de a merge la culcare (muzică de relaxare, masaj, băi fierbinți etc.).

- Dormitorul ar trebui să fie desemnat exclusiv somnului.

- Rugați partenerul dvs. să vă maseze spatele și picioarele înainte de culcare.

- Dacă nu reușiți să adormiți după 20 de minute, dați-vă jos din pat și mergeți într-o altă cameră sau în altă parte a dormitorului și citiți o carte sau ascultați muzică de relaxare. Nu vă uitați la televizor! Când vă simțiți adormiți reveniți în pat.

- Nu vă privați de somn în timpul zilelor lucrătoare în speranța că veți recupera în weekend, organismul dumneavoastră va obosi și se va epuiza mai repede [30, 31, 32].

10. Concluzie

Atât un ritm circadian neperturbat, cât și un somn liniștit și eficient sunt esențiale pentru o bună funcționare a organismului uman, în special a femeilor însărcinate. Potrivit unor studii, prezența tulburărilor de somn în timpul sarcinii ar putea facilita dezvoltarea unor consecințe grave asupra sănătății mamei, cât și a copilului. Dezvoltarea sistemului circadian fetal corelează cu sincronizarea ritmului circadian matern, iar odată perturbat, urmașii au un risc crescut de a prezenta orice complicație la naștere, cât și alte probleme de sănătate mai târziu în viață. Mai mult, perturbarea circadiană și a somnului în timpul gravidității afectează direct starea de bunăstare a mamei; depresia, insomnia, narcolepsia, tentativele de suicid fiind doar câteva consecințe ale acestor tulburări.

Astfel, acordarea atenției tulburărilor de somn în timpul sarcinii ar putea facilita dezvoltarea fătului într-un mediu favorabil, minimalizând riscul apariției

efectelor nedorite asupra sănătății gravidei, cât și a fătului. De asemenea, identificarea tulburărilor de somn încurajează, de asemenea, tratamentul adecvat și precoce al acestora, prevenind astfel apariția unor simptome generale precum astenia, iritabilitatea și labilitatea emoțională, sau a tulburărilor psihice mai grave, pregătind viitoarea mămică de o sarcină ușoară și fără complicații.

Sarcina este o perioadă frumoasă din viața unei mame, dar și plină de multe provocări, de aceea este necesară o abordare multidisciplinară a tulburărilor de ritm circadian și de somn, pentru a oferi posibilitatea dezvoltării unei noi generații mai puternice și rezistente.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.01.

Bibliografie

1. Seron-ferre M, Valenzuela GJ, Torres-Farfan C. *Circadian clocks during embryonic and fetal development*. Birth Defects Res. (2007); 81(3):204–14.

2. Gamble KL, Ryan B, Frank SJ, Young ME. *Circadian clock control of endocrine factors*. Nat Rev Endocrinol. (2014), 10(8):466–75.

3. Tahara Y, Shibata S. *Entrainment of the mouse circadian clock: effects of stress, exercise, and nutrition*. Free Radic Biol Med. (2018), 119:129–38.

4. Kwon EJ, Kim YJ. *What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health*. Obstet Gynecol Sci. (2017), 60(6):506–19.

5. Marciniak A, Patro-Małysza J, Kimber-Trojnar Z, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczynska-Gorzela B. *Fetal programming of the metabolic syndrome*. Taiwan J Obstet Gynecol. (2017), 56(2):133–8.

6. Almond D, Currie J. *Killing me softly: the fetal origins hypothesis*. NIH Public Access. (2011), 25(3):153–72.

7. Pien GW, Schwab RJ. *Sleep disorders during pregnancy*. Sleep. (2004), 27(7):1405–17.

8. Sloan EP. *Sleep disruption during pregnancy*. Sleep Med Clin. (2008), 3(1):73–80.

9. M.J. Sateia. *International classification of sleep disorders-Third edition highlights and modifications*. Chest, 146 (2014), p. 11394, 10.1378/chest.14-0970.

10. Rosalia Silvestri, Irene Arico. *Sleep disorders in pregnancy*. Sleep Sci. (2019) Jul-Sep.

11. Lee KA. *Alterations in sleep during pregnancy and postpartum: a review of 30 years of research*. Sleep Med Rev. (1998), 2:231–242.

12. Hashmi AM, Bhatia SK, Bhatia SK, Khawaja IS. *Insomnia during Pregnancy: Diagnosis and Rational Interventions*. Pak J Med Sci. (2016), 32(4):1030-1037.

13. Abbott M, Attarian H, Phyllis C. Zee. *Sleep disorders in perinatal women*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. (2014), 28(1):159-168.

14. Jee Hyun Kim, Jeanne F Duffy. *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders in Older Adults*. Sleep Med Clin. (2018), 13(1):39-50.

15. Franklin KA, Holmgren PÅ, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. *Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus*. *Chest*. (2000), 117(1):137–141.
16. Hsu CN, Tain YL. *Light and Circadian Signaling Pathway in Pregnancy: Programming of Adult Health and Disease*. *Int J Mol Sci*. (2020), 21(6):2232.
17. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, Broekman BFP. *Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, (2020), ISSN 0149-7634.
18. Lirong Zhu, Phyllis C Zee. *Circadian rhythm sleep disorders*. *Neurol Clin*. (2012). 30 (4): 1167–91.
19. Kim MJ, Lee JH, Duffy JF. *Sleep and circadian rhythm disorders*. *Journal of Clinical Outcomes Management*. (2013) 20 (11): 513–528.
20. Bao C, Xu L, Tang W, Sun S, Zhang W, He J, Zhao K, Xu D, Ye X. *Poor Sleep and Decision-Making Disturbance Are Associated With Suicidal Ideation in Pre-natal Depression*. *Front Psychiatry*. (2021), 12:680890.
21. Obeysekare JL, Cohen ZL, Coles ME et al. *Delayed sleep timing and circadian rhythms in pregnancy and transdiagnostic symptoms associated with postpartum depression*. *Transl Psychiatry* 10, 14 (2020). 10:14.
22. Bao C, Xu L, Tang W, Sun S, Zhang W, He J, Zhao K, Xu D, Ye X. *Poor Sleep and Decision-Making Disturbance Are Associated With Suicidal Ideation in Pre-natal Depression*. *Front Psychiatry*. (2021), 12:680890.
23. Margreet W Harskamp-van Ginkel, Despo Ierodiakonou, Katerina Margetaki, Marina Vafeiadi, Marianna Karachaliou, Manolis Kogevas, Tanja G M Vrijkotte, Leda Chatzi. *Gestational sleep deprivation is associated with higher offspring body mass index and blood pressure*. *Sleep*. Volume 43, Issue 12, (2020), zsa110,
24. Palagini L, Gemignani A, Banti S, Manconi M, Mauri M, Riemann D. *Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: impact on pregnancy outcome*. *Sleep Med*. (2014), 15(8):853-859.
25. Warland J, Dorrian J, Morrison JL, O'Brien LM. *Maternal sleep during pregnancy and poor fetal outcomes: A scoping review of the literature with meta-analysis*. *Sleep Med Rev*. (2018), 41:197-219.
26. Miller MA, Mehta N, Clark-Bilodeau C, Bourjeily G. *Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation*. *Chest*. (2020);157(1):184-197.
27. Hsu CN, Tain YL. *Light and Circadian Signaling Pathway in Pregnancy: Programming of Adult Health and Disease*. *Int J Mol Sci*. (2020), 21(6):2232.
28. Seeman MV. *Why Are Women Prone to Restless Legs Syndrome?* *Int J Environ Res Public Health* (2020), 17(1):368.
29. Miller MA, Mehta N, Clark-Bilodeau C, Bourjeily G. *Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation*. *Chest*. (2020), 157(1):184-197.
30. Buysse DJ. *Sleep health: can we define it? Does it matter?* *Sleep*. (2014), 37:9–17.
31. Banks S, Dinges DF. *Behavioral and physiological consequences of sleep restriction*. *J Clin Sleep Med*. (2007), 3:519–28.
32. Hauri P. Sleep hygiene. In: Hauri P, editor. *Current Concepts: The Sleep Disorders*. The Upjohn Company; Kalamazoo, MI: (1977). pp. 21–35.

C.Z.U.: 614.2: 616-84: 616 – 035: 062

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.03>

MEDICINA PREDICTIVĂ, PREVENTIVĂ, PERSONALIZATĂ ȘI PARTICIPATORIE (4P): analiză bibliografică.

Oxana GROSU dr. șt. med., cercet. șt.

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”,
Chișinău, Republica Moldova

e-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Medicina 4 P este un concept utilizat în asistența medicală și cercetarea biomedicală care se bazează pe principiile de predicție, personalizare, prevenție și participare. Este tot mai frecvent utilizat ceea ce a permis dezvoltarea vertiginosă a medicinei: au fost descoperite mai multe forme/tipuri de patologii, pentru care au fost dezvoltate tratamente specifice și strategii de prevenire adecvate, a devenit posibilă prezicerea evoluției stării de sănătate și boală, toate acestea ar fi inutile fără participarea pacientului, familiei și factorilor de decizie. Scopul prezentului articol este prezentarea generală a medicinei 4 P și a principiilor preventive, predictive, personalizate și participative prin prisma practicii clinice.

Materiale și metode: A fost efectuată căutarea în baza de date după cuvintele cheie „*medicina 4P*”, „*medicina personalizată*”, „*medicina participativă*”, „*medicina sistemelor*”. Pentru termenul „*medicina sistemelor*”, am obținut 5.257.904 rezultate, în ultimii 10 ani – au fost 2.396.921 publicații, articole în reviste – 2.4 mln citații, capitole în cărți – 11 mii, relaționate direct cu medicina au fost 1.6 mln dintre referințe. Pentru termenul „*medicina de precizie*” au apărut 158.239 referințe, pentru „*medicina personalizată*” – 91.883 citații iar pentru „*medicina participatorie*” – 17.579 referințe. Marea majoritate din referințe au fost publicate în limba engleză. Pentru căutarea de „*medicină personalizată oncologie*” – au apărut 18.209 referințe, pentru „*medicină personalizată neurologie*” au fost descoperite 4.751 referințe, în ultimii 10 ani au fost publicate 4.336 din ele, fiind articole în reviste – 4.300 și 16 capitole în cărți. Cele mai multe publicații vorbesc despre utilizarea principiilor medicinei personalizate (4P) în patologiile demielinizante, epilepsie, demență, neurooncologie, accidente vasculare cerebrale, migrenă, neuroimagică și neurorecuperare.

Rezultate și discuții. Medicina 4p este la intersecția a trei mari trenduri: abilitatea în creștere a biologiei și medicinei sistemelor de a descifra complexitatea biologică a patologiilor, revoluția digitală care a crescut capacitatea de a colecta, integra, depozita, analiza și comunica date și informații, și accesul consumatorilor la informații.

Concluzie. *Medicina 4P* este un concept utilizat în cercetarea biomedicală și asistența medicală acordată persoanelor care a fost preluat din biologia sistemelor și medicina sistemelor. Este o formă de abordare care utilizează principiile de prevenție, prezicere, personalizare și participare pentru a transforma asistența medicală de la o formă reactivă la una proactivă. Utilizarea principiilor medicinei 4P în practica clinică permite descifrarea formelor de boală, stratificarea după mecanisme patofiziologice, aplicarea de tratament personalizat pacientului, respectiv mai eficient și cu mai puține reacții adverse.

Cuvinte cheie: Medicina 4P, medicina personalizată, medicina preventivă, medicina de precizie.

Abstract: Predictive, preventive, personalized and participatory medicine (4P): narrative review.

4 P medicine is a concept used in healthcare and biomedical research that is based on the principles of prediction, personalization, prevention, and participation. It is increasingly used which has enabled the rapid development of medicine: several forms/types of pathologies have been discovered, for which specific treatments and appropriate prevention strategies have been developed, it has become possible to predict the evolution of health and disease, all these would be useless without the participation of the patient, family, and decision makers.

The purpose of this article is to provide an overview of the 4 P medicine and its preventive, predictive, personalized, and participatory principles through the lens of clinical practice.

Materials and Methods: The database was searched for the keywords “4P medicine”, “personalized medicine”, “participatory medicine”, “systems medicine”. For the term “systems medicine” we obtained 5,257,904 results, in the last 10 years - there were 2,396,921 publications, journal articles - 2.4 million citations, book chapters - 11 thousand, related to medicine - 1.6 million of the references. For the term “precision medicine” 158,239 references appeared, for “personalized medicine” - 91,883 citations and for “participatory medicine” - 17,579 references. Most references were published in English. For the search for “personalized medicine oncology” - 18,209 references appeared, for “personalized medicine neurology” 4,751 references were discovered, in the last 10 years 4,336 of them were published, being journal articles - 4,300 and 16 book chapters. Most publications talk about the use of the principles of personalized medicine (4P) in demyelinating pathologies, epilepsy, dementia, neuro-oncology, stroke, migraine, neuroimaging, and neurorehabilitation.

Results and discussions: 4P medicine is at the intersection of three major trends: the growing ability of systems biology and medicine to decipher the biological complexity of pathologies, the digital revolution that has increased the ability to collect, integrate, store, analyze and communicate data and information, and consumer access to information.

Conclusion: 4P medicine is a concept used in biomedical research and human health care that was taken from systems biology and systems medicine. It is a form of approach that uses the principles of prevention, prediction, personalization, and participation to transform healthcare from a reactive to a proactive one. The use of the principles of 4P medicine in clinical practice allows the deciphering of forms of the disease, the stratification according to pathophysiological mechanisms, the application of personalized treatment to the patient, respectively more efficiently and with fewer adverse reactions.

Keywords: 4P medicine, personalized medicine, preventive medicine, precision medicine.

Резюме: МЕДИЦИНА 4П (предупреждение, предотвращение, персонализированный подход и участие): анализ литературы.

Медицина 4П — это концепция, используемая в здравоохранении и биомедицинских исследованиях, основанная на принципах прогнозирования, персонализации, предотвращения и участия. Он находит все более широкое применение, что способствовало быстрому развитию медицины: были обнаружены несколько форм/типов патологий, для которых были разработаны специфические методы лечения и соответствующие стратегии профилактики, стало возможным прогнозировать эволюцию здоровья и болезни, все это было бы бесполезно без участия пациента, семьи и лиц, принимающих решения.

Цель этой статьи — дать обзор медицины 4П и ее принципов профилактики, прогнозирования, персонализации и участия через призму клинической практики.

Материалы и методы. Поиск в базе данных проводился по ключевым словам «медицина 4П», «персонализированная медицина», «партиципаторная медицина», «системная медицина». По термину «системная медицина» получено 5 257 904 результата, за последние 10 лет – 2 396 921 публикаций, журнальных статей – 2,4 млн, глав книг – 11 тыс., непосредственно связанных с медициной - 1,6 млн ссылок. По термину «точная медицина» появилось 158 239 ссылок, по «персонализированной медицине» — 91 883 ссылки и по «партиципаторной медицине» — 17 579 ссылок. Подавляющее большинство ссылок было опубликовано на английском языке. По запросу «персонализированная медицина онкология» - 18 209 ссылок, по «персонализированной медицине неврология» - 4 751 ссылка, из них за последние 10 лет опубликовано 4 336, журнальных статей - 4 300 и 16 глав книг. В большинстве публикаций говорится об использовании принципов персонализированной медицины (4П) при демиелинизирующих патологиях, эпилепсии, деменции, онкологии, инсульте, мигрени, нейровизуализации и нейрореабилитации.

Результаты и обсуждения. Медицина 4П находится на пересечении трех основных тенденций: растущей способности системной биологии и медицины расшифровывать биологическую сложность патологий, цифровой революции, расширившей возможности сбора, интеграции, хранения, анализа и передачи данных и информации, и доступ потребителей к информации.

Вывод: Медицина 4П — это концепция, используемая в биомедицинских исследованиях и здравоохранении человека, которая была взята из системной биологии и системной медицины. Это форма подхода, в котором используются принципы предотвращения, прогнозирования, персонализации и участия, чтобы преобразовать здравоохранение из реактивного в про активное. Использование в клинической практике принципов медицины 4П позволяет проводить расшифровку форм заболевания, стратификацию по патофизиологическим механизмам, применение персонализированного лечения к пациенту соответственно более эффективно и с меньшим количеством побочных реакций.

Ключевые слова: медицина 4П, персонализированная медицина, превентивная медицина, прецизионная медицина.

Introducere.

Medicina 4 P este un concept utilizat în asistența medicală și cercetarea biomedicală care se bazează pe principiile de predicție, personalizare, prevenție și participare. Acest concept este tot mai frecvent utilizat în prezent ceea ce a permis dezvoltarea vertiginoasă a medicinei: au fost descoperite mai multe forme/tipuri de patologii, pentru care au fost dezvoltate tratamente specifice și strategii de prevenire adecvate, a devenit posibilă precizarea evoluției stării de sănătate și boală, toate acestea ar fi inutile fără participarea pacientului, familiei și factorilor de decizie[1,2].

Medicina personalizată – este un concept născut din genetică care a fost extins către biologia celulară

și moleculară. Permite aplicarea de tratament specific (personalizat) conform tabloului molecular al pacientului, ceea ce va determina reacții adverse mai puțin[3,4].

Medicina predictivă – este medicina bazată pe dovezi care utilizează modelarea matematică/statistică pentru a prezice starea de sănătate viitoare pentru a aplica o strategie benefică de prevenire. Se mai numește medicina de precizie deoarece utilizează cantități mari de date pentru a face predicții, numite omics[5].

Medicina preventivă se bazează pe cunoașterea tabloului molecular al pacientului și considerarea patologiei ca un tot întreg (holism) prin abordarea siste-

mică, cu ajustarea la factorii de mediu și profilul psihosocial ceea ce va permite medicului să recomande pacientului cele mai efective metode de prevenire a bolii[6].

Medicina participatorie – este încadrarea pacientului și familiei în deciziile luate și tratamentul administrat[7].

Toate aceste principii au fost împrumutate și dezvoltate din biologia sistemelor. *Biologia sistemelor – o abordare holistică și integrativă* a generat medicina sistemelor – abordare sistemică a sănătății și patologiilor. Medicina sistemelor promite să clarifice mecanismele patofiziologice ale maladiilor, să facă din probele de sânge – fereastră către sănătatea și patologia fiecărui individ, să stratifice patologiile complexe pentru a permite elaborarea de ținte terapeutice personalizate. Medicina 4 P este considerată prefața clinică a medicinei sistemelor și are două mari obiective: să măsoare starea de sănătate și să descifreze misterele patologiilor[8].

Asistența medicală este în continuă transformare fiind în trecere de la forma sistemului de sănătate care reacționează la patologie către forma de medicină personalizată, preventivă și participatorie. Abordarea sistematică (de sistem) a biologiei și medicinei permite achiziția de informații personalizate despre starea de sănătate a pacientului și patologie la nivel molecular, celular și de organe. Aceasta face asistența medicală mai eficientă economic deoarece personalizează serviciul la biologia persoanei și tratează cauza etiologică, decât simptomele patologiei[1].

Abordarea sistematică (prin sisteme) aplicată biologiei și medicinei generează un ciclu de inovații: cunoștințele biologice permit dezvoltarea de noi tehnologii care produc date noi și aceasta determină dezvoltarea de unelte de analiză avansate care rezultă în cunoștințe biologice noi. Integrarea cercetării și practicii clinice în medicina 4P va întări acest ciclu deoarece tratamentul individualizat și monitorizarea generează date noi care pot fi utilizate pentru tratamentul altor persoane[6].

Scopul prezentului articol este prezentarea generală a medicinei 4 P și a principiilor preventive, predictive, personalizate și participative prin prisma practicii clinice.

Materiale și metode.

A fost efectuată căutarea în baza de date după cuvintele cheie „*medicina 4P*”, „*medicina personalizată*”, „*medicina participativă*”, „*medicina sistemelor*”. Pentru termenul „*medicina sistemelor*”, am obținut 5.257.904 rezultate, în ultimii 10 ani – au fost 2.396.921 publicații, articole în reviste – 2.4 mln

citații, capitole în cărți – 11 mii, relaționate direct cu medicina au fost 1.6 mln dintre referințe. Pentru termenul „*medicina de precizie*” au apărut 158.239 referințe, pentru „*medicina personalizată*” – 91.883 citații iar pentru „*medicina participatorie*” – 17.579 referințe. Marea majoritate din referințe au fost publicate în limba engleză. Pentru căutarea de „*medicină personalizată oncologie*” – au apărut 18.209 referințe, pentru „*medicină personalizată neurologie*” au fost descoperite 4.751 referințe, în ultimii 10 ani au fost publicate 4.336 din ele, fiind articole în reviste – 4.300 și 16 capitole în cărți. Cele mai multe publicații vorbesc despre utilizarea principiilor medicinei personalizate (4P) în patologiile demielinizante, epilepsie, demență, neurooncologie, accidente vasculare cerebrale, migrenă, neuroimagică și neurorecuperare.

Rezultate și discuții.

În anul 2011, Institutul național de medicină din SUA (IOM - Institute of Medicine) a elaborat un raport numit „*Toward precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical research and a new taxonomy of disease*” care a setat cadrul științific pentru dezvoltarea unui sistem nou de clasificare a maladiilor bazat pe biologie moleculară și care a marcat începutul unei ere noi – cea a medicinei de precizie, personalizate [9]. În acest raport este numită „*medicina de precizie*” care nu este tocmai cel mai comprehensiv termen deoarece nu include și celelalte componente: predictivă, preventivă și participativă [1]. Primele menționări ale medicinei P4 (predictivă, preventivă, personalizată și participatorie) au fost ale lui Leroy Hood și altor pioneri ai medicinei sistemelor. Leroy Hood – un genetician oncolog care a fondat Institutul pentru Biologia sistemelor din Seattle a condus cercetări importante în acest domeniu. El a prezis că medicina modernă va putea secvenția întreg genomul uman în mai puțin de 15 min pentru aproximativ 500 \$. El a prezis că medicina 4P va descifra toate patologiile și va optimiza sănătatea persoanelor. Ideea genială a lui Hood a atras după sine și provocări cum ar fi lipsa unui sistem de reglementare și provocările de tehnologizare a medicinei și asistenței medicale. Medicina 4 P s-a născut și dezvoltat la Institutul de Tehnologie din California unde Hood a lucrat între anii 1968 – 1990. Echipa lui a produs aparatul de secvențiat proteine, de sintetizat proteine și ADN – necesare pentru Proiectul Genomului Uman. Acest proiect avea să „democratizeze o rețea de 20.000 de gene din corpul uman” – ceea ce înseamnă că genele au devenit disponibile pentru oricine are unealta potrivită. Între timp au apărut progrese remarcabile în tehnologii informaționale ce au adus o cantitate enormă de informații din fișele electronice și rețele sociale.

Aceste date au fost înglobate pentru a forma o „rețea de rețele” care se extinde de la ADN la celule, țesuturi și indivizi la comunități. Au inițiat un proiect finanțat cu 100 mln \$ numit „100 de voluntari din Seattle” în care au loc analize ale genomului, salivă, urină, sânge, fecale, plus evaluarea paternelor de somn și variabilitatea presiunii arteriale. Acest proiect se preconizează a extinde până la 100.000 de voluntari cu monitorizarea lor prospectivă timp de 30 ani. Acest proiect a demonstrat utilitatea medicinei 4P, descriind unele asocieri cum ar fi deficiența vitaminei D, inflamația cronică și dereglarea echilibrului lipidic în dezvoltarea riscului cardiovascular. Hood consideră că fiecare problemă are un potențial de acțiune pentru îmbunătățirea sănătății și de aceea trebuie valorificat maximal [10].

Barac Obama, în anul 2015, anunța planul național al SUA numit „Precision Medicine Initiative”, unde biologia sistemelor respectiv medicina sistemelor și revoluția digitală ar urma să transforme sistemul medical și să asigure tranziția către medicina 4P – predictivă, preventivă, personalizată și participativă [10].

Pe parcursul dezvoltării au fost descrise trei școli/direcții de dezvoltare principale: 1) școala pragmatică sau moleculară – are rădăcinile în genomica funcțională și explică organizarea sistemică prin rețele prin utilizarea datelor „omics”; 2) școala bazată pe neurofiziologie – explică funcționarea prin modele interconectate la diverse nivele biologice; 3) școala bazată pe sisteme – se bazează pe descrierea funcționării sistemelor.

Primele premise pentru dezvoltarea medicinei 4P au venit din progresele marcante în biologie. *Biologia sistemelor* este disciplina care studiază sistemele biologice sub formă de rețele la diferite nivele (molecular, celular, tisular și populație). Biologia secolului 21 a generat informație despre componentele sistemelor complexe care caracterizează viața și au explicat cum aceste componente interacționează [11].

Medicina sistemelor este aplicarea biologiei sistemelor la patologiile umane. Medicina sistemelor pentru implementare eficientă necesită infrastructură dezvoltată: (1) tehnologii inovatorii capabile să genereze date referitoare la variabile multidimensionale ale stării fiecărei persoane, (2) infrastructură digitală care ar lega știința și centrele clinice cu consumatorii/pacienții, (3) baze de date personalizate care ar prezenta informații despre multiplele variabile ale stării de sănătate și experiența patologiilor pentru fiecare persoană individual, la toate nivelele (de la molecular la social). Aceste date vor include caracteristici genetice, clinice, istoric medical, demografice și alte măsurători sociale, (4) tehnici și tehnologii de anali-

ză care ar extrage informație utilă din aceste baze de date enorme, (5) modele de biologie a sistemelor care vor permite înțelegerea statutului de sănătate individual în termeni de rețea și stări dinamice care pot fi modificate prin strategii de cost – eficiență [12].

Medicina sistemelor va permite transformarea tratamentul bolilor în procese cost - eficiente prin stratificarea persoanelor și a bolilor în subgrupe distincte. Analiza genomică stratifică persoanele în subgrupuri conform diferitor reacții la medicamente, riscul de a dezvolta anumite boli și alți factori clinici relevanți. Această stratificare asigură diagnostice mai exacte și intervenții cost - eficiente bazate pe etiologie. Intervențiile chirurgicale și alte tratamente moderne vor fi ghidate de stratificarea patologiilor și a persoanelor, unde este relevantă. Focusarea pe cauze etiologice decât pe simptome va permite intervențiile precoce sau prevenirea patologiei din start [13].

Prin descifrarea sistemului biologic care este perturbat în cadrul unei patologii medicina sistemelor va permite prezentarea industriei farmaceutice a unui set nou de ținte pentru dezvoltarea de medicamente. Aceste medicamente sunt mai eficiente deoarece sunt destinate exact pacientului și sistemului biologic perturbat, sunt mai ieftin de dezvoltat deoarece populația țintă este mică și respectiv studiile mai mici. Intervențiile pot fi aplicate precoce și sunt mai precise. Impactul intervențiilor poate fi monitorizat atent și aplicate ajustări pe parcurs pentru a îmbunătăți rezultatele și reduce costurile [13].

Utilizarea strategiilor, tehnologiilor și instrumentelor de analiză ale medicinei sistemelor a permis descifrarea complexității sistemelor biologice și asigurarea unei asistențe medicale care este predictivă, preventivă și personalizată. Prin asocierea componentului „participativă” a fost posibilă extinderea utilizării în afara spitalelor și clinicilor către spații personale (case), profesionale (loc de lucru) și școli. Acest component asigurat prin „auto-monitorizare” și „auto – evaluare ” va genera o cantitate enormă de date care vor permite aprofundarea cunoștințelor despre boală și sănătate. Acest component este numit social. Datele medicale tradiționale vor fi combinate cu cele genomice, metabolomice, transcriptomice și proteomice, alături de informație despre somn, activitate, dietă și alte date de comportament [14].

Medicina sistemelor a început modificarea sistemului de sănătate pentru a fi aliniată la medicina 4P prin 5 căi fundamentale:

- Încrederea în date approximate de la cohorte limitate de testare este înlocuită cu analize sofisticate matematice „big data” ale milioanele de intrări generate de fiecare individ în populație.

- Patologiile sunt diagnosticate și tratate mai cost - eficient în baza etiologiei moleculare și celulare a fiecărui individ decât în baza categoriilor de simptome.

- A început un ciclu accelerat de inovații biomedicale deoarece descoperirile științifice sunt integrate cu sistemul de sănătate și servicii de sănătate și frumusețe care generează companii noi pe piață.

- Asistența medicală bazată pe dovezi depășește cadrul de tratament al bolii și se extinde către prevenire și păstrare a sănătății la locul de lucru sau casele persoanelor.

- Se dezvoltă o industrie a sănătății/frumuseții care va aduce creștere economică și va depăși industria existentă a asistenței medicale [1].

Biologia sistemelor integrează date de tip omics de dimensiuni mari cu informație biologică, clinică, de mediu și stil de viață prin intermediul statisticii integrative, modelare computațională și validare experimentală ceea ce va impulsiunea trecerea de la medicina reactivă la cea pro activă și măsurarea stării de sănătate [15]. Metabolomica – este studiul comprehensiv al metabolomului, totalitatea de molecule mici prezente în celule, țesuturi și fluide biologice. Studiul metabolismului la nivel global (-omics) este un domeniu de cercetare în creștere, care consideră că statutul metabolic al unei persoane este o reprezentare fidelă a stării de sănătate. Acest statut metabolic este reflectarea interacțiunii genomului cu dieta, factori de mediu și microbiota intestinală. Acest profil metabolic este o reprezentare a stării biochimice care variază de la fiziologie normală la patologie. Astăzi clinicienii evaluează doar o mică parte din informația setată în metabolom [16]. Provocarea omicsurilor este integrarea și interpretarea unor cantități mari de date și determinarea relevanței ei clinice [17]. Un exemplu de început de aplicare a medicinei 4P este descoperirea fenilcetonuriei și a screeningului perinatal ce au determinat aplicarea unui tratament personalizat care permite prevenirea dezvoltării patologiei. În domeniul patologiilor metabolice înăscute medicina 4P a fost utilizată înaintea erei omicsurilor [15].

Dezvoltarea eficientă a medicinei 4 P necesită armonizarea metodelor de colectare a datelor experimentale și computerizate, informațiilor și cunoștințelor, colectarea, stocarea, păstrarea, integrarea, modelarea și diseminarea. Pentru ca mediul socio economic să fie pregătit acestei schimbări de paradigmă este necesară „Educația 4P” – pentru pacienți, public, profesioniști și politicieni [14].

Pacienții și rețelele sociale orientate către probleme medicale vor fi factorii promotori în realizarea medicinei 4 P, pe lângă componenta comunitară și costurile implicate. Aplicarea medicinei 4 P are că-

teva provocări: dezvoltarea de strategii și tehnologii care ar permite implementarea medicinei 4 P și suportarea consecințelor aceste implementări prin aspecte etice, legale, regulatorii și economice [2].

Conceptul modern de medicina 4P este aplicarea în practică a biologiei sistemelor, mai numită biologia „întregului” – holism [18]. Acest concept promite să modifice abordarea biomedicală de la reduționism la holism, adică în cazul medicinei ar studia persoana în întregime decât simptome și semne separate. Acest concept promite schimbarea de paradigmă în abordarea biomedicală. Prima schimbare va fi de la sistemul populațional unde „one – size – fits – all” adică aplicarea unor recomandări pentru toată populația la abordarea personalizată, unde vor fi luați în calculi factori individuali. A doua schimbare este atenția de la patologia deja instalată la practici proactive care ar permite prezicerea posibilelor patologii și preîntâmpinarea lor. Trei, implicarea pacienților care ar putea deveni promotorii acestor schimbări. Ultimul aspect este trecerea de la abordarea reduționistă la cea holistică. În practica medicală se încearcă abordarea pacientului ca un tot integrat, luând în considerație necesitățile și preferințele pacientului. Fiecare pacient este diferit de aceea este necesară o abordare personalizată a tratamentului aplicat. Spre deosebire de cercetarea științifică unde se aplică tehnica „one factor - one disease – one target” [18].

Medicina 4 P promovează nu doar abordarea personalizată, individuală dar și studierea întregului (*holism*). Holismul promovat de medicina 4 P este foarte tehnic și științific și influențează modelul biomedical de cercetare și tratament, dar posibil că acest proces va determina și creșterea rolului medicinei în alte domenii de viață (*holistic medicalization*). Sănătatea și boala sunt privite în mai multe niveluri, nu mai este o relație cauzală lineară între părți și corpul în întregime dar este o privire multifactorială, non -lineară de tip rețea de rețele. Sănătatea este abordată ca proces – dezvoltarea fiecărui individ este un proces de interacțiune dintre genetica și mediul care include factorii psihosociali, adică informația genetică și de mediu este incorporată într-o rețea dinamică. Sănătatea și boala sunt considerate ca stări de sistem – ambele sunt definite drept stări dinamice, funcționale care derivă din interacțiunea genetică cu mediul. Aceste stări sunt privite ca caracteristice ale întregului iar sănătatea este descrisă drept capacitatea de a menține integritatea sistemului în fața perturbărilor. De asemenea, ambele pot fi plasate într-un continuum al posibilelor rețele de stări care se manifestă în timp și spațiu [18].

Recent a fost lansată propunerea de medicină 6 P – personalizată, predictivă, participatorie, psihocognitivă și publică. Implicarea pacientului în pro-

cesul asistenței medicale va permite acumularea de supravaloare deoarece conform teoriei „pacientului expert” – el are cunoștințe unice referitor la starea lui de sănătate. Pacientul este tot mai frecvent implicat în actul medical dar persistă unele bariere: planificarea serviciilor și evaluarea (nu doar completare de chestionare de satisfacție), creșterea accesibilității serviciilor și înțelegerii informației, reducerea erorilor medicale și creșterea siguranței, promovarea coordonării medicale [19].

Medicina psiho-cognitivă consideră că sănătatea mintală este un aspect fundamental în starea de sănătate și joacă un rol important în complianța și răspunsul la tratament. OMS a modificat definiția stării de sănătate pentru a încadra acest aspect – fiind considerată starea de bine fizică, mentală și socială și nu doar lipsa bolii, ceea ce va permite trecerea de la paradigma dominată de patologie la cea cu starea de sănătate în centru. În același aspect a fost propus modelul biopsihosocial al bolii, unde factorii psihologici, cognitivi și social au un rol important [19].

Medicina 6P mai este numită medicina 4P+C (comunitate, colaborare, autoîngrijire, co-creație, co-producție și co-dezvoltare prin utilizarea tehnologiilor informaționale. Comparativ cu medicina 5P, medicina 6P aduce plus valoare prin „Health Web Science”, adică medicina digitală (e - health, e - medicine și telemedicină) [19].

Utilizarea medicinei 4P pentru maladiile cronice este un aspect larg discutat în literatura de specialitate deoarece maladiile cronice reprezintă o mare provocare pentru sistemele de sănătate prin complexitate, trecerea neobservată din forme asimptomatice la cele simptomatice, ceea ce întârzie mult metodele de prevenire. Benefic este faptul că respectarea unui stil de viață sănătos poate preveni multe boli cronice non-comunicabile. Odată cu creșterea cunoștințelor referitor la interacțiunea dintre genetică, modul de viață, experiențe personale, mediul social și fizic, asociate la probabilitatea de a prezice riscul și respectiv prevenirea bolilor va crește. A fost propus modelul „P4H continuum” care înglobează conceptul de medicină 4P dar se extinde pentru a promova și facilita colaborarea activă în cadrul unui model clar și organizat. În acest model trecerea de la starea de sănătate către boală se produce în faze care sunt explicate prin alostatică, încărcarea alostatică și supraîncărcarea. Intervenții la diferite niveluri: global și țară, comunitate, familie și individ sau specifice unui sistem [20].

Utilizarea principiilor medicinei 4P în managementul epilepsiilor este un exemplu de succes în practica neurologică. Acest concept stabilește pacientul în centrul managementului cazului, și încearcă

să prevină apariția crizelor nu doar să reacționeze după debutul lor. Este cunoscut faptul că au fost progrese marcante în clasificarea epilepsiilor după tipul crizei, tipul sindromului și forma epilepsiei. Au fost eforturi crescute în dezvoltarea de biomarkeri moleculari, imagistici și electrofiziologici pentru a crește acuratețea diagnosticului pentru a indica tratamentul individual și a selecta traseul potrivit. Trecerea de la stabilirea sindroamelor epileptice la abordarea individualizată care înglobează mai multe caracteristici, cum sunt vârsta, rasa, sexul, parametri fiziologici determină tratamentul mai targetat al pacientului. Au fost dezvoltati biomarkeri diagnostici, predictivi, farmacodinamici, de monitorizare, de siguranță și de prognostic. Aceasta va permite tratamentul individualizat al cauze etiopatogenetice și mecanismului specific fiecărei persoane [6].

Medicina 4p este la intersecția a trei mari trenduri: abilitatea în creștere a biologiei și medicinei sistemelor de a descifra complexitatea biologică a patologiilor, revoluția digitală care a crescut capacitatea de a colecta, integra, depozita, analiza și comunica date și informații, și accesul consumatorilor la informații.

Concluzie.

Medicina 4P este un concept utilizat în cercetarea biomedicală și asistența medicală acordată persoanelor care a fost preluat din biologia sistemelor și medicina sistemelor. Este o formă de abordare care utilizează principiile de prevenție, precizie, personalizare și participare pentru a transforma asistența medicală de la o formă reactivă (care reacționează după declanșarea bolii) la o formă proactivă (care utilizează cunoștințele pentru a prezice și preveni dezvoltarea patologiei). Utilizarea principiilor medicinei 4P în practica clinică permite descifrarea formelor de boală, stratificarea după mecanisme patofiziologice, aplicarea de tratament personalizat pacientului, respectiv mai eficient și cu mai puține reacții adverse.

Contribuție. *Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.01.*

Bibliografie.

1. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: How systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013;10(6):565–76.
2. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: Predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* [Internet]. 2012;29(6):613–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.004>
3. Juengst E, McGowan ML, Fishman JR, Settersten RA. From “Personalized” to “Precision” Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. *Hastings Cent Rep.* 2016;46(5):21–33.

4. Longo UG, Carnevale A, Massaroni C, Lo Presti D, Berton A, Candela V, et al. Personalized, predictive, participatory, precision, and preventive (P5) medicine in rotator cuff tears. *J Pers Med*. 2021;11(4).
5. Borro M, Gentile G, Lionetto L, Simmaco M. Integrated OMICS tools for personalised medicine. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):1–2.
6. Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2020;16(12):674–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-0409-4>
7. Seamless VPDF. Review Personalized medicine . Closing the gap between knowledge and clinical practice. :1–7.
8. Schleidgen S, Fernau S, Fleischer H, Schickhardt C, Oßa AK, Winkler EC. Applying systems biology to biomedical research and health care: A précising definition of systems medicine. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1–16.
9. Institute of Medicine. Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. 2012. 1–128 p.
10. Schmidt C. Leroy Hood looks forward to P4 medicine: predictive, personalized, preventive, and participatory. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(12):1–2.
11. Hood L. P4 Medicine and Scientific Wellness: Catalyzing a Revolution in 21st Century Medicine. *Mol Front J*. 2017;01(02):132–7.
12. Collatuzzo G, Boffetta P. Application of P4 (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory) Approach to Occupational Medicine. *Med del Lav*. 2022;113(1):1–13.
13. Jenkins SL, Maayan A. Systems pharmacology meets predictive, preventive, personalized and participatory medicine. *Pharmacogenomics*. 2013;14(2):119–22.
14. Cesario A, Auffray C, Russo P, Hood L. P4 Medicine Needs P4 Education. *Curr Pharm Des*. 2014;20(38):6071–2.
15. van Karnebeek CDM, Wortmann SB, Tarailo-Graovac M, Langeveld M, Ferreira CR, van de Kamp JM, et al. The role of the clinician in the multi-omics era: are you ready? *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):571–82.
16. Moore JE, Cypress BK, Carey TS, Evans A, Hadler N, et al. Chronic low back pain and psychosocial issues. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2010;
17. Bragazzi NL. Rethinking psychiatry with OMICS science in the age of personalized P5 medicine: Ready for psychiatome? *Philos Ethics, Humanit Med* [Internet]. 2013;8(1):1. Available from: Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine
18. Vogt H, Hofmann B, Getz L. The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Med Heal Care Philos*. 2016;19(2):307–23.
19. Bragazzi NL. From P0 to P6 medicine, a model of highly participatory, narrative, interactive, and ‘augmented’ medicine: Some considerations on Salvatore Iaconesi’s clinical story. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:353–9.
20. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L, et al. The P4 Health Spectrum – A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for Promoting Healthspan. *Prog Prev Med*. 2017;2(1):e0002.

CZU: [616.24-002.5+612.017]-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.04>

TUBERCULOZA PEDIATRICĂ ÎN RAPORT CU SISTEMUL IMUN (Reviul literaturii)

Stela KULCIŢKAIA¹, dr. în șt. med., conf. univ.,
Constantin IAVORSCHI^{1,3}, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,
Alina MALIC¹, dr. în șt. med., conf. univ.,
Rodica SELEVESTRU, dr. în șt. med., conf. univ.,
Corina ROTARU-LUNGU³, cercet. șt.,
Anastasia BOUNEGRU¹, studentă a.VI

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra de Pneumoftiziologie

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie

³IMSP Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md

Rezumat.

Tuberculoza (TB) pediatrică este de genă primară – se dezvoltă în rezultatul primului contact al copilului cu o sursă de infecție contagioasă. În majoritatea cazurilor la copii infecția rămâne latentă, iar în anumite condiții evoluează către TB boală. Statusul imun este factorul decisiv în acest proces. În acest articol dorim să analizăm care este impactul imunocompetenței în procesul de răspuns al macroorganismului copilului la infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis*.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, status imun, copii.

Summary. Pediatric tuberculosis in relation to the immune system.

Pediatric tuberculosis (TB) is of primary genesis - it develops as a result of the child's first contact with a source of contagious infection. In most cases in children the infection remains latent, and under certain conditions evolves into TB disease. The immune status is the decisive factor in this process. In this article we want to analyze the impact of immunocompetence in the response process of the child's macroorganism to infection with *Mycobacterium tuberculosis*.

Key-words: tuberculosis, immune status, children.

Резюме. Детский туберкулез в зависимости от состояния иммунной системы.

Детский туберкулез имеет первичный генез - является следствием первичного контакта организма ребенка с источником инфекции. В большинстве случаев у детей инфекция остается латентной и только при неблагоприятных условиях перерастает в свою активную фазу. Иммунный статус является решающим фактором в этом процессе. В этой статье мы хотим проанализировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток детского организма в процессе противостояния *Mycobacterium tuberculosis*.

Ключевые слова: туберкулез, иммунный статус, дети.

Introducere.

Tuberculoza (TB) pediatrică este o problemă de sănătate publică, fiind în aspectul epidemiologic o cauză majoră de mortalitate la nivel mondial. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că tuberculoza pediatrică reprezintă 11% din toate cazurile de tuberculoză în a.2020. În condițiile actuale, condiționate de pandemia cu virusul SARS Cov-2 există riscul subdiagnosticării TB atât la copii cât și la adulți. Copiii sunt mai susceptibili către infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* (MT), astfel progresia infecției către TB boală, depinde de un șir de factori: virulența mycobacteriană, factorii de mediu, susceptibilitatea și imaturitatea răspunsul imun [12]. Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, forma extrapulmonară de TB diagnosticată în 75% cazuri la copii, este deasemenea condiționată de funcționarea la copii a verigilor statusului imun – Inelul limfatic Waldayer, de obicei neactiv la adulți [19, 26].

Din punct de vedere patogenetic, TB pediatrică are un caracter primar: răspunsul macroorganismului la primul contact. Infectarea primară poate duce la TB boală cu sau fără manifestări clinice sau la o stare de latență – Infecția TB Latentă (ITBL). În majoritatea cazurilor la copii infecția rămâne latentă, iar în anumite condiții evoluează către TB boală [15, 23]. Factorii implicați sunt: vârsta corelată cu imaturitatea sistemului imun (copii până la 3 ani posedă risc ma-

jor de progresie către TB activă), statutul nutrițional, imunizarea cu vaccin BCG, defectele genetice ale sistemului imun. În acest context, un răspuns imun eficient, atât înăscut cât și dobândit (adaptiv), către infecția cu *MT* este decisiv [5, 18].

Odată ce *MT* intră în contact cu celulele efectoare ale sistemului imun înăscut (celule dendritice sau macrofage alveolare) interacțiunea lor implică mai întâi recunoașterea de către acestea a tiparelor moleculare asociate patogenilor (PAMPS) prin receptori de recunoaștere a modelului (PRRS) aflați pe suprafața celulei sau în citosol [2]. Răspunsul imun înăscut este mediat de Toll-like receptori (TLR): TLR2, TLR4, TLR9 și NOD-like receptori (NLR): DOD1, NOD2, care joacă un rol vital în inducerea citokinelor proinflamatorii și răspunsul antimicrobian prin recunoașterea agentului patogen. După captarea mycobacteriilor, fagocitele mononucleare produc interleukina 12 (IL-12), care stimulează producerea interferonului γ (IFN γ) de către limfocitele T (LT), acționând pe receptorii IL-12 (IL-12R) de pe un limfocit Th0 CD4+. În continuare, IFN γ se leagă de receptorul său și reglează transcripția genelor responsabile de secreția IFN γ . Acest proces de transcripție permite activarea macrofagilor, diferențierea lor și producerea factorului de necroză tumorală- α (TNF α), care controlează infecția intracelulară și producerea granulomului, astfel se obține o recrutare eficientă a celulelor competente ale sistemului imun adaptiv. Funcționalitatea acestor mecanisme este necesară pentru eradicarea infecției, iar deteriorarea oricăruia dintre ele se poate asocia cu susceptibilitate la TB [2, 10].

În acest articol va fi analizată o revistă a literaturii ce ține de aspectele TB la copii în raport cu răspunsul imun.

Mycobacterium tuberculosis (MT): factori de virulență și patogenitate.

Tuberculoza umană este cauzată de *MT*, bacterie ce aparține genului *Mycobacterium*, din care fac parte mai mult de 50 de specii și au caracteristici comune: acidorezistență, structura chimică a acizilor micolici și structură antigenică. Genului *Mycobacterium* îi aparțin patru specii mycobacteriene cu creștere lentă: *Mycobacterium tuberculosis* – agentul etiologic al tuberculozei umane, *Mycobacterium bovis* – bacilul tuberculozei bovine, *Mycobacterium microti* și *africanum*. *MT* face parte din grupul mycobacteriilor cu dezvoltare facultativ intracelulară și „in vivo” se localizează exclusiv în interiorul macrofagelor organismului gazdă, implicând un răspuns imun complex [15].

Pentru caracterizarea patogenității bacteriene sunt utilizați termeni ca: virulența (capacitatea unei bacterii de a pătrunde, a se adapta, multiplica și răspândi în țesuturile gazdei) și toxicitatea (capacitatea

de eliberare a toxinelor). Patogenitatea *MT* se bazează aproape în exclusivitate pe virulență, datorită modului de viață intracelular ce presupune conviețuirea cu celula gazdă, în timp ce proprietatea de toxicitate este scăzută. Astfel, patogenitatea mycobacteriilor cuprinde două aspecte importante [13]: pătrunderea și supraviețuirea în interiorul macrofagelor și perturbarea răspunsului imun al organismului gazdă prin inducerea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată.

Răspunsul imun către infecția cu *MT* este mediat de antigenele (Ag) mycobacteriene, care condiționează gradul de virulență și, respectiv, patogenitatea. Acestea se clasifică în funcție de [17]: localizare (în citoplasmă - solubile și ale peretelui celular - insolubile); structura chimică (proteine și carbohidrați); gradul de răspândire la speciile genului *Mycobacterium*.

Deși majoritatea studiilor imunologice s-au făcut cu Ag derivate din fragmentarea peretelui mycobacterian, totuși proteinele secretate activ de către mycobacterii sunt mult mai importante în ceea ce privește răspunsul imun protector, cât și pentru reacții imunopatologice. Proteinele secretate de *MT* se împart în trei grupe principale în funcție de eliberarea lor în supernatantul de cultură: proteine excretate, secretate și Ag citoplasmatic [18].

Țintele cheie recunoscute specific de celulele sistemului imun în cursul etapelor timpurii ale infecției cu *MT* au fost identificate ca fiind MPT59 (Ag85B) și AgESAT-6 (6-kDa early secretory antigenic target) [27].

Datorită capacității de legare la fibronectină, Ag85B este implicat în recunoașterea și apoi endocitarea bacilului tuberculozei în macrofagele organismului gazdă, precum și în stimularea sintezei de citokine proinflamatorii ca INF γ și TNF α . De asemenea, rolul important pe care îl deține acest Ag în răspunsul imun antituberculos este dovedit și prin faptul că indivizii sănătoși infectați cu *MT*, spre deosebire de pacienții cu forme active de TB, dezvoltă un răspuns imun adaptiv intens față de Ag85B [21].

AgESAT-6 este o țintă de importanță majoră pentru răspunsul imun al LT de memorie și, la fel cu Ag85B, pare a avea un rol semnificativ în activarea răspunsului imun adaptiv în apărarea antituberculoasă. Studii efectuate cu o gamă variată de Ag aparținând *MT*, au demonstrat că Ag recunoscut cel mai frecvent de celulele mononucleare periferice izolate din sângele venos al pacienților cu TB este ESAT-6, parametrii utilizați pentru aprecierea răspunsului imun fiind proliferarea celulară și sinteza de INF γ [9].

Reperle imunității antituberculoase la copii

Infecția cu *MT* este un model clasic de infecție cu un patogen intracelular, față de care organismul se protejează elaborând un răspuns adaptiv mediat celu-

lar; de fapt, este vorba despre un răspuns al limfocitor T (LT) orientat împotriva macrofagelor încărcate cu agentul patogen. Imaginea „consacrată” a infecției tuberculoase, în care Ag stimula limfocitul T pentru a sintetiza de citokine, precum $INF\gamma$, care apoi să stimuleze activitatea bactericidă a macrofagelor, a fost înlocuită, în ultimii ani, pe baza numeroaselor studii efectuate, de o imagine mult mai complexă, unde alături de LT CD4+ (esențiale pentru realizarea unui răspuns imun protector), au fost evidențiate LT CD8+ și LT $\gamma\delta$. De asemenea, esențiale în acest mecanism sunt: acțiunea citotoxică a LT asupra macrofagelor infectate și sinteza unei game variate de citokine la nivelul macrofagelor (IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, $TGF\beta$) [18, 24].

Macrofagele sunt celule cu importanță majoră în răspunsul imun antituberculos înăscut și adaptiv prin activitatea de procesare și apoi prezentare a Ag, totodată având funcția de celule efector cu potențial microbicid prin acțiunea enzimelor lizozomale eliberate în fagozom după fuziunea fagozom-lizozom, sintezei de radicali toxici de oxigen în cadrul reacțiilor oxidative intracelulare, producerii de intermediari azotați și activării apoptozei [24, 18].

Fagocitoza joacă un rol esențial în apărarea ne-specifică. Pătrunderea în interiorul macrofagelor organismului gazdă reprezintă o condiție esențială pentru supraviețuirea sau eliminarea mycobacteriilor prin mecanismele bactericide. Modul în care se produce endocitoza – prima etapă a procesului de fagocitoză poate influența activitatea bactericidă ulterioară a macrofagelor. Spre exemplu, dacă endocitoza se produce prin intermediul receptorilor CR1/CR3 – se împiedică generarea de radicali de oxigen în interiorul macrofagelor, astfel se anulează potențialul bactericid [2, 7]. De asemenea, capacitatea macrofagelor de a distruge patogenii fagocitați uneori poate fi depășită prin mecanismele adaptative proprii mycobacteriilor ceea ce le permite a supraviețui în interiorul celulei și a institui o infecție intracelulară [7, 14].

Apoptoza este un alt mecanism de apărare față de infecția cu *MT*, declanșată prin următoarele interacțiuni: legarea receptorului Fas, sinteza $TNF\alpha$, acțiunea ATP4 - la nivelul receptorului macrofagic purinergic P2Z (P2X7) sau a acidului picolinic. Tulpinile virulente de *MT* dispun de mecanisme de blocare a apoptozei prin sinteza crescută de receptori TNFR2 care formează cu $TNF\alpha$ complexe inactivate [17].

Limfocitele T asigură răspunsul imun protector față de infecția cu *MT* prin sinteza de $INF\gamma$ și prin acțiuni citotoxice care au drept ținte macrofagele infectate cu bacili tuberculoși, acțiuni care definesc un răspuns imun tip Th1 (T helper 1). Ag mycobacteriene (proteice și ne-proteice) reprezintă posibili

activatori ai fagocitelor mononucleare, celule care în urma activării sintetizează o gama variată de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 și $TNF\alpha$) și inhibitorii (IL-10, $TGF\beta$). Clasele de citokine secretate de fagocitele mononucleare după expunerea la Ag mycobacteriene sânt implicate în reglarea răspunsului imun al limfocitelor T. Limfocitele T au o importanță majoră în realizarea protecției antituberculoase prin recunoașterea peptidelor Ag prezentate de moleculele MHC, fiind rezultatul proteolizei proteinelor mycobacteriene în interiorul celulelor prezentatoare de Ag (macrofage, cm celule dendritice), dar și prin îmbunătățirea fagocitozei și distrugerea intracelulară de către macrofage [2, 8].

Formarea granulomului reprezintă un mecanism de protecție al organismului față de infecția cu bacterii facultativ intracelulare, rezultat din îmbinarea răspunsului imun înăscut cu răspunsul adaptiv (dominat de calea Th1), rolul său fiind de a limita replicarea bacteriană și de a localiza procesul infecțios. Aceste deziderate sunt realizate prin: activarea macrofagelor, celule care au capacitatea de a inhiba creșterea bacteriei; încapsularea leziunii prin fibroză și calcificare; procese de necroză care duc la reducerea nutrienților și a aportului de oxigen [2, 18, 25].

Totuși, în cele mai multe cazuri, reacțiile imune de la nivelul leziunii granulomatoase nu reușesc eradicarea patogenilor care vor supraviețui în stare de latență. Între bacteria persistentă în focar și mecanismele de apărare ale gazdei se stabilește un echilibru labil, care poate fi menținut perioade îndelungate de timp [14]. Orice dereglare a echilibrului imun în anii următori, după infectare, creează condiții pentru reactivarea formelor “dormante” de *MT* și dezvoltarea formelor clinice avansate de TB [18, 25].

Efectul protector al vaccinării BCG este indiscutabil. Tipul de răspuns imun dezvoltat este influențat de expunerea anterioară a populației la diferite mycobacterii din mediu. Aceasta expunere induce o hipersensibilizare de tip întârziat față de Ag mycobacteriene, declanșând un răspuns imun protector. Prin vaccinarea BCG răspunsul imun celular specific este amplificat, reflectat în două mecanisme efectorii, protectoare: secreție de $INF\gamma$ și activarea mecanismelor citotoxice [16, 19].

Imunodeficiențele primare (IDP) subiacente TB pediatrice.

Imunodeficiențele primare (IDP), sunt cauzate de mutații monogenetice specifice cu defecte ale unuia sau câtorva componente ale sistemului imun și se manifestă cu o susceptibilitate crescută către maladiile infecțioase, precum și cele autoimune, autoinflamatorii, alergice și/sau malignități [3, 26].

Conform ultimei actualizări a clasificării IDP elaborată în a.2019 de către IUIS (International Union of Immunological Societies) se cunosc 406 maladii distincte raportate la 430 diferite defecte genetice, reunite în grupe [20, 22].

Corelațiile genetice subiacente susceptibilității la TB derivă din funcționalitatea mecanismelor de protecție antituberculoasă. În context, anumite mutații în genele responsabile de statusul imun pot provoca IDP care predispun selectiv la TB și alte boli mycobacteriene. Astfel, identificarea persoanelor, mai ales a copiilor, cu un risc crescut de a dezvolta TB, de a prezenta TB severă sau diseminată din cauza susceptibilității genetice este esențială [6, 20].

În cadrul grupului de IDP - defecte ale imunității intrinseci și înăscute se definește susceptibilitatea mendeliană la maladii cauzate mycobacterii (Mendelian susceptibility to Mycobacterial Disease - MSMD) – manifestată atât față de speciile slab virulente (mycobacterii non-tuberculoase și tulpina de vaccin BCG – bacilul Calmette–Guérin), cât și pentru speciile virulente (*M. tuberculosis*) în cadrul TB pediatrică [4, 6, 9].

Până în prezent, anumite mutații (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IRF8, CYBB, IL12RB1, IL12RB2, IL12B, NEMO și ISG15) au fost asociate cu MSMD. Acestea sunt implicate în calea de semnalizare a IFN- γ , evidențiind rolul crucial al acestei molecule în imunitatea antimycobacteriană. Defectele genetice corespunzătoare conduc la o afectare fie a răspunsului la INF γ sau a producției de INF γ , iar unele s-au dovedit

fi responsabile pentru TB pediatrică. Axa INF γ - IL-12 este implicată în răspunsul gazdei la infecția cu anumiți agenți patogeni, inclusiv bacterii intracelulare, cum ar fi mycobacteriile. Axa INF γ - IL-12 și mutațiile asociate MSMD din această cale sunt ilustrate în Figura 1 [11, 23].

La recunoașterea agentului patogen (indicat cu roșu), fagocitele (cum ar fi macrofagele și celulele dendritice) secretă IL-12 care se leagă de receptorii săi de pe limfocitele T și celulele NK, inducând producerea de INF γ . Producția de IL-12 este îmbunătățită de o cale declanșată de CD40, dependentă de NEMO/NF κ B. Proteinele codificate de gene care au fost asociate cu MSMD sunt indicate cu albastru. Mutațiile în IFNGR1, IFNGR2, CYBB, STAT1 și IRF8 afectează acțiunea INF γ , în timp ce mutațiile în IL12B, IL12RB1, IL12RB2, ISG15, NEMO și IRF8 afectează funcția INF γ [6, 11].

Pe de altă parte, în cadrul altor grupe de IDP, câteva sunt asociate cu o susceptibilitate mai restrânsă mycobacterii. Aceste IDP includ, în special, cele care implică deficiența limfocitelor T – imunodeficiențele severe combinate (SCID); deficiența fagocitelor - boala granulomatoasă cronică (CGD); a celulelor dendritice (*GATA2 deficiency*); a macrofagelor (CYBB deficiency); deficiențe predominant de anticorpi – sindromul hiper - IgM (X-HIGM) [1, 25].

Concluzii

TB pediatrică reprezintă peste 10% din toate cazurile de tuberculoză, iar țara noastră rămâne cu risc epidemiologic crescut față de această infecție. Sus-

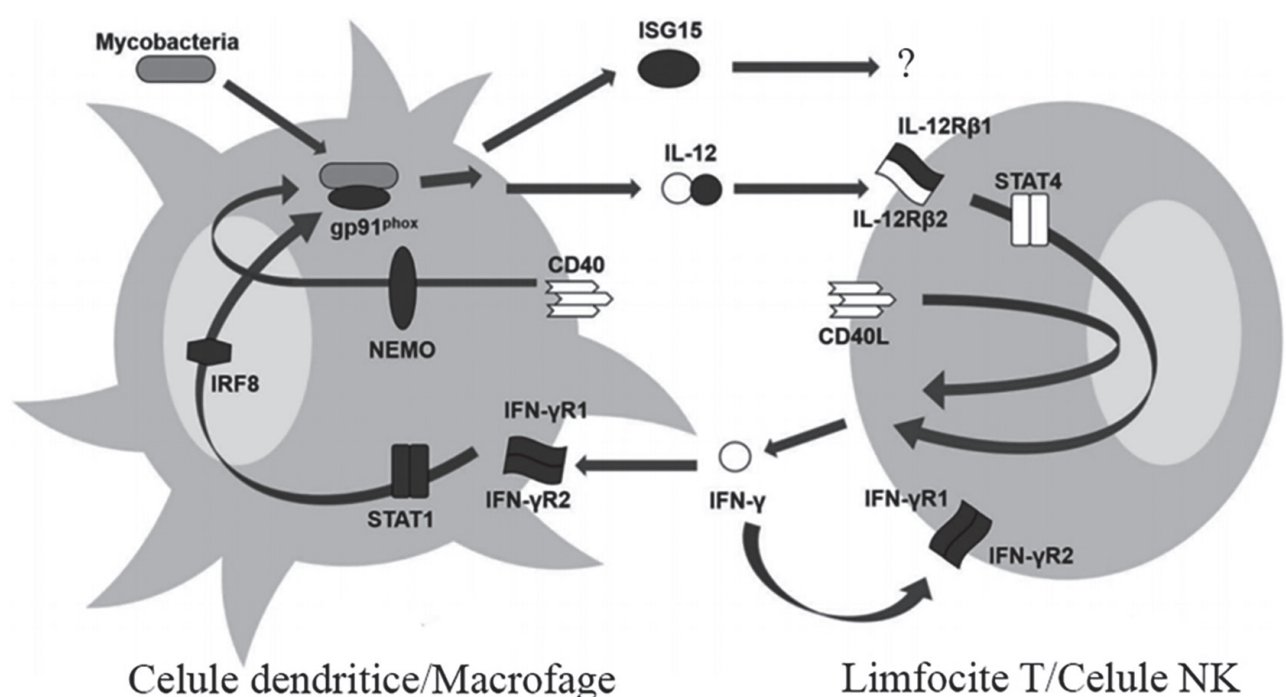


Figura 1. Axa INF γ - IL-12.

ceptibilitatea copiilor către infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* depinde de: virulența mycobacteriană, factorii de mediu, susceptibilitatea și imaturitatea raspunsului imun.

Reperetele imunității antituberculoase la copii țin de un răspuns al limfocitelor T orientat împotriva macrofagelor încărcate cu agentul patogen, care reprezintă o condiție esențială pentru supraviețuirea sau eliminarea mycobacteriilor prin mecanismele bactericide.

Imunodeficiențele primare astăzi numite ca defecte ale imunității înnașcute, datorită progresului științific (geneticii), includ în rândurile sale un număr tot mai mare de entități nozologice. Ține de viitor să diagnosticăm copiii cu TB care au asociate și defecte înnașcute ale imunității. TB mai frecvent poate afecta un copil, în special, cu deficiența limfocitelor T: *SCID*, *CGD*, *GATA2 deficiency*, *CYBB deficiency*, *X-HIGM*.

Bibliografie

1. Boisson-dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El AS, et al. *Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood*. In: *Immunol Rev*. 2015;264(1):103–120.
2. Botnaru V., Brocovschii V., Cemîrtan S., Țîmbală D. *Elemente de imunologie*. Chișinău, 2020, 332p.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. *Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification*. In: *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81.
4. Bustamante J, Boisson-dupuis S, Abel L, Casanova J-L. *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity*. In: *Semin Immunol*. 2014;26(6):454–470.
5. Carreto-Binaghi LE, Juárez E, Guzmán-Beltrán S, et al. *Immunological evaluation for personalized interventions in children with tuberculosis: should it be routinely performed?* In: *J Immunol Res*. 2020.
6. Casanova JL. *Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity*. In: *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112:E7128–7137.
7. S. de Martino Maurizio., Galli Luisa., Chiappini Elena. *Reflections on the immunology of tuberculosis: will we ever unravel the skein?*. In: *BMC Infectious Diseases*, 2014; 14(1 Supplement).
8. Dreesman A, Corbière V, Dirix V, et al. *Age-Stratified T cell responses in children infected with Mycobacterium tuberculosis*. In: *Front Immunol*. 2017; 8: 1059.
9. Ernst J.D. *The immunological life cycle of tuberculosis*. In: *Nature Rev*. 2012;14:581–591.
10. Ferluga J., Yasmin H., Al-Ahdal MN., Bhakta S., Kishore U. *Natural and Trained Innate Immunity against Mycobacterium tuberculosis*. In: *Immunobiology*, 2020, May; 225(3):151951.
11. Glanzmann B., Uren C., de Villiers N., et al. *Primary immunodeficiency diseases in a tuberculosis endemic region: challenges and opportunities*. In: *Genes and Immunity*. 2019;20(6):447–454.
12. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Gutiérrez-González L.H., Juárez E., Carranza C., et al. *Immunological Aspects of Diagnosis and Management of Childhood Tuberculosis*. In: *Infect Drug Resist* 2021 Mar 8; 14:929-946.
14. Hunter, Robert L. (2020). *The Pathogenesis of Tuberculosis. The Koch Phenomenon Reinstated*. In: *Pathogens*, 9(10), 813.
15. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
16. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M., et al. *Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. In: *Clin Infect Dis* (2014) 58(4):470–80.
17. Nowag, A., Hartmann, P. *Immunität gegen Mycobacterium tuberculosis*. In: *Der Internist*, 2016, 57(2), 107–116.
18. Padureanu L., Cozmei C., Carasevici E. *Imunopatologia infecției tuberculoase*. Disciplina de Imunologie, Facult. de Medicină, UMF Iasi, 2015, 40p.
19. *Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”*, Chișinău, 2020, 180 p.
20. *Protocol clinic național „Imunodeficiențele primare”*, Chișinău, 2018, 54 p.
21. Roy R.B., Whittaker E., Kampmann B. *Current understanding of the immune response to tuberculosis in children*. In: *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 14:250–257.
22. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. *Human inborn errors of immunity: 2019 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. In: *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64.
23. van Coller A., Glanzmann B., Cornelissen H., et al. *Phenotypic and immune functional profiling of patients with suspected Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease in South Africa*. In: *BMC Immunol*. 2021; 22: 62.
24. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. *Immune Vulnerability of Infants to Tuberculosis*. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:781320.
25. Vilc V., Alexandru S., Crudu V., Ignat R. *Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare*. Ghid. Elaborat în cadrul proiectului „Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova”, finanțat de către Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei. Chișinău, 2015, 97 p.
26. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Мунблит Д.Б., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А. *Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения*. В: *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):505-512.
27. Мордовская Л.И. *Иммунодиагностика и иммунотерапия туберкулезной инфекции у детей и подростков*. Автореферат, Москва, 2010, 220с.

CZU: 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.05>

FACTORII DE RISC ŞI DETERMINANŢII SOCIO-DEMOGRAFICI AI RECIDIVEI TUBERCULOZEI ÎN POPULAŢIA PEDIATRICĂ

Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în şt. med,

Tatiana SAGHIN, dr. în şt. med.,

Adriana NIGULEANU dr. în şt. med.,

Alina MALIC dr. în şt. med.,

Evelina LESNIC, dr. în şt. med.

Disciplina pneumologie şi alergologie, IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemiţanu”,
Republica Moldova

e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Rezumat.

Scopul studiului a constat în elucidarea factorilor de risc ai recidivei tuberculozei (TB) în populaţia pediatrică şi identificarea determinanţilor sociodemografici pentru stabilirea recomandărilor de reducere a riscurilor pentru apariţia recidivelor tuberculozei.

Material şi metodologie: a fost realizat un studiu retrospectiv, de tip caz control, care a inclus eşantionul de studiu – 27 recidive ale TB şi eşantionul de control – 109 cazuri noi de TB la copii (vârsta 0-18 ani) spitalizaţi în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie în perioada 2006-2021. Rezultate: determinanţi socio-demografici ai cazurilor noi şi recidivei TB sunt aceiaşi, iar factorul de risc major al recidivei este statutul comorbid. Menţinerea dispensarizării pacienţilor anterior trataţi constituie unul din principiile cheie ale managementului clinic.

Cuvinte-cheie: factor de risc, tuberculoză, management.

Summary: Risk factors and socio-demographic determinants of tuberculosis relapse in the pediatric population.

The aim of the study was to evaluate the risk factors of tuberculosis (TB) relapse in the pediatric population and to identify sociodemographic determinants for establishing the risk reduction recommendations in tuberculosis relapse development.

Material and methodology: a retrospective, case-control study was conducted, which included the study group – 27 relapses of TB and the control group with 109 new cases of TB diagnosed in children (age 0-18 years) hospitalized in the IMSP Municipal Hospital of Phthisiopneumology during 2006-2021. Results: socio-demographic determinants of new cases and TB relapse are the same, and the major risk factor for relapse is the comorbid state. Maintaining the dispensarisation of previously treated patients is one of the key principles of the clinical management.

Keywords: risk factor, tuberculosis, management.

Резюме: Факторы риска и социально-демографические детерминанты рецидивов туберкулеза у детей.

Цель исследования – оценка факторов риска рецидива туберкулеза (ТБ) у детей и выявление социально-демографических детерминант для разработки рекомендаций по снижению риска развития рецидива туберкулеза.

Материал и методология: проведено ретроспективное исследование случай-контроль, в которое вошли основная группа – 27 рецидивов туберкулеза и контрольная группа – 109 новых случаев туберкулеза, диагностированных у детей (возраст 0-18 лет), госпитализированных в ЛПУ Городскую Клиническую Больницу Фтизиопульмонологии в 2006-2021 годы. Результаты: социально-демографические детерминанты новых случаев и рецидива туберкулезом одинаковы, основным фактором риска рецидива является коморбидное состояние. Диспансерный учет ранее леченных больных является одним из ключевых принципов соответствующего менеджмента случаев туберкулеза.

Ключевые слова: факторы риска, туберкулез, лечение.

Introducere.

Tuberculoza (TB) reprezintă o problemă globală de sănătate publică, iar unul dintre obiectivele strategiei naţionale aplicate în controlul TB constituie administrarea unui tratament antituberculos adecvat pentru asigurarea vindecării, prevenirea rezultatelor nefavorabile şi recidivei bolii, dezvoltării sechelelor şi consecinţelor social-economice [2]. Recidiva este definită episodul tuberculos recurent – recidiva

de facto sau un nou episod de suprainfecţie tuberculoasă a pacientului anterior tratat şi definit ca fiind caz cu tratament încheiat sau vindecat la finele celei mai recente cure de tratament [3]. Potrivit Centrului Naţional de Management în Sănătate în Republica Moldova şi raportului Unităţii de Coordonare, Implementare şi Monitorizare a proiectelor în Domeniul Sănătăţii, incidenţa cazurilor noi la copii în 2018 a constituit 15,5/100.000 populaţie (119 cazuri), în

2017- 20,3/100.000 populație (156 cazuri) și în 2016 – 18/100.000 populație (139 cazuri).[4]. Multiple studii au demonstrat impactul negativ al determinantilor socio-demografici în calitate de factori de risc asupra indicatorilor epidemiologici ai TB, însă nu a fost stabilit rolul lor în dezvoltarea recidivei TB în populația pediatrică, care a constituit premiza cercetării [5].

Scopul studiului a constat în stabilirea determinantilor socio-demografici cu elucidarea factorilor de risc pentru recidiva TB în populația pediatrică pentru elaborarea recomandărilor de reducere a riscurilor dezvoltării recidivei tuberculozei.

Material și metode.

A fost realizat un studiu retrospectiv, de tip caz control, care a inclus eșantionul de studiu (ES) – 27 recidive ale TB la copii și eșantionul de control (EC) – 109 cazuri noi de TB (vârstă 0-18 ani) spitalizați în cadrul IMSP Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie în perioada 2006-2021. Criteriile de includere au fost: vârsta până la 18 ani, pacientul cu recidivă a TB în ES și caz nou de TB în EC, și consimțământul informat. Fișa individuală a studiului a inclus date demografice cu privire la sex, vârstă (repartizarea în grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS), originea pacientului (născut în RM sau în alte țări), reședința, statutul educațional (instituția de învățământ pe care o frecventează), statutul social-economic al membrului/membrilor de familie și condițiile de trai,

prezența factorilor cu risc sporit (vulnerabilitatea socială, contactul apropiat cu un pacient cu tuberculoză, comorbiditățile), caracteristicile focarului epidemiologic, calea de depistare și metodele de diagnostic, caracteristicile bolii: forma clinico-radiologică, localizare, extensibilitate, rezultatele examenului microbiologic al sputei: microscopia, cultivarea pe mediile nutritive, testul molecular-genetic (Xpert MTB/Rif), regimul terapeutic, reacțiile adverse la medicamente și rezultate finale ale tratamentului. Toți pacienții selectați au fost diagnosticați și tratați conform Protocolului Clinic Național - 123 „Tuberculoza la copil” [2]. Au fost utilizate metodele: epidemiologice, de colectare, analiză statistică, reprezentare grafică și evaluare analitică. Analiza statistică a fost efectuată prin verificarea comparativă a caracteristicilor cantitative, fiind stabilit pragul semnificației statistice de $p < 0,05$.

Rezultate.

Distribuția pacienților în funcție de sex a stabilit predominarea băieților comparativ cu fetele în ambele eșantioane, cu un raport băieți/fetei 2/1 în grupa ES și EC și a celor de vârstă fragedă (0-5 ani) doar în EC. La distribuția copiilor în subgrupuri de vârstă conform recomandărilor OMS, a fost identificată predominarea pacienților din subgrupul de vârstă de 15-18 ani în ES 19 (70,4%) vs. 56 (51,4%) în EC. Copii cu vârstă fragedă de până la 5 ani s-au stabilit doar în ES – 12 (11,1%) cazuri. Deși ponderea copiilor cu

Tabelul 1.

Distribuția în funcție de determinanții socio-demografici.

Determinanții socio-demografici		ES	EC	P
		N=27	N=109	
		n (%)	n (%)	
Sex	Băieți	18 (67,7)	62 (56,8)	>0,05
	Fete	9 (33,3)	47 (43,2)	>0,05
Grupe conform OMS	0-4 ani și 12 luni	0	12 (11,1)	< 0,001
	5-13 ani și 12 luni	8 (29,6)	41 (37,6)	>0,05
	15-18 ani	19 (70,4)	56 (51,4)	< 0,01
Grupe individualizate	0-10 ani	7 (25,9)	29 (26,7)	>0,05
	11-18 ani	20 (74,1)	80 (73,4)	>0,05
Reședință	Urban	21 (77,7)	61 (55,9)	< 0,001
	Rural	6 (22,3)	48 (44,1)	< 0,05
Grupuri sociale	Fără loc de trai	1 (3,7)	2 (1,8)	>0,05
	Migranți	0	1 (0,9)	>0,05
Condiții de trai	Nefavorabile	19 (70,3)	74 (70,6)	>0,05
Instituții de învățământ	Instituții preșcolare	6 (22,2)	9 (8,3)	>0,05
	Școala primară	4 (14,9)	15 (13,7)	>0,05
	Gimnaziu	5 (18,5)	36 (33,1)	>0,05
	Liceu	5 (18,5)	18 (16,5)	< 0,05
	Colegiu profesional	3 (11)	5 (4,6)	>0,05
	Neorganizat	4 (14,8)	26 (23,8)	>0,05

vârstă de 5-14 ani a predominat în EC pragul statistic nu a fost atins. Distribuind copii în două grupuri de vârstă, pre- și adolescentin (1-9 ani și 12 luni ani și 10 – 18 ani) nu s-a stabilit diferențe semnificative la compararea eşantioanelor. Toți copii au fost născuți în R. Moldova și au fost cetățeni moldoveni. Reședința în sectoarele urbane ale municipiului Chișinău s-a stabilit semnificativ mai frecvent în ES 21 (77,7%) vs. 61 (55,9%) cazuri în ES. Copiii care locuiau în localități rurale s-au stabilit mai frecvent în ES 21 (77,7%) vs. 61 (55,9%) din EC. Copii fără viză de reședință permanentă au fost într-un număr minoritar în ambele eşantioane.

Determinanții sociali au fost evaluați prin prisma calității condițiilor de viață. Condițiile de trai evaluate conform accesului la sistemul de încălzire centralizat, sistemul de apă potabilă și canalizare, la evacuarea deșeurilor menajere au fost nefavorabile la două treimi din ambele eşantioane.

Evaluând integrarea pacienților în sistemul de învățământ, am stabilit o distribuție aproximativ similară a pacienților cu o ușoară predominare a celor neorganizați în instituții școlare/preșcolare în EC – 26 (23,8%) vs. 4 (14,8%), datorită unei proporții mai mari a pacienților de vârstă fragedă, dar și a celor fără acces la instituții de învățământ din localitățile rurale. Ponderea copiilor integrați la studii în liceele din țară a predominat semnificativ în EC – 18 (16,5%) vs. 5 (18,5%) (tabel 1).

Depistarea tuberculozei în populația pediatrică constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar evidenția persoana cu TB, pentru inițierea algoritmului de diagnostic, stabilirea diagnosticului, urmat de inițierea promptă a tratamentului antituberculos [1,2,7]. În dependență de modul de realizare, sunt diferențiate două tipuri de depistare. Tipul de depistare pasivă, constă în screeningul persoanelor simptomatice și depistarea activă, bazată pe examinarea sistematică a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Conform standardelor internaționale în managementul clinic al cazurilor de TB, este recomandată calea de depistare pasivă, care se bazează pe adresarea directă a pacientului simptomatic la serviciul asistenței medicale primare (AMP), deși are un impact nefavorabil dacă este utilizat de rutină în subpopulația pediatrică [2, 7]. Respectiv, în cazul pacientului simptomatic, medicul de familie a efectuat obligatoriu evaluarea primară, apoi a direcționat pacientul la serviciul specializat în ftizopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de TB. Diagnosticul a fost stabilit conform recomandărilor Protocolului Clinic Național (PCN-123), luând în considerație criteriile clinice, radiologice și microbiologice.

Deoarece ES a inclus pacienți care au fost supuși anterior tratamentului antituberculos, am evaluat durata până la diagnosticarea recidivei din momentul finalizării tratamentului anterior. Recidiva a fost diagnosticată în mai puțin de 2 ani de la finalizarea tratamentului antituberculos la 10 (37,1%) pacienți, iar la 17 (62,9%) copii recidiva bolii s-a produs în mai mult de 2 ani. Fiecare al doilea pacient din ambele eşantioane a fost diagnosticat prin screeningul activ al grupurilor cu risc, respectiv, aceștia au fost membri ai focarelor de infecție tuberculoasă în EC. În comparație, pacienții din ES au fost diagnosticați prin screeningul activ al persoanelor cu anamneză tuberculoasă agravată de tratament antituberculos în antecedente și mai rar ca membri ai focarelor tuberculoase. În R. Moldova diagnosticul TB se bazează pe utilizarea algoritmilor de examinare microbiologică a pacienților simptomatici [2]. Complexul clinic al manifestărilor pacienților suspecți la TB au constat în semnele sindromului bronhopulmonar: tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizii, dispnee progresivă, dureri toracice și în semnele sindromului de intoxicație: astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesprală, cât și transpirații profuze nocturne. Doar fiecare al patrulea pacient în ES și al treilea în EC au fost depistați prin examinarea pacienților simptomatici. S-au adresat independent evitând rețeaua de asistență medicală primară fiecare al zecelea pacient din ambele eşantioane. Metoda clinic-radiologică a fost utilizată pentru stabilirea diagnosticului clinic la majoritatea covârșitoare a cazurilor, deși recidiva este prin definiție confirmată prin metode microbiologice, inclusiv molecular genetice []. Metodele microbiologice au contribuit la stabilirea diagnosticului la fiecare al cincilea pacient, cu o predominare nesemnificativă în ES. Testul cutanat la tuberculină (TCT) a fost pozitiv doar la fiecare al patrulea din EC și la majoritatea celor din ES.

Inițierea procedurilor de investigație conform algoritmul de diagnostic a TB a fost bazat pe contextul factorilor de risc de îmbolnăvire de TB. Tratamentul chimiopreventiv a urmat fiecare al șaptelea pacient din ES – 18 (16,5%) cazuri, deși fiecare al doilea a fost în contact cu un pacient cu TB (61 (55,9%)). Vârsta fragedă a predispus primo-infecția tuberculoasă și îmbolnăvirea în EC, iar adolescența propriu-zisă (14-18 ani) a predispus recidiva bolii. Ponderea contactului strâns a fost stabilită în aceeași proporție în ambele eşantioane. Statutul comorbid a determinat recidiva bolii la majoritatea pacienților din ES, care a fost dominat de afecțiunile aparatului respirator: amigdalită, faringita, bronșite acute și bronșite recidivante, de asemenea într-o proporție mai mică - cu

Tabelul 2.

Distribuția în funcție de metodele de management al cazurilor.

Determinanții socio-demografici		ES N=27	EC N=109	P
		n (%)	n (%)	
Recidiva	Precoce	10 (37,1%)	0	NV
	Tardivă	17 (62,9%)	0	NV
Metode de depistare	Pasivă	7 (25,9)	35 (32,1)	>0,05
	Activă	16 (59,3)	62 (56,8)	>0,05
	Adresare independentă la IMSP SMFP	4 (14,8)	12 (11,1)	>0,05
Metode de diagnostic	Clinico-radiologică	22 (81,5)	91 (83,5)	>0,05
	Microbiologică (inclusiv Xpert MTB/Rif)	5 (18,5)	18 (16,5)	>0,05
	TCT	22 (81,5)	31 (28,4)	< 0,001

Notă: MV-non valabil.

Tabelul 3.

Distribuția în funcție de factorii de risc.

Factori de risc		ES N=27	EC N=109	P
		n (%)	n (%)	
Factori epidemiologici	Tratament chimioprofilactic	0	18 (16,5)	NV
	Tratament anti-TB	27 (100)	0	NV
	Contact cu bolnav de TB	14 (51,8)	61 (55,9)	>0,05
Factori medico-biologici	Vârsta fragedă (0-5 ani)	0	12 (11,1)	< 0,001
	Vârsta adolescentină (14-18 ani)	19 (70,4)	56 (51,4)	>0,05
	Statut comorbid	21 (77,3)	45 (41,3)	< 0,001
	Vaccinarea BCG prezentă	24 (88,9)	89 (81,6)	>0,05
Factori sociali	Statut social vulnerabil	19 (70,3)	74 (70,6)	>0,05

Notă: MV-non valabil.

afecțiuni ale aparatului digestiv. Regresia logistică univariată a stabilit că statutul comorbid a constituit un factor de risc major pentru recidiva bolii apreciat prin $OR=6,01$ ($CI_{95\%}: 2,27-16,1$), $X^2=15,5$, $p=9,3 E^{-5}$. Vaccinarea BCG s-a efectuat în majoritatea cazurilor, însă ponderea celor nevaccinați a fost nesemnificativ mai mare în ES. Statutul social-vulnerabil a fost constatat la două treimi din ambele eșantioane.

Discuții.

Deși, ghidurile internaționale și recomandările protocoalelor clinice naționale stipulează principiile și obiectivele tratamentului antituberculos, nu sunt indicații cu privire la abordarea determinanților socio-demografici ai TB [5, 6]. Studiul a elucidat rolul condițiilor socio-economice și particularităților demografice ale copiilor primar depistați cu TB și diagnosticați cu recidiva bolii. A fost stabilit interconexiunea lor în patogenia îmbolnăvirii, care a fost confirmată de alte cercetări naționale și internaționale. Implementarea fără discernământ a algoritmului de diagnostic al TB la persoanele pediatrice cu simptome clinice suspecte condiționează diagnosticul tardiv,

deși rata confirmării microbiologice nu este mai mare [7]. Respectiv depistarea activă în anumite grupuri de risc necesită privilegiată conform ghidurilor internaționale [5-7]. Sarcina screeningului pentru depistarea cazurilor noi de TB pediatrică o poartă medicii de familie, care în mod obligatoriu vor direcționa persoanele suspecte către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul unde locuiește, pentru un consult medical complex în vederea stabilirii diagnosticului [2]. Această metodă este valabilă pentru depistarea cazurilor noi, și mai puțin a recidivelor [2]. Comparativ, screeningul grupurilor anterior tratate și menținute în dispensarizare este atribuit medicilor specialiști [2]. Respectiv, menținerea vigilenței asupra pacienților tratați pentru TB este de o importanță majoră pentru diagnosticul oportun al recidivei [2]. Sarcina diagnosticului de recidivă este atribuită medicului ftiziopneumolog, care va indica investigațiile clinice și de laborator necesare pentru diagnostic, cu implimentarea măsurilor de eficientizarea a procedurilor de diagnostic în populație pediatrică, pentru care colaborarea cu cabinetele microbiologice este obligatorie [2, 7].

Concluzii.

1. Determinanți socio-demografici ai îmbonăvirii și recidivei TB sunt aceiași, iar factorul de risc major al recidivei este statutul comorbid, care prin imuno-deficiența secundară determină recurența bolii.

2. Screening-ul activ în masa în populația pediatrică nu este recomandat, deoarece nu este cost-eficient, iar actualizarea continuă a grupurilor cu risc sporit și menținerea dispensarizării pacienților anterior tratați constituie unul din principiile cheie ale managementului clinic, care condiționează diagnosticul precoce al recidivei TB.

Referințe.

1. World Health Organization. Tuberculosis Report, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>

2. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Tuberculoza la copil, 2020. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf

3. Vilc V., Alexandru S., Crudu V. *Răspunsul la epidemia de tuberculoză în Republica Moldova*. Buletin of Academy of Science, 2021, Vol 71 (3): 28-35. <https://bulmed.md/bulmed/article/download/3074/3074>

4. Lesnic E., Niguleanu A., Kulcitkaia S., Ustian A. *Particularitățile recidivei tuberculozei pulmonare: studiu retrospectiv, comparativ pe o serie de cazuri*. Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2018, vol. 16(2), p. 26-35.

5. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: systematic screening for tuberculosis disease. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>

6. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549172>

7. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: Management of tuberculosis in children. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>

CZU: 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.06>

ACTUALITĂȚI ÎN SCREENINGUL LA TUBERCULOZĂ. REVISTA GHIDURILOR

Evelina LESNIC, dr. în șt. med.,

Alina MALIC dr. în șt. med.,

Alexandru CORLĂTEANU dr. hab. în șt. med.

IP Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Republica Moldovae-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Rezumat.

Scopul studiului a constat în evaluarea ghidurilor și recomandărilor metodologice actuale în domeniul depistării persoanelor suspecte și metodelor de examinare a pacienților pentru diagnosticul tuberculozei pentru identificarea necesității de reactualizare.

Material și metodologie: a fost realizat un studiu al literaturii prin care au fost evaluate sursele electronice publicate în PubMed și colecția de literatură de sănătate HINARI, cât și publicațiile pe suport de hârtie. Rezultatele au fost grupate și sistematizate în funcție de nivelul dovezilor științifice.

Rezultate: dezvoltarea ghidurilor noi și actualizarea celor deja realizate este de o importanță majoră pentru standardizarea procedurilor de depistare și diagnostic a TB, examinate anual este unul dintre principiile cheie ale managementului acțiunilor depistării.

Cuvinte-cheie: screening, tuberculoză, management.

Summary: Updates in screening for tuberculosis. Review of guidelines.

The aim of the study was to evaluate the current guidelines and methodological recommendations on the detection of suspects and methods of diagnosis of tuberculosis in order to identify the need to update them.

Material and methodology: a review of the literature consisting in the evaluation of the electronic sources published in PubMed and the HINARI health literature collection, as well as the paper publications, were evaluated. The results were grouped and systematized according to the level of scientific evidence.

Results: the development of new guidelines and the updating of those already in use has a major importance for the standardization of TB screening and diagnostic procedures, and the annual review is one of the key principles of the management of the screening actions.

Keywords: screening, tuberculosis, management.

Резюме. Современные аспекты скрининга на туберкулез. Обзор методических рекомендаций.

Цель исследования - оценка действующих руководств и методических рекомендаций в области выявления подозрительных лиц и методов обследования больных при диагностике туберкулеза с целью выявления необходимости актуализации методических рекомендаций.

Материал и методология: проведено исследование литературы с оценкой электронных источников, опубликованных в PubMed и сборнике литературы о здоровье HINARI, а также книжные публикации. Результаты были сгруппированы и систематизированы в соответствии с уровнем научной доказательности.

Результаты: разработка новых руководств и обновление уже разработанных имеет большое значение для стандартизации скрининговых и диагностических процедур на ТБ, а также ежегодное обновление, является одним из ключевых принципов управления скрининговыми мероприятиями.

Ключевые слова: скрининг, туберкулез, лечение.

Introducere

Conceptul de eradicare a tuberculozei (TB) a fost creat în perioada contemporană, luând în considerație faptul că control bolii este un rezultat al depistării precoce și inițierii oportune a tratamentului antituberculos [1]. Depistarea este bazată pe implimentarea măsurilor medico-sanitare, care ar depista pacientul suspect, pentru inițierea algoritmului de diagnostic, stabilirea diagnosticului și inițierea promptă a tratamentului antituberculos conform tipului de caz și spectrul de rezistență [2]. În dependență de modul de

realizare, se diferențiază tipul de depistare pasivă, care constă în screeningul persoanelor simptomatice și cea activă, bazată pe examinarea sistematică a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire [2]. Conform standardelor internaționale actuale de management al TB, cea mai utilizată, eficientă și ieftină metodă de depistare este cea pasivă, care constă în adresarea directă a pacientului simptomatic la serviciul asistenței medicale primare (AMP) [3-5]. În prezent, medicul de familie al AMP efectuează examinarea clinică primară, apoi direcționează pacientul la serviciul specializat în fti-

ziopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de TB [2]. Luând în comparație perioada anilor 1970-1990, când calea de depistare prioritară a fost cea activă, prin screening-ul radiologic al întregii populații adulte și prin testarea tuberculinică a tuturor copiilor. Aceasta a contribuit la depistarea precoce a formelor limitate de tuberculoză, care a asigurat un control stabil al bolii la nivel național cu o incidență raportată de 39/100.000 de locuitori în 1993. Odată cu declanșarea crizei politice și degradarea situației economice a țării, s-a produs sistarea campaniilor de depistare activă a TB realizate în cadrul întregii populației, datorită costurilor majore și înlocuirii acestora cu metodele de depistare pasivă realizate de către AMP. În consecință s-a produs creșterea de 5 ori a numărului de bolnavi, cu valoarea maximă a incidenței globale în 2005 (134/100.000 de populație). Multiple studii au demonstrat impactul negativ al implementării metodei pasive asupra controlului TB la nivel național prin prisma creșterii ponderii pacienților cu forme severe, cu evoluție îndelungată, rate mici ale succesului terapeutic și lărgirea rezervorului infecțios [6].

Scopul studiului a constat în evaluarea ghidurilor și recomandărilor metodologice actual valabile în domeniul managementului depistării persoanelor suspecte și metodelor de examinare a pacienților pentru diagnosticul tuberculozei pentru identificarea necesității de reactualizare a recomandărilor metodologice.

Material și metode

A fost realizat un studiu al literaturii prin care au fost evaluate sursele electronice publicate în PubMed și colecția de literatură de sănătate HINARI. Pentru căutarea surselor tipărite a fost utilizată metoda Clasificării Decimale Universale (UDC). Sursele bibliografice au fost sistematizate pe subiect și conținut. Rezultatele au fost grupate și sistematizate în funcție de criteriile relevante și de nivelul de evidență științifică (înalt, scăzut și foarte scăzut), precum și de gradarea recomandărilor (recomandat, a se aplica, recomandare opțională).

Rezultate și discuții

Depistarea tuberculozei constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar evidenția persoana suspectă la TB, pentru inițierea algoritmului de diagnostic urmat de inițierea promptă a tratamentului antituberculos [2]. În dependență de modul de realizare, sunt diferențiate tipul de depistare pasivă, care constă în screeningul persoanelor simptomatice și depistarea activă, bazată pe examinarea sistematică a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Conform standardelor internaționale în managementul clinic al cazurilor de TB, este recomandată calea de depistare pasivă, care se bazează pe adresarea directă a pacien-

tului simptomatic la serviciul asistenței medicale primare (AMP) [2-5]. Medicul de familie efectuează obligatoriu evaluarea primară, apoi direcționează pacientul la serviciul specializat în ftziopneumologie pentru investigare și stabilirea diagnosticului de TB, conform recomandărilor Protocolului Clinic Național (PCN-123), luând în considerație criteriile clinice, radiologice și microbiologice [2]. Conform Inițiativei Globale de Laborator (*Global Laboratory Initiative*), diagnosticul TB se va baza pe implementarea pe scară națională a algoritmilor de examinare microbiologică a pacienților simptomatici, care sunt obligatorii [7]. Complexul clinic al manifestărilor suspectului la TB constă din semnele sindromului bronhopulmonar: tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorații mucoase sau mucopurulente, hemoptizii, dispnee progresivă, dureri toracice și a sindromului de intoxicație: astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesprală, cât și transpirații profuze nocturne, toate cu grad de evidență înalt [8]. Algoritmul de diagnostic inițiază cu efectuarea obligatorie a examenului obiectiv, urmat de examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcolo-rezistenți (BAAR) și testul molecular genetic GeneXpert MTB/Rif (Xpert MTB/Rif), examenul bacteriologic cu testarea sensibilității la medicamentele (TSM) antituberculoase de linia întâi, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidente și examenările paraclinice pentru investigarea altor organe și sisteme, inclusiv hemoleucograma și testarea la marcherii HIV precedat de consilierea psihologică [2-7]. Conform ghidului elaborat de Centrul de Control al Bolilor (*Center for Disease Control*, SUA) orice cadru medical, în special atribuit AMP trebuie să suspecteze TB la orice pacient cu simptomatologie sugestivă pentru TB, descrisă anterior, pe care îl va examina clinic, va utiliza metodele de colectarea sputei și examinare microscopică pentru identificarea BAAR și testul Xpert MTB/Rif [9,10]. Pentru aceasta, colaboratorul AMP va recolta obligatoriu prima probă a sputei, în ziua adresării pacientului, iar a doua probă „proba matinală”, în dimineața zilei următoare [2, 11]. Rezultatele pozitive vor fi notificate conform gradului de eliminare a bacililor în: negativ, slab pozitiv (+), moderat pozitiv (2+), intens pozitiv (3+) pentru stabilirea gradului pericolului epidemiologic (grad de evidență înalt) [2, 11]. La toate cazurile cu rezultat pozitiv la examenul microscopic la BAAR sau la testul Xpert MTB/Rif se efectuează obligatoriu examenul bacteriologic prin metodele culturale convenționale (Lowenstein Jensen, abr. LJ și BACTEC) din aceeași probă a sputei cu efectuarea obligatorie a TSM de linia. Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe de spută, iar prin metoda Xpert

MTB/Rif doar una, preferabil cea matinală [11]. Metodele Xpert MTB/Rif și Xpert Ultra sunt utilizate pentru diagnosticul TB și detecția mutației genei responsabile de rezistența la rifampicină, utilizând speci-menele: spută (cel mai eficient specimen), masele fecale, secreții nasofaringiene și aspirat gastric. Pentru confirmarea etiologică a TB drog-rezistente (TB-MDR), tuturor pacienților înainte inițierii trata-mentului antituberculos li se vor colecta probe clinice pentru examenele microbiologice efectuate la labora-toarele de referință din zona de deservire. Actualmen-te sunt 3 laboratoare de referință în micobacteriologie în R. Moldova, iar Laboratorul Național de Referință în Microbiologia TB, a fost acreditat de Centrul Nați-onal de Acreditare din R. Moldova din 24.05.2022 conform standardului SM SR EN ISO 15189:2014 [11]. În cazul unui rezultat Xpert MTB/Rif pozitiv și rezistent la rifampicină (RIF=REZ) se va stabili dia-gnosticul de TB RR/MDR. În cazurile când rezultatul Xpert MTB/Rif pozitiv, iar rezistența la rifampicină necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB-MDR, se va efectua metoda culturală (LJ și BAC-TEC) și molecular-genetică MTBDR $plus$ din spută [11]. Conform ghidului *Partners in Health* în manage-mentul clinic al TB-MDR toate cazurile confirmate cu TB rifampicin rezistentă sau multidrog-rezistentă (RR/MDR) prin metoda Xpert MTB/Rif probele cli-nice se vor examina obligatoriu prin metoda culturală și molecular-genetică MTBDRsl cu TSM de linia 2-a [12]. Pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire de TB-M-DR, dar cu rezultatul Xpert MTB pozitiv, RIF=Sensi-bil se vor testa prin metoda molecular-genetică MTB-DR $plus$ și TSM de linia întâi [11]. Pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode Xpert MTB/Rif și MTBDR $plus$, care cu risc sporit de îmbolnăvire de TB-MDR și la care simptomele cli-nice și/sau imaginile radiologice persistă, se vor testa prin metoda culturală (LJ și BACTEC) [11]. Sunt re-comandate opțional examinări suplimentare individu-alizate în dependență de contextul clinic și comorbiti-tăți ale pacientului [2]. Cele mai utilizate sunt fibroscopia bronșică, testul cutanat la tuberculină la copii (vârsta 0-18 ani), tomografia computerizată de înaltă rezoluție, rezonanța magnetică nucleară, explo-rările funcționale respiratorii și altele investigații re-comandate conform indicațiilor medicale. Standarde-le naționale impun ca diagnosticul de TB să fie stabilit în mod obligatoriu doar de specialistul pneumoftizio-log, luând în considerațiile criteriile de diagnostic cli-nic, radiologic și microbiologic [2]. Conform ghidu-lui operațional OMS (*Operational Guidelines WHO*) depistarea activă a TB în țările cu venituri medii și mici, se bazează pe examinarea anumitor grupuri ale populației care au risc sporit de îmbolnăvire de TB

realizată conform calendarului național [5]. Conform PCN-123, versiunea publicată în 2020 grupele cu risc sporit de îmbolnăvire în R. Moldova și a celor din contingentele periclitante supuse obliatoriu examina-rii radiologice anuale sunt contactii cu bolnavii de TB, identificați prin ancheta epidemiologică de filiați-une, persoanele care au suportat TB sau care au se-chele post-tuberculoase, persoanele infectate HIV, persoanele cu imunitate compromisă sau care primesc tratament imunosupresiv (tratament cortizonic, chi-mioterapie, radioterapie, terapia biologică anti-T-NF- α); pacienții cu diabet zaharat, boli psihice, la in-ternare în instituții specializate, migranții, persoanele fără loc de trai, personalul din echipele de asistență medicală urgentă și din instituțiile specializate în fti-ziopneumologie. Grad înalt de evidență s-a stabilit la corelarea factorilor de risc din aceste grupuri cu indi-catorii majorați ai TB [2]. La grupurile anterior men-ționate pot fi ajustate și alte grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire specifice situației epidemiologice din te-ritoriu, ceea ce permite extinderea arealului interven-țiilor de depistare. Gradul de evidență este redus cu privire la cost-eficiența metodelor de screening în alte grupuri, cu excepția celor cu risc sporit. Deși, au fost bine conturate grupurile supuse screening-ului anual, este obligatorie menținerea vigilenței clinice asupra tuturor grupurilor subpopulaționale cu risc sporit de îmbolnăvire, care nu au fost incluse în lista grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, acestea fiind definite grupuri cu vigilență sporită. În cadrul PCN actual grupurile cu vigilență sporită sunt persoanele soci-al-vulnerabile (șomeri, persoanele cu venituri mici), persoane cu factori de risc medico-biologici (pacienți cu boli respiratorii nespecifice cronice, fumători ac-tivi, consumatori cronici/abuziv de alcool, utilizatori de droguri intravenoase, pacienți cu diabet zaharat, cu insuficiență renală cronică, patologii gastro-intestina-le, gravide și lăuze, copii nevaccinați BCG), cât și personalul instituțiilor de tip aziluri, închisori, hos-pis-uri și centre de plasament, studenții colegiilor me-dicale, Universității de Medicină și Farmacie, rezi-denții, secundarii clinici și personalul instituțiilor medicale. Gradul de evidență este mediu-mic cu pri-vire cost-eficiența metodelor de screening activ în aceste grupuri []. De asemena a fost creat contingen-tul persoanelor periclitante, care includ grupurile subpopulaționale, cu risc de a se supune infecției și de adeveni o sursă cu potențial infecțios major. Grupuri-le periclitante includ angajații instituțiilor medico-sa-nitare (personalul medical al instituțiilor medico-sa-nitare cu profil pediatric) și personalul medical din centre de reabilitare și plasament pentru copii, cât și angajații instituțiilor de învățământ (personalul din in-stituțiile de educație antepreșcolară și învățământ pre-

școlar și personalul din instituțiile de învățământ primar). Metodele de screening aplicate obligatoriu pentru depistarea activă sunt anamneza cu evidențierea factorilor de risc, examenul clinic cu evidențierea simptomatologiei sugestive pentru TB și radiografia cutiei toracice la adulți (digitală sau convențională), și adolescenți cu vârstă de peste 14 ani sau testul cutanat la tuberculină la copii (0-18 ani) [2].

Discuții

Deși, recomandările internaționale stipulează clar pașii care necesită urmași pentru implimentarea algoritmului de diagnostic al TB, persoanele cu simptome clinice și/sau imagini radiologice suspecte pentru TB sunt examinate tardiv de către colaboratorii structurilor medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale de referință, argumentându-se prin rata înaltă a pacienților cu leziuni destructive severe și procese diseminate. A fost demonstrat că povara screeningului o poartă medicii de familie, care în mod obligatoriu vor direcționa persoanele suspecte către cabinetul de fiziopneumologie din raionul/municipiul unde locuiește pentru un consult medical complex în vederea stabilirii diagnosticului. Respectiv, menținerea vigilenței educativ-metodologice în cadrul AMP este de o importanță majoră. Sarcina diagnosticului este atribuită medicului fiziopneumolog, care va indica investigațiile clinice și de laborator necesare pentru diagnostic. Deci, specialiștii necesită să fie continuu instruiți despre metodele, care permit eficientizarea procedurilor de diagnostic și corelarea activității clinice cu a celor de laborator din cadrul Centrele Microscopice teritoriale sau departamentale.

Concluzii:

1. Dezvoltarea ghidurilor noi și actualizarea celor deja realizate este de o importanță majoră pentru standardizarea procedurilor de depistare și diagnostic a TB cu scopul asigurării depistării precoce și inițierii unui tratament adecvat pentru reducerea riscurilor rezultate nefavorabile ale tratamentului, sechele, și consecințelor social-economice ale TB.

2. Screening-ul nu ar trebui să se facă în masă, fără discernământ, deoarece nu este cost-eficient, iar actualizarea continuă a grupurilor cu risc sporit va fi efectuată anual, fiind unul dintre principiile cheie ale managementului depistării.

3. Recomandările științifico-metodologice naționale vor include principiile OMS, transpuse în protocoalele naționale sau locale adaptate situației epidemiologice din teritoriu.

Referințe:

1. World Health Organization. Tuberculosis Report, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Tuberculoza la adult, 2020. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf
3. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424>
4. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis: module 2: systematic screening for tuberculosis disease. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>
5. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549172>
6. Ustian A., Cernenco N, Lesnic E. *Particularitățile tuberculozei pulmonare în funcție de metoda depistării*. În: Sănătate publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, vol.59, nr 2, p. 48-52. ISSN 1729-8687.
7. GLI model TB diagnostic algorithms. Revised June 2018. http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI_algorithms.pdf
8. WHO. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014. https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
9. Centre for Disease Control. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC. https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
10. Centre for Disease Control. TB screening and testing of health care personnel. <https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/healthcareworkers.htm>
11. Curdu V. Diagnosticul microbiologic al tuberculozei. Ghid. Chișinău, 2012, https://www.researchgate.net/profile/Valeriu-Crudu/publication/299584273_Diagnosticul_microbiologic_al_tuberculozei/links/5700d8f508aea6b77469bc37/Diagnosticul-microbiologic-al-tuberculozei.pdf.
12. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013. https://parthealth.3cdn.net/b0233c0e1e4088e07b_unm6vyf2f.pdf

C.Z.U.: 341.4:614.256

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.07>

EROARE MEDICALĂ CA URMARE A ACȚIUNILOR NEGLIJENTE SAU NEPROFESIONISTE

Constantin PISARENCO¹, dr. în drept, conf. univ.

Serghei PISARENCO², dr. hab. în șt. med., conf. univ.

¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: serghei.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Scopul. Să evidențieze semnificația și tendințele în rezolvarea problemei erorilor medicale ca urmare a acțiunilor neglijente sau neprofesioniste.

Materiale și metode. Cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor bibliografice Medline, Web of Science, au fost selectate și analizate sursele literare și actele normative referitoare la problema în cauză, în funcție de frazele-cheie indicate.

Rezultate. În literatura de specialitate nu există un punct de vedere unic asupra calificării erorilor medicale. Din punct de vedere juridic, printre erorile este necesar să se facă distincția între eroarea medicală, contravenție și infracțiune. Utilizarea de noi abordări juridice ale problemei erorilor medicale reduce riscul de încălcare a drepturilor cetățenilor în furnizarea de asistență medicală și protejează profesioniștii din domeniul sănătății de acuzațiile nefondate ale pacienților.

Concluzie. Problema erorilor medicale este specifică răspunderii a lucrătorilor medicali. Rezolvarea acestei probleme folosind noi abordări juridice va minimiza riscul încălcării drepturilor cetățenilor în acordarea asistenței medicale.

Cuvintele-cheie: eroare medicală, malpraxis, vinovăție, drept.

Summary: Medical error as a result of negligent or unprofessional actions.

Purpose. To highlight the significance of and trends in addressing medical errors resulting from careless, negligent, or unprofessional acts.

Materials and methods. With the help of the Google Scholar search engine and the Medline, Web of Science bibliographic databases, according to the key phrases, the literary sources and normative acts related to the studied problem were selected and analyzed.

Results. There is no single view in the literature on the qualification of medical errors. From a legal point of view, among errors it is necessary to distinguish between medical error, contravention and offence. The use of new legal approaches to the problem of medical errors reduces the risk of violation of citizens' rights in the provision of healthcare and protects health professionals from unfounded accusations by patients.

Conclusions. The issue of medical errors is specific to the liability of medical workers. Solving this problem using new legal approaches will minimize the risk of violating citizens' rights in the delivery of healthcare.

Keywords: medical error, malpractice, guilt, law.

Резюме: Медицинская ошибка как следствие неосторожности, халатности или непрофессионализма.

Цель. Осветить значение и тенденции в решении проблемы медицинской ошибки как следствия неосторожности, халатности или непрофессионализма.

Материалы и методы. С помощью поисковой системы Google Scholar и библиографических баз данных Medline, Web of Science по ключевым фразам отобраны и проанализированы литературные источники и нормативные акты, относящиеся к изучаемой проблеме.

Результаты. В специальной литературе нет единой точки зрения на квалификацию медицинских ошибок. С юридической точки зрения среди ошибок следует различать медицинскую ошибку, проступок и преступление. Использование новых правовых подходов к решению проблемы медицинской ошибки уменьшает риск нарушения прав граждан при оказании им медицинской помощи, а также защищает медицинских работников от необоснованных обвинений со стороны пациентов.

Выводы. Проблема медицинских ошибок специфична для юридической ответственности медицинских работников. Решение этой проблемы с использованием новых правовых подходов позволит минимизировать риск нарушения прав граждан при оказании медицинской помощи.

Ключевые слова: врачебная ошибка, вина, право.

“While many errors are non-consequential, an error can end the life of someone with a long life expectancy or accelerate an imminent death.”

Martin A Makary et Michael Daniel

Introducere.

Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, medicii vindecă complet bolile (apendicita, furuncul, pneumonia, fractura osoasă, infestarea cu viermi etc.) la 77% dintre pacienți. Medicina nu vindecă sau vindecă puțin sau deloc 23% dintre pacienți (astm, hipertensiune arterială, diabet, defecte cardiace, schizofrenie, boli ereditare precum boala Down și altele) și dăunează la 0,7% dintre pacienți. În țările cu venituri mici și medii în fiecare an există aproximativ 134 de milioane de erori medicale. Aproximativ 2,6 milioane de oameni mor din cauza neglijenței a lucrătorilor din domeniul sănătății [12].

În acest sens, tema erorii medicale și responsabilității lucrătorilor medicali în exercitarea activităților lor profesionale devine din ce în ce mai relevantă, numărul cererilor în instanță de judecată și a plângerilor împotriva instituțiilor medicale și a lucrătorilor medicali este în creștere, în legătură cu neasigurarea sau furnizarea necorespunzătoare a îngrijirilor medicale.

În ultimele două decenii, conceptul de „eroare medicală” a avut o conotație controversată în rândul experților medicali și juridici. Astăzi, nivelul de dezvoltare teoretică a acestei probleme permite o triplă interpretare a erorii medicale în societate (eroarea medicală este întotdeauna o faptă săvârșită fără vinovăție; poate fi săvârșită și cu vinovăție; este întotdeauna săvârșită cu vinovăție). Doar 1% dintre respondenți acceptă că „eroarea medicală” poate fi asociată în oarecare măsură cu nevinovăție [15].

Problema „erorilor medicale” și aspectele inseparabile ale răspunderii juridice a personalului medical și a instituțiilor medicale pentru abateri profesionale reprezintă una dintre cele mai dificile provocări pe care practica medicală le-a pus în fața legii.

Scopul. Să evidențieze semnificația și tendințele în rezolvarea problemei erorilor medicale ca urmare a acțiunilor neglijente sau neprofesioniste.

Materiale și metode. Cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor bibliografice Medline, Web of Science, conform frazelor-cheie, au fost selectate și analizate sursele literare și actele normative referitoare la problema studiată.

Rezultate și discuții. Până acum în legislația marii majorități a țărilor nu există o definiție clară a conceptului de „eroare medicală”. În același timp, medicul nu are întotdeauna o înțelegere clară a aspectelor legale ale relației medic – pacient; în privința

drepturilor și responsabilităților, în privința răspunderii civile pentru acțiunile sale și recuperarea prejudiciului cauzat pentru vătămarea sănătății pacientului din cauza producerii unei erori medicale [18].

În același timp, medicul nu are întotdeauna o înțelegere clară a aspectelor juridice ale relației medic-pacient; asigurarea de răspundere civilă pentru acțiunile sale și repararea prejudiciilor cauzate sănătății pacientului ca urmare a unei erori medicale.

Trebuie de remarcat faptul că numărul de interpretări ale unui astfel de concept ca „eroare medicală” este atât de mare încât includ concepte complet opuse: de la acțiuni neglijente, cu rea credință, nepăsare în furnizarea de îngrijiri medicale, care au dus la vătămări corporale sau decesul unui pacient, până la „eroarea de bună credință a unui medic fără elemente de neglijență, rea credință și nepăsare și necunoaștere profesională”, așa cum s-a menționat mai sus. Potrivit lui Y.D. Sergeev și S.V. Erofeev (1998), literatura medicală conține cel puțin 65 de definiții, concepte și atribute ale erorilor medicale [16].

Cu toate acestea până în prezent, definiția erorii medicale, formulată de acad. Ippolit Davîdovski, este larg răspândită: „*Erorile medicale sunt rezultatul unei erori de conștiință a unui medic în îndeplinirea îndatoririlor sale profesionale. Principala diferență între o eroare și alte defecte în activitatea medicală constă în excluderea infracțiunilor intenționate – neglijență, imprudență, precum și ignoranță.*” [14].

Spre deosebire de eroare medicală, care se referă la faptul că un medic a acționat cu bună credință și nu a putut prevedea consecințele negative ale acțiunilor sale, iar infracțiunea medicală se bazează pe neglijență și îndeplinire necorespunzătoare a atribuțiilor sale.

Din câte știm, codurile penale ale niciunui stat nu conțin o definiție a erorii medicale. Cu toate acestea, există articole care reglementează acest tip de infracțiune.

Legiuitorul oferă definiția a conceptului „eroare medicală” în Legea Parlamentului Republicii Moldova privind drepturile și responsabilitățile pacientului, Nr. 263 din 27 octombrie 2005 [art. 1, alin. (2)], „*activitatea sau inactivitatea conștientă a prestatorului de servicii de sănătate, soldată cu moartea sau dauna cauzată sănătății pacientului din imprudență, neglijență sau lipsă de profesionalism*” [1].

Legiuitorul stabilește că un pacient are dreptul la o diagnoză corectă, descifrarea acestei diagnoze, cât și la cele mai bune remedii și practici aplicate în do-

meniul medicinei cu privire la problemele de sănătate pe care le are.

Stabilirea diagnosticului corect se face pe bază unor analize, tratamentul nu se prescrie fără ca medicul să fie convins de faptul ca tratamentul va duce la însănătoșire a pacientului, și nicidecum la agravarea stării de sănătate a acestuia. Însă din diferite motive, precum timp restrâns, analize incorecte, informații neveridice oferite de la pacient și mulți alți factori, diagnoza și tratamentul care sunt stabilite sunt unele greșite. Ceea ce presupune comiterea *erorilor medicale* sau *malpraxisului* (termen provenit din latină: *malus* = „rău” și greacă: *praxis* = „practică”) care în dependența de situație poate duce chiar și la decesul persoanei.

Jurisprudența existentă pe cazurile infracțiunilor medicale relevă situația că medicii tineri fac adesea greșeli din cauza lipsei de experiență dar medicii mai experimentați însă își supraestimează cunoștințele și experiența profesională pe care le-au dobândit deja [13].

Malpraxisul conform Legii Nr. 95 din 14 aprilie 2006 privind reforma în domeniul sănătății a României [art. 642, alin. (1b)] este definit în felul următor „*este eroarea profesională săvârșită în exercitarea actului medical sau medico-farmaceutic, generatoare de prejudicii asupra pacientului, implicând răspunderea civilă a personalului medical și a furnizorului de produse și servicii medicale, sanitare și farmaceutice.*” [4].

Aceeași lege [art. 642, alin. (2)] stabilește răspunderea personalului medical din punct de vedere civil „*pentru prejudiciile produse din eroare, care includ și neglijența, imprudența sau cunoștințe medicale insuficiente în exercitarea profesiei, prin acte individuale în cadrul procedurilor de prevenție, diagnostic sau tratament.*”

În același timp, legiuitorul stabilește neglijența ca o formă a culpei a unei persoane care nu prevede urmările prejudiciabile, deși trebuia și putea să le prevadă.

Pentru angajarea răspunderii juridice trebuie să existe cumulativ o conduită ilicită, un prejudiciu, legătura de cauzalitate între conduita culpabilă și rezultatul vătămător, vinovăție din partea personalului medical și să nu existe împrejurări sau cauze care înlătură răspunderea juridică. Cele mai multe cazuri de malpraxis sunt comise prin imprudență, dar asta nu exclude însă că fapta ilicită poate fi comisă și prin intenție.

Potrivit prevederilor Legii Nr. 95/2006 din România, personalul medical răspunde civil pentru prejudiciile produse din eroare, care includ și neglijența, imprudența sau cunoștințe medicale insuficiente în exercitarea profesiei, prin acte individuale în cadrul procedurilor de prevenție, diagnostic sau tratament [9].

Potrivit unor autori [8], noțiunea de malpraxis trebuie înțeleasă dintr-o perspectivă triplă ca: un act medical prin prisma dreptului medical; ca o forță anti-

socială, ce lezează drepturile ocrotite de legea penală; ca fapte generatoare de prejudicii ce impun reparații.

Legislația Republicii Moldova la momentul actual nu definește noțiunea de malpraxis. Totodată, conform proiectul de lege, malpraxisul medical „*reprezintă eroarea profesională săvârșită de prestatorul de servicii de sănătate prin acțiune sau inacțiune, din neglijență, imprudență sau ignoranță în exercitarea actului medical, soldată cu deces sau vătămare a integrității corporale sau a sănătății pacientului care putea fi evitată, și care implică angajarea răspunderii civile.*” [6].

Eroare medicală este un subiect cu dezbatere importantă, deși acest termen nu este unul nou, având semnificația de „*practică defectuoasă sau necorespunzătoare*”, în utilizare curentă, este asociat cu eroarea medicală. Deși acest termen este recunoscut în rândul practicienilor și se invocă faptul comiterii a erorilor medicale de către personalul medical, în pofida acestui fapt concluzionăm că la momentul actual nici termenul de *eroare medicală* și nici termenul de *malpraxis* nu au o definiție clară și unică. Definirea acestor termene ar facilita și ar asigura stabilirii acțiunilor și inacțiunilor personalului medical care ar putea duce la răspundere profesională, care urmărește protejarea intereselor și siguranța pacientului, și asigurarea comportamentului cu bună credință a personalului medical.

Legea ocrotirii sănătății, Nr. 411 din 28 martie 1995 [art. 14, alin. (3)] prevede: „*Lucrătorii medico-sanitari și farmaceutici poartă răspundere pentru incompetența profesională și încălcarea obligațiilor profesionale, conform legislației în vigoare.*” [3].

Latura negativă a absenței conceptului este în faptul că malpraxisul medical este greu de depistat și de calificat de către organele de drept. De asemenea, există o libertate de a defini conceptul, ceea ce înseamnă că fiecare definiție este una subiectivă și fiecare teoretician și practician ar putea considera că de exemplu, un caz ar putea intra sub incidența erorii medicale, însă în aceleași timp, un alt practician crede altfel. Dacă nu se aplică o definiție unică, atunci ea nu poate fi aplicată în cadrul procesului penal și atunci făptuitorul rămâne nepedepsit, în timp ce partea vătămată suferă consecințele unei astfel de erori medicale.

Exercitarea profesiei medicale se realizează pe baza angajamentului de a acorda îngrijiri atente și conștiincioase conform standardului de calitate a serviciilor medicale.

Cadrul legislativ stabilește consecințele încălcărilor acestor regulilor de acordare a serviciilor medicale. În această ordine de idei tratamentul, prevenire, și diagnosticare corectă este o problemă majoră pentru orice sistem de sănătate, deși au apărut multe tehnici de cercetare pentru înțelegerea mai corectă a etiolo-

giei și patogenezei bolilor, această întrebare rămâne fiind una din cele mai principale.

Rezultatele nefavorabile ale îngrijirii medicale ar trebui să fie sub atenția specială a medicilor și a administrației instituțiilor medicale. O analiză atentă poate identifica cauzele și poate elimina posibilitatea reapariției acestora, contribuind, de asemenea, la acumularea unei experiențe practice de către personalul medical, care este de cea mai mare valoare în această privință [11, 17].

Pentru a face distincția între infrațiunile din imprudență (erori medicale) și cele intenționate, este important să se stabilească acțiunile reale ale personalului medical în furnizarea de îngrijiri medicale; să se determine dacă aceste acțiuni sunt conforme cu protocoalele și standardele stabilite; să se descopere relația de cauzalitate între vătămarea gravă a sănătății sau decesul și eșecurile medicale; și să se identifice circumstanțele care ar fi putut influența rezultatele testelor și ale tratamentului.

Pentru stabilirea adevărului, organul de urmărire penală, procurorul sau instanța de judecată numește expertiză medico-legală, la care expertul urmează să răspundă la întrebări despre *prezența sau absența legăturii de cauzalitate între acțiunile medicului și consecințele produse, despre impactul intervenției medicale asupra evoluției bolii*, precum și la alte întrebări puse de instanță și părțile la proces.

Încălcarea standardului de acordare a asistenței medicale atrage responsabilitate a personalului medical, începând de la răspunderea disciplinară și pînă la răspunderea penală a subiectului care se face vinovat de consecințele produse.

Concluzii. Problema erorilor medicale este specifică răspunderii a cadrelor medicale. Nu există un consens în literatura de specialitate cu privire la clasificarea erorilor medicale. Din punct de vedere juridic, ar trebui să se facă o distincție între erori medicale, infrațiuni și răspunderea civilă. Distincția între aceste calificări poate facilita stabilirea și consolidarea juridică a conceptului de eroare medicală și malpraxis în legislația națională. Formarea unor noi concepte și abordarea juridică ale problemei erorilor medicale va reduce riscul de încălcare a drepturilor pacientului în furnizarea de asistență medicală și protejează lucrătorii medicali de acuzațiile nefondate ale pacienților.

Bibliografie.

1. Lege Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat : 30-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867. Versiune în vigoare din 30.12.18 în baza modificărilor prin LP238 din 08.11.18 MO441-447 din 30.11.18 art. 709.

2. Lege Nr. 264 din 27-10-2005 cu privire la exercitarea profesiei de medic. Publicat : 23-12-2005 în Monitorul Oficial Nr. 172-175 art. 839. Versiune în vigoare

din 30.12.18 în baza modificărilor prin LP238 din 08.11.18 MO441-447 din 30.11.18 art. 709

3. Lege Nr. 411 din 28-03-1995 ocrotirii sănătății. Publicat : 22-06-1995 în Monitorul Oficial Nr. 34 art. 373. Modificat. LP169 din 06.12.19, MO367-377/13.12.19 art. 258; în vigoare 01.01.20.

4. Legii Nr. 95 din 14 aprilie 2006 (**republicată**) privind reforma în domeniul sănătății. Emitent Parlamentul. Publicat în Monitorul Oficial nr. 652 din 28 august 2015.

5. Codul deontologic al lucrătorului medical și al farmacistului. Aprobata prin Hotărârea Guvernului Nr. 192 din 24-03-2017. Publicat : 31-03-2017 în Monitorul Oficial Nr. 92-102 art. 265.

6. Proiectul de Lege cu privire la malpraxisul medical. Autor: Gațcan Ștefan, deputat în Parlamentul Republicii Moldova. Număr înregistrare: 371. Data înregistrării: 03.09.2020.

7. Alser M., Böttcher B., Alfaqawi M. et al. *Undergraduate medical students' attitudes towards medical errors and patient safety: a multi-center cross-sectional study in the Gaza Strip, Palestine*. BMC Med Educ., 2020, 447. [online] [citat 25 octombrie 2022]. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02375-z>

8. Astărăstoae V. *Erorile medicale au fost și vor fi...* 28 ianuarie 2015. [citat 25 octombrie 2022]. Disponibil: <https://fiziologie.usmf.md/ru/node/11557>

9. Belîș V. *Malpraxisul în domeniul medical*. [online] [citat 25 octombrie 2022]. Disponibil: <http://www.aafduim.ro/revista/anul-ii/malpraxisul-in-domeniul-medical>

10. Makary M.A., Daniel M. *Medical error - the third leading cause of death in the US*. BMJ, 2016; 353 :i2139 doi:10.1136/bmj.i2139.

11. Бобровская О.Н. *К вопросу о дефектах качества медицинской помощи*. Медицинское право: теория и практика, 2015;1: 34-41.

12. Всемирная Организация Здравоохранения. Во Всемирный день безопасности пациентов в ВОЗ напоминают, что от врачебных ошибок страдают десятки миллионов человек. ВОЗ, 17 сентября 2019 г. [online] [citat 25 octombrie 2022]. Disponibil: <https://news.un.org/ru/story/2019/09/1363052>

13. Гырла, Л. К разъяснению понятий «дефект медицинской помощи» и «добросовестная врачебная ошибка». In: Integrare prin cercetare și inovare. Științe juridice. Vol.1, Chișinău, 28-29 septembrie 2016. Chișinău: 2016, p. 202-205. ISBN 978-9975-71-815-8.

14. Давыдовский И.В. *Врачебные ошибки*. Советская медицина, 1941, No 3, С. 3-10.

15. Махамбетчин М.М. *Врачебные ошибки: причины, анализ и предупреждение*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 240 с. ISBN 978-5-9704-5796-2.

16. Сергеев Ю.Д., Ерофеев С.В. *Ятрогенная патология - актуальная судебно-медицинская проблема*. Судебно-медицинская экспертиза, 1998; 2: 3-8.

17. Сумин С.А. *Юридические последствия неблагоприятного исхода лечения*. Анестезиология и реаниматология, 2018; 63(1):4-8.

18. Черников Е.Э., Зарецкий М.М., Черникова Н.М. *Врачебная ошибка: невежество или халатность?* Украинский медицинский журнал, 2009, № 2(70), с. 70-73.

C.Z.U.: 613.287.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.08>

PROBLEMA ERORILOR MEDICALE ÎN CONTEXTUL SINDROMULUI BURNOUT

Constantin PISARENCO¹, dr. în drept, conf. univ.

Serghei PISARENCO², dr. hab. în șt. med., conf. univ.

¹Universitatea Liberă Internațională din Moldova

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: serghei.pisarenco@gmail.com

Rezumat.

Scopul. Să evidențieze semnificația și tendințele în rezolvarea problemei erorilor medicale în contextul sindromului de burnout.

Materiale și metode. Cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor bibliografice Medline, Web of Science, au fost selectate și analizate sursele literare și actele normative referitoare la problema în cauză, în funcție de frazele-cheie indicate.

Rezultate. Epuizarea excesivă și epuizarea emoțională a medicilor (sindromul de burnout) reprezintă un risc direct pentru siguranța pacientului - medicii epuizați sunt mult mai probabil să facă greșeli. Identificarea și analiza erorilor relevante poate fi un pas către înțelegerea și corectarea acestora; care, pe de o parte, va îmbunătăți calitatea asistenței medicale și, pe de altă parte, va ajuta medicii să facă față consecințelor psiho-emoționale și juridice ale erorilor medicale.

Concluzie. Sindromul de burnout prezintă un risc direct pentru siguranța pacientului. Prevenirea acestui sindrom îmbunătățește calitatea asistenței medicale, previne erorile medicale, consecințele lor legale și alte consecințe.

Cuvinte-cheie: sindromul burnout, eroare medicală, psihologie, răspundere juridică.

Summary. The problem of medical errors in the context of Burnout syndrome.

Purpose. To highlight the significance and trends in solving the problem of medical errors in the context of the burnout syndrome.

Materials and methods. With the help of the Google Scholar search engine and the Medline, Web of Science bibliographic databases, according to the key phrases, the literary sources and normative acts related to the studied problem were selected and analyzed.

Results. Overstrain and emotional exhaustion of doctors (burnout syndrome) poses a direct risk to patient safety - burned out doctors are much more likely to make mistakes. Identification and analysis of relevant errors can be a step towards their understanding and correction; which, on the one hand, will improve the quality of medical care, and on the other hand, will help doctors deal with the psycho-emotional and legal consequences of medical errors.

Conclusions. The burnout syndrome poses a direct risk to patient safety. Prevention of this syndrome improves the quality of medical care, prevents medical errors, their legal and other consequences.

Key words: burnout syndrome, medical error, psychology, legal liability.

Резюме: Проблема медицинских ошибок в контексте синдрома выгорания.

Цель. Осветить значение и тенденции решения проблемы врачебных ошибок в контексте синдрома выгорания.

Материалы и методы. С помощью поисковой системы Google Scholar и библиографических баз данных Medline, Web of Science по ключевым фразам отобраны и проанализированы литературные источники и нормативные акты, относящиеся к изучаемой проблеме.

Результаты. Чрезмерная утомляемость и эмоциональное истощение врачей (синдром выгорания) представляет собой прямой риск для безопасности пациентов – измученные врачи гораздо чаще допускают ошибки. Выявление и анализ соответствующих ошибок может стать шагом к их пониманию и исправлению; что, с одной стороны, повысит качество медицинской помощи, а с другой поможет врачам справиться с психоэмоциональными и правовыми последствиями врачебных ошибок.

Выводы. Синдром эмоционального выгорания представляет прямой риск для безопасности пациентов. Профилактика этого синдрома повышает качество медицинской помощи, предотвращает врачебные ошибки, их правовые и другие последствия.

Ключевые слова: синдром выгорания, врачебная ошибка, психология, юридическая ответственность.

Introducere.

Viața și sănătatea umană sunt cele mai importante valori sociale, fără de care, într-o măsură sau alta, toate celelalte valori și beneficii își pierd semnificația. Importanța acestor valori necesită protecția lor deplină, precum și relevanța studiului relațiilor publice în domeniul asistenței medicale [20].

Atât indivizii, cât și societatea în ansamblu sunt interesați de îndeplinirea corectă a sarcinilor profesionale de către lucrătorii medicali. Neîndeplinirea sau îndeplinirea necorespunzătoare a sarcinilor profesionale de către lucrătorii medicali nu numai că încalcă dreptul constituțional al cetățenilor la îngrijire medicală, ci încalcă și valorile sociale de bază – viața și sănătatea oamenilor.

Scopul.

Să evidențieze semnificația și tendințele în abordarea problemei erorilor medicale în contextul fenomenului de burnout.

Materiale și metode.

Cu ajutorul motorului de căutare Google Scholar și a bazelor bibliografice Medline, Web of Science, au fost selectate și analizate sursele literare și actele normative referitoare la problema în cauză, în funcție de frazele-cheie indicate.

Rezultate și discuții.

Profesia de medic necesită atât sănătate fizică, cât și stabilitate psiho-emoțională din partea unui specialist, deoarece activitatea zilnică a profesioniștilor din domeniul medical implică expunerea la factori de stres complecși, ceea ce duce la suprasolicitare și la epuizare rapidă fiziologică și psiho-emoțională (burnout).

Termenul „burnout” așa cum îl înțelegem astăzi a apărut pentru prima dată în 1974 în Statele Unite, când a fost folosit de psihanalistul H. Freudenberger [6] și popularizat cam în aceeași perioadă de S. Ginsburg [7].

Christina Maslach a dat o definiție completă a sindromului: „Burnout-ul este un sindrom de epuizare emoțională, depersonalizare și performanță personală redusă care poate apărea în rândul profesioniștilor implicați în diferite tipuri de profesii de „ajutor” [4].

În prezent, sindromul de burnout este recunoscut ca o problemă care necesită intervenție medicală. Conform noii Clasificări Internaționale a Bolilor (ICD-11), „burnout” este inclus în categoria „Probleme legate de angajare sau șomaj”. Acest diagnostic se limitează la sfera profesională și nu poate fi aplicat la alte situații de viață. Mai mult, „burnout” nu este doar un sinonim pentru stres. Acesta este definit ca fiind „un sindrom care rezultă din stresul cronic la locul de muncă, care nu a putut fi tratat”.

Sindromul de epuizare se poate manifesta în multe moduri diferite, depinde în mare măsură de caracteristicile personale și de factorii de mediu în care se află persoana. Se constată, de cele mai multe ori, o creștere a indiferenței față de responsabilitățile și locul de muncă, negativism față de pacienți și personal, un sentiment de eșec profesional, insatisfacție profesională, depersonalizare și, în cele din urmă, o degradare dramatică a calității vieții.

Sindromul burnout poate avea complicații ca depresie, tulburări de anxietate, tulburare de anxietate, abuz de substanțe, boli psihosomatice, sinucidere. Cu toate acestea, nu este sinonim cu tulburările anxioase-depresive [11].

În prezent, nu există o procedură standardizată, general acceptată, pentru diagnosticarea sindromului de epuizare. Cele mai frecvent utilizate sunt Maslach Burnout Inventory (MBI) [4] și Tedium Measure [1], redenumite ulterior Burnout Measure.

Riscul de epuizare emoțională („burnout”) la lucrătorii medicali este semnificativ mai mare decât la lucrătorii din alte profesii. Astfel, în timp ce prevalența sindromului de epuizare emoțională în rândul populației generale este de 13%, iar în rândul profesorilor - 70% și mai mult, în rândul lucrătorilor medicali aceasta variază între 30 și 80%. Această variație atât de mare în rândul medicilor se datorează, în primul rând, de faptul că în statistici au fost incluși reprezentanți ai diferitelor specialități.

Epuizarea profesională afectează profesioniștii din domeniul sănătății din întreaga lume. Astfel, în Marea Britanie, 41% dintre medici se confruntă cu un nivel ridicat de anxietate, iar fiecare al patrulea lucrător medical este diagnosticat cu depresie severă. Epuizarea face ca 36% dintre asistente să-și piardă eficiența profesională, iar fiecare a cincea asistentă suferă de epuizare emoțională.

Studiul din 2021 a arătat că cele mai vulnerabile categorii de medici sunt specialiștii în terapie intensivă, specialiștii în boli infecțioase și medicii generaliști, în timp ce oncologii, dermatologii și chirurșii plasticieni sunt cei mai puțin predispuși la epuizare emoțională [6].

Studiul severității sindromului de burnout a relevat că 53,6% dintre medici au avut un grad ridicat de severitate a sindromului, media - 44,6%. Grupa de vârstă a specialiștilor 45-55 de ani s-a înregistrat cel mai mare număr de persoane - 33,0% și 36,0% cu severitate mare și moderată a sindromului [21].

Într-o serie de cazuri, medicii, fiind conștienți de problemă, încearcă cumva să găsească o cale de ieșire din situație pe cont propriu. Uneori, pur și simplu fug de situație, în special prin utilizarea alcoolului sau a altor substanțe psihoactive pentru a obține o ușurare

temporară, ceea ce tinde să dezvolte o dependență fiziologică și chiar un comportament suicidal [6]. După cum arată statisticile străine, numărul sinuciderilor în rândul medicilor variază între 28 și 40 la 100000 de persoane. Persoanele de sex feminin sunt deosebit de vulnerabile. În rândul acestora, numărul de sinucideri este de 4 ori mai mare decât în rândul femeilor în general. În rândul medicilor de sex masculin, acest procent este de două ori mai mare. Firește, o astfel de poziție a unui medic are un efect nesatisfăcător nu numai asupra sa, ci și asupra pacientului pe care îl tratează [24].

Activitatea profesională a lucrătorilor din domeniul sănătății implică în tratamentul și reabilitarea pacienților implică o intensitate emoțională și un procent ridicat de factori de stres.

În același timp, pentru subiect, se creează o impresie înșelătoare de adaptare la probleme în creștere din cauza factorului „obișnuit”. Și din moment ce problemele nu dispar, lucrătorii dezvoltă manifestări persistente, deși poate subtile.

Acumularea simptomelor de stres (starea de urgență în legătură cu pandemia COVID-19, atac terorist cu victime în masă, muncă intensivă de zi combinată cu ture de noapte etc.) se manifestă și/sau exacerbează tulburările dobândite anterior [19].

Pandemia COVID-19 a permis cercetătorilor să studieze în detaliu manifestările stresului la profesioniștii din domeniul sănătății. Lucrările oamenilor de știință chinezi au arătat că lucrătorii medicali care diagnostichează, tratează și îngrijesc direct pacienții cu COVID-19 prezintă un risc mai mare de depresie, anxietate, insomnie și suferință - 33% dintre medici și asistente au avut tulburări de somn, 45% au avut anxietate și 50% au avut depresie; 71% dintre lucrătorii medicali au observat o tensiune nervoasă constantă [10, 19].

În ciuda similitudinii condițiilor de activitate profesională în rândul medicilor (precum și în rândul reprezentanților altor profesii), epuizarea emoțională nu apare la toată lumea, ceea ce indică un rol semnificativ în dezvoltarea sindromului nu numai al factorilor externi, ci și al celor interni: personalitatea și atitudinea față de muncă. Următoarele categorii de lucrători sanitari sunt cele mai vulnerabili din punct de vedere personal: idealiștii care mor cu fiecare pacient; medici care reglează emoțiile; persoane cu „tip de personalitate coronariană”; persoanele cu alexitimie; perfecționiști; medici într-un „vid existențial” [24].

Cu cât sindromul de epuizare este mai pronunțat la un lucrător medical, cu atât este mai mare probabilitatea de a face o greșeală medicală gravă, în ciuda tuturor măsurilor de securitate luate. Acest lucru este dovedit de rezultatele unui studiu publicat în Mayo

Clinic Proceedings. În urma analizei celor 1,5 milioane de operații efectuate în clinică între 2009 și 2014, au fost înregistrate 69 de erori (40 în timpul operațiilor, 29 în timpul unor proceduri mai simple). Erorile au inclus proceduri sau operații incorecte (24), operații în zona sau pe partea greșită a corpului (22), lăsarea unui obiect străin în cavitatea corpului (18) și implanturi inserate incorect (5) [12].

Studiul [11] demonstrează modul în care privarea de somn afectează calitatea muncii la stagiarii din secția de terapie intensivă. Acesta a constatat că stagiarii care au lucrat în ture tradiționale din SUA de 24 de ore sau mai multe au comis cu 35,9% mai multe erori medicale grave, au făcut cu 20,8% mai multe erori în prescrierea medicamentelor și au comis de 5,6 ori mai multe erori de diagnostic, în comparație cu stagiarii care au lucrat în ture de 24 de ore („o tură la fiecare trei zile”).

Sindromul de burnout se poate manifesta în multe feluri, depinde de caracteristicile personale și de factorii de mediu ai unei persoane. De obicei, apare o indiferență crescândă față de îndatoririle proprii și față de ceea ce se întâmplă la locul de muncă, negativism față de pacienți și angajați, sentimentul de incompetență profesională, insatisfacție profesională, fenomene de depersonalizare și, în final, o deteriorare accentuată a calității vieții. Scăderea performanței se manifestă printr-o slăbire a atenției și a memoriei; incapacitatea de a rezolva probleme complexe; inexactitate; dezorganizare; incapacitatea de a lua decizii [2].

Studiile efectuate de experți străini fac posibilă determinarea relației directe dintre burnout și creșterea numărului de erori medicale în rândul terapeuților, chirurgilor, anesteziologilor și stagiarii diferitelor specialități [8, 11, 13]. Corelația dintre burnout și incidente cu pacienți a fost cea mai mare în rândul tinerilor profesioniști și a medicilor de urgență.

Epuizarea emoțională a medicului prezintă un risc direct pentru siguranța pacientului. Efortul excesiv al medicilor este periculos pentru pacienți – medicii „arși” greșesc mult mai des [8]. Astfel, British Medical Defence Union, care reprezintă interesele medicilor acuzați de fapte greșite, a publicat rezultatele unui sondaj care arată că mulți medici sunt privați de un somn normal - 26% dintre respondenți au declarat că oboseala îi împiedică să ofere servicii sigure. Potrivit doctorului Michael Farquhar de la Guy's and St Thomas National Health Service (NHS) Foundation din Londra, medicii care nu au avut parte de somn au fost mai predispuși să greșească doza corectă de medicament [23].

În orice activitate profesională există loc de eroare, iar factorul uman joacă adesea un rol important: un profesionist experimentat poate lua o decizie greșită din

cauza oboselii sau a unei stări psihologice depresive. În medicină, costul unei astfel de greşeli este cel mai mare, deoarece sănătatea și viața pacientului sunt în joc.

Din păcate, în multe țări, medicii tind să ascundă informații despre greșelile lor. Acest lucru se datorează în primul rând pentru că astfel de informații sunt folosite pentru a pedepsi și a elibera din funcție.

Identificarea și analiza unei erori medicale poate fi primul pas către înțelegerea și corectarea acesteia, ceea ce, pe de o parte, va îmbunătăți calitatea asistenței medicale și, pe de altă parte, îi va ajuta pe medici să facă față consecințelor psiho-emoționale ale erorilor medicale [18].

Personalul medical are obligația de diligență, de a face tot ce este posibil în interesul pacientului, în strictă conformitate cu reguli sau metode de acordare a asistenței medicale, adoptate de către Ministerul Sănătății sub forma protocoalelor instituționale, a ghidurilor, a standardelor medicale și a altor acte de acest tip, care stabilesc în ansamblu standardul de calitate a serviciilor medicale.

Cadrul legal stabilește consecințele încălcărilor acestor regulilor de acordare a serviciilor medicale. În această ordine de idei tratamentul, prevenirea, și diagnosticarea corectă este o problemă majoră pentru orice sistem de sănătate, deși au apărut multe tehnici de cercetare pentru înțelegerea mai corectă a etiologiei și patogenezei bolilor, această întrebare rămâne fiind una din cele mai principale.

Exercitarea profesiei de medic se realizează pe baza angajamentului de a acorda îngrijiri atente și conștiincioase conform standardului de calitate a serviciilor medicale. Încălcarea acestui standard atrage responsabilitate a personalului medical, de la răspunderea disciplinară și pînă la răspunderea penală a subiectului care se face vinovat de consecințele produse.

O sarcină importantă de protecție juridică a valorilor consacrate în constituție este îndeplinită de legea penală. Cu toate acestea, o evaluare obiectivă a acțiunilor ilegale ale lucrătorilor medicali este adesea îngreunată de diversitatea specificului activității medicale profesionale.

În prezent, nu există un consens între reprezentanții comunităților juridice și medicale cu privire la definiția și semnificația erorii medicale și, de asemenea, nu există o statistică oficială a infracțiunilor din domeniul asistenței medicale, în urma cărora pacienții au fost vătămați [16].

Există mai multe definiții ale erorilor medicale în literatura medicală și juridică. Cu toate acestea pînă în prezent, definiția erorii medicale, formulată de academicianul Ippolit Davydovsky în anul 1941, este larg răspândită: „erorile medicale sunt rezultatul unei erori de conștiință a unui medic în îndeplinirea îndă-

toririlor sale profesionale”. Principala diferență dintre o eroare și alte defecte în practica medicală, în opinia sa, este excluderea acțiunilor intenționate.

Richard Rigelman notează că o eroare medicală poate fi săvârșită doar prin neglijență. Neglijența, în opinia sa, este o consecință a lipsei cunoștințelor necesare [14].

Legea privind drepturile și responsabilitățile pacientului, Nr. 263 din 27 octombrie 2005 [art. 1, alin. (2)] conține definiția noțiunii de „eroare medicală”. Potrivit acestei norme legale, eroarea medicală reprezintă „activitatea sau inactivitatea conștientă a prestatorului de servicii de sănătate, soldată cu moartea sau dauna cauzată sănătății pacientului din imprudență, neglijență sau lipsă de profesionalism” [12].

Cauzele erorilor medicale pot fi împărțite în obiective și subiective. Motivele obiective nu depind de medic, gradul de cunoștințe, pregătire și profesionalism ale acestuia, cele subiective depind direct de cunoștințele, experiența și caracteristicile individuale ale medicului. Acestea din urmă sunt direct legate de motivul greșelilor (de exemplu: caracteristica de memorie a medicului, atenție, simțul responsabilității, stabilitatea psihologică, capacitatea de a colecta și analiza corect informațiile primite, capacitatea de a aplica cunoștințele și experiența existentă, eficiența, viteza de reacție etc.).

La calificarea acțiunilor lucrătorilor medicali, care au dus la vătămări ale vieții sau sănătății, este necesar să se determine atitudinea lor mentală față de act și consecințe. În primul rând, aceasta se referă la problema distingerii dintre neglijența care poate duce la răspundere penală și acțiunile care nu sunt supuse răspunderii penale. În același timp, acțiunile care nu sunt supuse răspunderii penale sunt adesea asociate cu erori în acordarea asistenței medicale ca urmare a suprasolicitării neuropsihice, inclusiv cele cauzate de caracteristicile fiziologice ale medicului [stare dureroasă, oboseală extremă cauzată de munca suplimentară (gărzi), etc.] [18].

Confirmarea de către un specialist (psiholog, psihiatru), prin examinare medico-legală, că fapta ilicită a fost săvârșită într-o stare care a limitat în mod substanțial gradul de conștientizare și voința liberă a autorului poate fi luată în calcul ca fiind circumstanță atenuantă de către instanța de judecată la individualizarea pedepsei penale.

Concluzie.

Epuizarea excesivă și epuizarea emoțională a medicilor (sindromul de burnout) reprezintă un risc direct pentru siguranța pacientului - medicii epuizați sunt mult mai predispuși să facă greșeli. Identificarea și analiza erorilor relevante poate fi un pas către înțelegerea și corectarea acestora; care, pe de o parte, va

îmbunătăți calitatea asistenței medicale și, pe de altă parte, va ajuta medicii să facă față consecințelor psihono-emoționale și juridice ale erorilor medicale.

Bibliografie

1. Aronson E., Pines A.M., Kafry D. *Vom Überdruss zur Selbsterfahrung*. Stuttgart: Klett-Cotta; 1983. 269 s. ISBN 3608930566.
2. Burisch M. *Das Burnout-Syndrom. Theorie der inneren Erschöpfung - Zahlreiche Fallbeispiele - Hilfen zur Selbsthilfe*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. 292 p. ISBN 978-3-642-36254-5.
3. Christina M. *The Client Role in Staff Burn-Out*. Journal of Social Issues. 1978, Vol. 34, Issue 4, p. 111-124.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. Washington: American Psychiatric Association, 2000. 943 p. ISBN 978-0890420256.
5. FAHRENKOPF, A.M., SECTISH, T.C., BARGER, L.K. et al. *Rates of medication errors among depressed and burnout residents: prospective cohort study*. BMJ, 2008; 336(7642):488-491.
6. Feddock C.A., Hoellein A.R., Wilson J.F., Caudill T.S., Griffith C.H. *Do pressure and fatigue influence resident job performance?* Med Teach., 2007, Jun, ;29 (5), p. 495-497.
7. Freudenberger H.J. *Staff burnout*. Journal of Social Issues, 1974. Vol. 30, № 1. P. 159-165.
8. Ginsburg S.G. *The problem of the burned-out executive*. Personnel Journal, 1974, 48, 598-600.
9. Kang E.K., Lihm H.S., Kong E.H. *Association of Intern and Resident Burnout with Self-Reported Medical Errors*. Korean Journal of Family Medicine, 2013;34(1):36-42.
10. Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J. et al. *Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019*. JAMA Netw Open, 2020 Mar. 2, 3 (3), e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
11. Landrigan C.P., Rothschild J.M., Cronin J.W., Kaushal R., Burdick E. *Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units*. N Engl J Med., 2004 Oct 28;351(18):1838-48.
12. Lege Nr. 263 din 27-10-2005 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului. Publicat: 30-12-2005 în monitorul Oficial Nr. 176-181 art. 867. Versiune în vigoare din 30.12.18 în baza modificărilor prin LP238 din 08.11.18 MO441-447 din 30.11.18 art. 709. [online] [citată 25 octombrie 2022]. Disponibil: https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=110648&lang=ro
13. Maslach C., Jackson S.E., Leiter M.P. *Maslach Burnout Inventory Manual (3rd ed.)*. Mountain View, CA: CPP, Inc., 1995. 52 p.
14. Riegelman R.K. *Minimizing Medical Mistakes. The Art of Medical Decision Making* By. Little, Brown&Co., Boston, 1991, 228 p. ISBN 0-316-74523-5.
15. Sleep deprived doctors concerned about patient safety. MDU survey finds tiredness impairs doctors' ability to care for patients. MDU. 17 January 2022. [online] [citată 25 octombrie 2022]. Disponibil: <https://www.themdu.com/press-centre/press-releases/sleep-deprived-doctors-concerned-about-patient-safety>
16. Tawfik D.S., Profit J. et al. *Physician Burnout, Well-being, and Work Unit Safety Grades in Relationship to Reported Medical Errors*. Mayo Clin Proc., 2018;93(11):1571-1580.
17. Thiels C.A., Lal T.M., Nienow J.M. et al. *Surgical never events and contributing human factors*. Surgery, 2015;158(2):515-21.
18. West C.P., Huschka M.M., Novotny P.J. et al. *Association of perceived medical errors with resident distress and empathy: a prospective longitudinal study*. JAMA, 2006;296(9):1071-1078.
19. Xiao H., Zhang Y., Kong D., Li S., Yang N. *The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China*. Med. Sci Monit., 2020 Mar. 5, 26, e923549. doi: 10.12659/MSM.923549.
20. Акарачкова Е.С. *Профилактика синдрома профессионального выгорания врачей*. МЕДВЕСТНИК. 05.10.2020 [online] [citată 25 octombrie 2022] Disponibil: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Profilaktika-sindroma-profesionalnogo-vygoraniya-vrachei.html>
21. Армасhevская О.В. *О профилактике эмоционального выгорания у медицинских работников*. ФГБУ ЦНИИОЗ Минздрава. [online] [citată 25 octombrie 2022] https://last.mednet.ru/images/materials/news/_2019/14/1/Armashevskaya.pdf
22. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Пименов И.Д., Хомяков К.В. *Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. есть ли связь?* Социальные аспекты здоровья населения, 2016, С. 1-14.
23. Лесниченко А.М. *Врачебная ошибка*. Вопрос науки и образования, 2018. Т. 12. № 9. С. 66-78.
24. Огнерубов Н.А. *Синдром эмоционального выгорания у врачей*. Вестник ТГУ. Т.18, вып.4, 2013, с. 1337-1341.

CZU 618.5–089.888.61

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.09>

COMPLICAȚIILE INTRAOPERATORII ALE OPERAȚIILOR CEZARIENE MULTIPLE (REVISTA LITERATURII)

POTACEVSCHI Oleg

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat.

Operațiile cezariene multiple cresc riscurile pentru complicațiile intraoperatorii: aderențe, leziuni ale organelor pelvine (vezica urinară, uretere, intestin), hemoragie cu necesitatea hemotransfuziei, placentă anormală, histerectomie în cezariană, dehiscența cicatricelui uterin, ruptura uterină. Rata acestor complicații crește concomitent cu numărul operațiilor cezariene anterioare. Cu toate că cauzalitatea este adesea dificil de stabilit, unele dintre aceste complicații sunt, probabil, asociate cu adeziunile induse de chirurgie.

Operațiile cezariene repetate sunt asociate cu intervențiile chirurgicale mai dificile: dificultăți în deschiderea abdomenului cu o manipulare crescută a țesuturilor, disecție anevoioasă a peretelui abdominal, separare dificilă de aderența a uterului, vezicii urinare și ureterelor, necesitatea hemotransfuziei și reparării chirurgicale a leziunilor structurilor adiacente (vezica urinară, uretere, intestin), necesitatea intervenției chirurgicale suplimentare pentru histerectomie în cezariană.

Reducerea numărului de operații cezariene primare inutile și ratei operațiilor cezariene repetate, încurajarea nașterii vaginale după operația cezariană și efectuarea meticuloasă a tehnicii chirurgicale pot reduce dramatic complicațiile și dificultățile chirurgicale intraoperatorii.

Cuvinte-cheie: operație cezariană, operații cezariene multiple, complicații intraoperatorii, dificultăți intraoperatorii.

Abstract: Intraoperative complications of multiple caesarean sections (literature review).

Multiple caesarean sections increase the risk of intraoperative complications: adhesions, damage to the pelvic organs (bladder, ureters, intestines), bleeding with the need for blood transfusion, abnormal placentation, hysterectomy for caesarean section, failure of the uterine scar, uterine rupture. The frequency of these complications increases in proportion to the number of previous caesarean sections. Although a causal relationship is often difficult to establish, some of these complications are likely related to surgically induced adhesions.

Repeated caesarean section operations are associated with more complex surgical interventions: difficulties in opening the abdominal cavity, difficult separation of the uterus, bladder and ureters from adhesions, the need for blood transfusion and surgical correction of damage to neighboring organs (bladder, ureters, intestines), the need for additional surgical intervention such as hysterectomy.

Reducing unnecessary primary caesarean sections and repeat caesarean sections, post-caesarean vaginal delivery, and careful surgical technique can significantly reduce intraoperative surgical complications.

Key words: caesarean section, multiple caesarean sections, intraoperative complications, intraoperative difficulties.

Резюме: Интраоперационные осложнения множественных кесаревых сечений (обзор литературы).

Множественные операции кесарева сечения повышают риск интраоперационных осложнений: спаек, повреждений органов малого таза (мочевого пузыря, мочеточников, кишечника), кровотечений с необходимостью гемотрансфузии, аномальной плацентации, гистерэктомии при кесаревом сечении, несостоятельности рубца на матке, разрыва матки. Частота этих осложнений увеличивается пропорционально количеству предшествующих кесаревых сечений. Хотя причинно-следственную связь часто трудно установить, некоторые из этих осложнений, вероятно, связаны с хирургически индуцированными спайками.

Повторные операции кесарева сечения связаны с более сложными хирургическими вмешательствами: трудности вскрытия брюшной полости, затрудненное отделение матки, мочевого пузыря и мочеточников от спаек, необходимость гемотрансфузии и хирургической коррекции повреждений соседних органов (мочевой пузырь, мочеточники, кишечник), необходимость дополнительного хирургического вмешательства как гистерэктомия.

Сокращение количества неоправданных первичных кесаревых сечений и частоты повторных кесаревых сечений, проведение вагинальных родов после кесарева сечения и тщательная хирургическая техника могут значительно снизить интраоперационные хирургические осложнения.

Ключевые слова: кесарево сечение, множественные кесарева сечения, интраоперационные осложнения, интраоперационные затруднения.

Introducere.

Operația cezariană (OC) este percepută, de obicei, ca o alternativă simplă și sigură nașterii naturale, atunci când nașterea vaginală poate prezenta un risc pentru mamă sau făt [1, 2, 3, 4, 5]. În ultimele decenii se înregistrează o creștere imensă a incidenței OC care a devenit cea mai frecventă intervenție chirurgicală din lume [6]. Ratele nașterii prin cezariană (NC) primară și repetată variază la nivel internațional, dar, în general, au o tendință de creștere, îndeosebi OC elective [1, 2, 3, 5]. Acest lucru a contribuit la inițierea unei discuții la nivel mondial despre complicațiile și consecințele OC elective primare și repetate [7, 8].

Tehnica chirurgicală a OC s-a schimbat foarte puțin de-a lungul anilor, dar ratele de siguranță s-au îmbunătățit foarte mult. În pofida progreselor avansate în anestezie și tehnicile chirurgicale, disponibilitatea antibioticelor și hemotransfuziei, care fac ca NC să fie mai sigură, există dezbateri pe scară largă cu privire la beneficiile OC comparativ cu nașterea vaginală. NC este încă asociată cu complicații materno-fetale pe termen scurt și pe termen lung care pot provoca daune permanente sau chiar pot fi fatale [1, 5, 6]. Mai mult, OC repetată, comparativ cu OC primară, este asociată cu riscuri suplimentare și cu dificultăți intraoperatorii: creșterea ratelor de aderențe dense severe, hemoragie masivă, leziuni ale organelor pelvine (vezica urinară, uretere, intestin), dehiscență cicatricială, ruptură uterină, placentă anormală și histerectomie în cezariană [4, 9, 10, 11, 12].

Scopul acestei lucrări constă în elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane privind complicațiile intraoperatorii și dificultățile tehnice ale operațiilor cezariene multiple pentru gestionarea, prevenirea și rezolvarea acestora.

Material și metode.

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Publicațiile au fost selectate după următoarele cuvinte cheie: ”operație cezariană”, ”operații cezariene multiple”, ”complicații ale operației cezariene multiple”, ”complicații intraoperatorii” și ”dificultăți ale operației cezariene”. După procesarea informației din bazele de date, am selectat toate publicațiile în limba engleză începând cu luna ianuarie 1990.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 1990-2020. Am inclus cele mai bune dovezi disponibile: studii clinice controlate randomizate, studii clinice controlate non-randomizate,

studii de caz-control, studii de cohortă și serii de cazuri. După o analiză preliminară a titlurilor, excluderea duplicatelor, a articolelor cu informații incomplete și a articolelor citate fără legătură cu scopul studiului prezent, au fost selectate articole originale, comentarii, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre complicațiile și dificultățile intraoperatorii ale OC multiple. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. Conform criteriilor de căutare au fost identificate 389 de articole integrale. Bibliografia finală conține 34 de surse relevante, care au furnizat informații suficiente despre incidența și rolul complicațiilor și dificultăților intraoperatorii ale OC multiple.

Rezultate.

OC reprezintă o cale alternativă pentru naștere, dar, în unele cazuri, poate fi dificilă din punct de vedere tehnic, cu consecințe periculoase pentru sănătatea mamei și fătului. În baza unei revizui a literaturii bazate pe dovezi, cauzele posibile ale OC „dificile” au fost divizate în patru categorii: 1) acces dificil la cavitatea abdominală (operații abdominale anterioare, OC anterioare, obezitate, miom uterin), 2) extracția fetală complicată (aderențe intraabdominale severe, coborâre joasă a capului fetal în pelvis în a doua perioadă a travaliului, prezentare transversală a fătului), 3) lacerarea sau leziuni ale organelor pelvine (vezica urinară, uretere, intestin) și 4) placentă anormală (placenta praevia, accreta, increta și percreta) [4].

În acest articol ne vom axa doar pe complicațiile și dificultățile intraoperatorii ale OC multiple.

Cicatricile, fibroza și aderențele care se formează în timpul recuperării după OC primară pot agrava OC repetate și crește ratele complicațiilor intra- și postoperatorii. Femeile cu OC repetate prezintă un risc crescut de multiple complicații chirurgicale intraoperatorii (aderențe severe, hernii incizionale, extensia inciziei uterine, vezică urinară retractată, leziuni chirurgicale ale vezicii urinare, ureterelor sau intestinului, hemoragii severe, hemotransfuzii, placentă anormală, dehiscență cicatricială, ruptură uterină, histerectomie în cezariană), rata cărora se mărește proporțional cu numărul OC. Aceste complicații necesită corecție chirurgicală, fac dificilă intervenția chirurgicală și extracția fătului și contribuie la creșterea duratei operației [2, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Aderențele sunt frecvente după NC, iar incidența raportată a dezvoltării aderențelor după OC primară variază de la 46% până la 65% [11]. În studiile prospective și retrospective publicate, care au investigat

aderențele după NC primare, rata adeziunilor a variat foarte mult în funcție de metoda de colectare a datelor și populația studiată – 24-73% [18, 19].

Rata, extinderea și densitatea aderențelor crește concomitent cu numărul OC [11, 13, 20]: adeziuni nu au fost observate la OC primară, la a 2-a, a 3-a și a 4-a OC, aderențe au fost constatate, respectiv, în 13,7-24,4%, 35,0-42,8% și 47,9-75% cazuri [11, 20]. Proporția femeilor cu aderențe dense, de asemenea, a sporit concomitent cu numărul NC: 22,0-26,0% la femeile cu 2 OC, 27,4-44,8% la femeile cu 3 OC, 39,0-54,5% la femeile cu 4 OC și 52,7% la femeile cu 5 sau mai multe OC [11, 13].

Adeziunile subțiri/avascularare care implică 1-25% din suprafața totală a zonei pelvine sunt clasificate ca ușoare, adeziunile dense/vasculare care implică 26-50% din zona pelvină sunt moderate și adeziunile dense/vasculare care implică >50% din zona pelvină sunt severe [13].

Adeziunile intraperitoneale, în special aderențele severe, prelungesc durata operației și perioada de extracție a fătului, cresc ratele și severitatea hemoragiei, leziunilor vezicii urinare și ale intestinului. Adeziunile postoperatorii pot modifica structurile pelviene, disloca vezica urinară spre uter și crea aderențe dense între vezica urinară și peretele uterin [4, 17, 20, 21].

Leziunile organelor intraabdominale (vezica urinară, uretere, intestin) au o frecvență de aproximativ 0,1% la femeile cu 1-2 OC cu o creștere până puțin sub 1% ulterior [1]. Majorarea ratei acestor complicații concomitent cu numărul OC efectuate este acuzată, probabil, de adeziunile mai severe formate după OC multiple [1, 10, 11, 13, 22].

Vezica urinară este principalul organ cu risc în OC, îndeosebi la femeile cu aderențe multiple [22]. Afectarea vezicii urinare este constatată cu o incidență de la 0,08% până la 0,94% [4, 23, 24]. Leziunile intestinale în timpul OC apar în 0,08% cazuri cu afectarea cea mai frecventă a colonului [4]. Deteriorarea ureterelor este foarte rară, dar atunci când apare trebuie reparată imediat [22]. Riscul leziunilor organelor intraabdominale este mai mare în cazul OC repetate, iar aderențele sunt principala cauză a acestor accidente [4, 15].

Hemoragia intraoperatorie este cauzată de aderențe (creșterea suprafeței de adezioliză), placentă anormală și extinderea inciziei uterine. Rata hemoragiei excesive intraoperatorii, deși este scăzută, este, de obicei, subestimată, dar crește concomitent cu numărul OC [9, 17, 20, 21, 22]. Volumul hemoragiei a fost mai mare la femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare (1285,0 ml), comparativ cu femeile cu 1 NC (462,5 ml) sau 2 NC (493,25 ml; $p < 0,001$) anterioare. Riscul hemotransfuziei a crescut semnificativ concomitent cu numărul OC: hemotransfuziile au fost

administrare la 1,8%, 2,6%, 4,3%, 4,6% și 14,6% dintre femeile cu 1, 2, 3, 4 și cel puțin 5 OC, respectiv ($p < 0,001$ pentru tendință) [1, 9, 11].

Printre femeile cu OC electivă, rata dehiscentei uterine raportată de chirurg a fost de 9,3%, inclusiv 13% la femeile cu grosimea completă a SUI (segmentului uterin inferior) $< 2,3$ mm și 8% la femeile cu grosimea completă a SUI $\geq 2,3$ mm [25]. Incidența dehiscentei cicatricului post-cezarian crește concomitent cu numărul OC: 75,3% la femeile după 4 sau mai multe NC și 25,9% la femeile cu un număr mai mic de NC ($p < 0,001$) [9].

Incidența mai mare a placentei praevia și placentei accreta în grupul femeilor cu 3 sau mai multe NC, comparativ cu femeile cu 1-2 NC, au contribuit la o rată mai mare a complicațiilor intraoperatorii (hemoragii severe, hemotransfuzii, histerectomie în cezariană; $p < 0,001$) [9]. Frecvența placentei accreta corelează constant cu rata OC și rămâne o apariție rară în uterul fără cicatriciu. Incidența placentei accreta este mai mică de 1% la femeile cu 1-3 OC și crește până la 2,13-6,74% la femeile cu 4 și mai multe OC [1, 26, 27].

Histerectomia este o altă intervenție semnificativă, care se efectuează, de obicei, în ultimă instanță pentru a controla hemoragia care pune viața pacientei în pericol, în mare parte asociată cu placenta accreta, placenta praevia, atonia uterină și ruptura uterină [4, 11, 14, 33]. Incidența histerectomiei este sub 1% la femeile cu 1-3 OC și crește până la 2,41-8,99% la femeile cu 4 și mai multe OC [9, 26, 27].

Durata operației a fost statistic semnificativ mai mare la femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare, comparativ cu femeile cu 1 sau 2 NC anterioare (73,4 minute, 45,4 minute și 55,4 minute, respectiv, $p < 0,001$) [9], și la femeile cu 4-5 OC anterioare, comparativ cu femeile cu 2-3 NC anterioare (62,09 \pm 23,9 minute și 42,09 \pm 9,4 minute, respectiv, $p < 0,0001$) [10]. Necesitatea disecției aderențelor, în special disecția peretelui abdominal și separarea vezicii urinare de segmentul uterin inferior, și placentă anormală sunt asociate cu prelungirea perioadei intervenției chirurgicale la femeile cu OC multiple [9, 11, 13].

Numeroase studii observaționale prospective și transversale, publicate în anii 2016-2021, au evaluat complicațiile și dificultățile intraoperatorii la femeile cu OC anterioare. În funcție de indicațiile și numărul OC, complicațiile intraoperatorii au prezentat 42,1-43,0% dintre femei cu incidența cea mai mare în grupul de vârstă 21-30 de ani (86,3%). Cele mai frecvente complicații au fost aderențele (32,0-86,8%), SUI subțiat (5,0-37,2%), extinderea inciziei uterine (2,6-21,4%), hemoragie excesivă (4,2-20,0%), vezică urinară retractată sau extinsă (15,71-20,0%), leziunea vezicii urinare (1,2-12,86%), placenta praevia (3,0-

8,13%), placenta accreta (1,67-4,29%), dehiscența cicatricială (1,0-25,0%), histerectomie în cezariană (0,5-5,71%), ruptura cicatriciului uterin (0,3-2,5%) și leziuni ale nou-născutului (3,6%). Cele mai frecvente combinații de aderențe au fost observate între peritoneul parietal, uter și oment (20,8%), între peritoneul parietal și uter (18,75-51,3%), între vezica urinară și uter (5,75-32,0%), între uter și oment (14,5-25,8%), între peritoneul parietal și oment (15,3-23,0%) [12, 15, 16, 17, 20, 28, 29, 30, 31].

Complicațiile intraoperatorii sunt mai frecvente la femeile cu OC repetate, comparativ cu femeile cu OC primară [15, 17, 21]: 21% printre femeile cu OC primară și 46% printre femeile cu OC repetate. Rata complicațiilor intraoperatorii crește concomitent cu numărul OC: 21%, 51%, 85% și 100% după 1, 2, 3 și 4 sau mai multe OC [21].

Două studii prospective observaționale de amploare, realizate printre 1307 și 1240 de femei cu OC, inclusiv 23,14-48,7% cu OC repetate, au evaluat cauzele și incidența dificultăților chirurgicale ale OC. Cicatrizarea peretelui abdominal (19,19-24,39%) și aderențele între diferite structuri intraperitoneale (25,43-29,3%) au constituit cauzele principale ale dificultăților intraoperatorii. Autorii au constatat următoarele dificultăți chirurgicale: inaccesibilitatea SUI în 4,53-6,03% cazuri, leziunea vezicii urinare în 0,69-0,78% cazuri și ventrofixația extinsă a uterului cu intrarea directă în cavitatea uterină fără a defini clar cavitatea peritoneală în 1,41-1,74% cazuri. Prezența aderențelor nu numai au încetinit procedura chirurgicală, dar, în scopul separării aderențelor dense, controlului hemoragiei, reparării leziunii vezicii urinare, extensiei inciziei uterine și extracției fătului, au contribuit la preluarea procedurii chirurgicale de către un obstetrician senior cu experiență în 5,92-13,9% cazuri [30, 32].

Pot exista dificultăți intraoperatorii la fiecare etapă a unei OC. Acestea pot include probleme de intrare în cavitatea abdominală, separare dificilă a uterului și vezicii urinare cauzate de aderențele dense formate în urma intervențiilor chirurgicale anterioare. Fiecare caz trebuie să fie gestionat individual [22].

Din cauza dificultăților chirurgicale (disecția aderențelor intraperitoneale severe, inclusiv pentru localizarea organelor intraabdominale, distorsiuni anatomice, controlul hemoragiei, repararea leziunilor vezicii urinare și a extensiilor inciziei uterine, extracția dificilă a fătului) [9, 28, 32] și complicațiilor intraoperatorii, la femeile cu 3 sau mai multe OC anterioare, comparativ cu femeile cu 1 sau 2 OC anterioare, semnificativ statistic mai frecvent anestezia regională a fost complementată cu anestezia generală (33,0% și 20,0%; $p < 0,001$) și/sau intervenția a fost preluată de către un chirurg senior cu experiență (32,6% și

22,2%; $p < 0,001$) [9]. Nu există nicio îndoială că riscurile anesteziei generale sunt mult mai mari decât cele ale tehnicilor regionale. În plus, inducerea unui agent anestezic general sigur, mai ales după anestezia regională, poate fi un test major al abilităților chiar și pentru cei mai experimentați anesteziști [22].

Adeziunile și distorsiunile anatomice creează nu doar dificultăți pentru chirurg, dar și un risc crescut pentru pacientă prin prelungirea duratei operației și creșterea riscului de lezare a organelor adiacente. Anestezia generală și creșterea timpului intervenției chirurgicale înainte de extragerea fătului poate provoca riscuri grave și pentru sănătatea copilului [4, 10, 11].

Așadar, studiile observaționale de amploare au confirmat constant că femeile cu NC repetate prezintă un risc crescut de complicații operatorii, inclusiv aderențe dense și placentă anormală, complicații care fac procedura chirurgicală și extracția fetală mai dificile, prelungesc timpul operației, cresc riscul leziunilor organelor abdominale, care pot necesita intervenții chirurgicale suplimentare, hemoragiei masive, coagulării intravasculare diseminate, hemotransfuziei, spitalizării îndelungate, îngrijirii în UTI, recuperării postoperatorii mai îndelungate și, în cazuri severe, decesului matern [9, 10, 11, 14, 28, 34].

În plus, intervenția chirurgicală ulterioară, după OC primară, devine mai dificilă: dificultăți în deschiderea abdomenului cu o manipulare crescută a țesuturilor, disecția anevoioasă a peretelui abdominal pentru localizarea și separarea uterului, vezicii urinare și ureterelor, necesitatea hemotransfuziei și reparării chirurgicale a leziunilor structurilor adiacente (vezica urinară, uretere, intestin), necesitatea intervenției chirurgicale suplimentare pentru histerectomie în cezariană. Aceste impedimente sunt deosebit de relevante pentru femeile cu NC repetate [9, 11, 12, 13, 17, 20, 21].

Concluzii.

1. Operațiile cezariene multiple cresc riscurile pentru complicațiile intraoperatorii: aderențe, leziuni ale organelor pelvine (vezica urinară, uretere, intestin), hemoragie cu necesitatea hemotransfuziei, placentă anormală, histerectomie în cezariană, dehiscența cicatriciului uterin, ruptura uterină. Rata acestor complicații crește concomitent cu numărul operațiilor cezariene anterioare. Cu toate că cauzalitatea este adesea dificil de stabilit, unele dintre aceste complicații sunt, probabil, asociate cu adeziunile induse de chirurgie.

2. Operațiile cezariene repetate sunt asociate cu intervenții chirurgicale mai dificile: dificultăți în deschiderea abdomenului, disecție anevoioasă a peretelui abdominal, separare dificilă de aderențe a uterului, vezicii urinare și ureterelor cu o manipulare crescută a țesuturilor, necesitatea hemotransfuziei și reparării

chirurgicale a leziunilor structurilor adiacente, necesitatea intervenției chirurgicale suplimentare pentru histerectomie în cezariană.

3. Reducerea numărului de operații cezariene primare inutile și ratei operațiilor cezariene repetate, încurajarea nașterii vaginale după operația cezariană și efectuarea meticuloasă a tehnicii chirurgicale pot reduce dramatic complicațiile și dificultățile chirurgicale intraoperatorii.

Bibliografie.

- Zwergel C., Kaisenberg C. Maternal and Fetal Risks in Higher Multiple Cesarean Deliveries. In: *Recent Advances in Cesarean Delivery* (ed. Georg Schmolzer). London: IntechOpen, 2020. <https://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-cesarean-delivery>.
- Mynbaev O., Babenko T., Ahmadi F., Raimondo I., Kosmas I., Mishutina A. et al. Uterine Morbidity: Cesarean Section Scar Complications. In: *Hysteroscopy* (eds. Andrea Tinelli Luis, Alonso Pacheco, Sergio Haimovich). Springer International Publishing AG, 2018, p. 421-468.
- Hesselman S. Cesarean Section. Short- and long-term maternal complications. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1358*. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2017, 61 p.
- Visconti F, Quaresima P, Rania E, Palumbo A, Micieli M, Zullo F et al. Difficult caesarean section: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 246: 72-78.
- Antoine C, Young B. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the Good, the Bad and the Ugly. *J Perinat Med.* 2021; 49(1): 5-16.
- Aujang ER. Complications of Cesarean Operation. In: *Caesarean Section* (ed. Georgios Androustopoulos). London: IntechOpen, 2018. <https://www.intechopen.com/chapters/60912>.
- Kremer TG, Ghiorzi IB, Dibi RP. Isthmocele: an overview of diagnosis and treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019; 65(5): 714-721.
- Montoya-Williams D, Lemas D, Spiryda L, Patel K, Neu J, Carson T. What Are Optimal Cesarean Section Rates in the U.S. and How Do We Get There? A Review of Evidence-Based Recommendations and Interventions. *J Womens Health (Larchmt).* 2017; 26(12): 1285-1291.
- Kandil IM, Farhan AM, Shaker MM. The Impact of Repeated Cesarean Sections on Perioperative Maternal Morbidity. *Egypt J Hosp Med.* 2019; 77(4): 5307-5312.
- Gedikbasi A, Akyol A, Bingol B, Cakmak D, Sargin A, Uncu R et al. Multiple repeated cesarean deliveries: operative complications in the fourth and fifth surgeries in urgent and elective cases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010; 49(4): 425-431.
- Lyell DJ. Adhesions and perioperative complications of repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(6 Suppl): S11-18.
- Gohil N, Parikh R, Koli D. To study the incidence and type of surgical difficulties encountered in repeat cesarean Section in comparison with the primary cesarean sections. *Int J Med Biomed Stud. (IJMBS).* 2020; 4(1): 23-26.
- Zia S, Rafique M. Intra-operative complications increase with successive number of cesarean sections: Myth or fact? *Obstet Gynecol Sci.* 2014; 57(3): 187-192.
- Nadu T. A study of intra operative complications associated with repeat cesarean sections at tertiary care hospital. *Madras Medical College. Chennai, 2020.* 136 p.
- Singh N, Sreedevi, Lavanya B. Intra-operative difficulties in repeat caesarean section in a tertiary care hospital. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021; 10(7): 2596-2605.
- Mishra P, Dandotiya R. Perioperative Difficulties in Previous Caesarean Section and Their On Table Management. *JMSCR.* 2019; 7(12): 672-675.
- Amale S, Bhirud A, Sarode P. Study of intraoperative complications in lower segment caesarean section at tertiary care hospital. *MedPulse Int J Gynaecol.* 2021; 19(1): 06-09.
- Hesselman S, Högberg U, Råssjö E, Schytt E, Löfgren M, Jonsson M. Abdominal adhesions in gynaecologic surgery after caesarean section: a longitudinal population-based register study. *BJOG.* 2018; 125(5): 597-603.
- Poole JH. Adhesions following cesarean delivery: a review of their occurrence, consequences and preventative management using adhesion barriers. *Womens Health (Lond).* 2013; 9(5): 467-477.
- Mishra A, Gawade S, Chaudhari S. Perioperative complications with recurrent caesarean section. *Med Pulse Int J Gynaecol.* 2020; 13(2): 53-58.
- Sheethal J, Sareena G. A Comparative Study on Intra Operative Problems during Primary versus Repeat Caesarean Sections. *J. App. Med. Sci.* 2016; 4(2A): 303-310.
- Dempsey A., Diamond K., Bonney E., Myers J. Cesarean section: techniques and complications. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2017; 27(2): 37-43.
- Korniluk A, Kosiński P, Wielgoś M. Intraoperative damage to the urinary bladder during cesarean section - literature review. *Ginekol Pol.* 2017; 88(3): 161-165.
- Saaqib S, Iqbal A, Naheed M, Saeed T, Khalid M. A randomized controlled trial of cysto-inflation to prevent bladder injury in the adhesive disease of multiple caesarean sections. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15297.
- Bérubé L, Arial M, Gagnon G, Brassard N, Boutin A, Bujold E. Factors associated with lower uterine segment thickness near term in women with previous caesarean section. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011; 33(6): 581-587.
- Higgins M, Monteith C, Foley M, O'Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171(1): 54-56.
- Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42(2): 381-402.
- Shanmugham D, Jayakumar H, Ramany C, Varghese J. Intraoperative Difficulties Encountered in Women Undergoing Repeat Caesarean Section. *East African Scholars J Med Sci.* 2018; 1(3): 77-82.

29. Singh P, Singh S. A study of per operative findings in cases with previous cesarean section. *Int J Clin Obstet Gynaec.* 2019; 3(1): 66-68.
30. Ramkrishnarao MA, Popat GU, Eknath BP, Panditrao SA. Intra-operative difficulties in repeat cesarean sections – A study of 287 cases. *J Obstet Gynecol India.* 2008; 58(6): 507-510.
31. Nazaneen S, Kumari A, Malhotra J, Rahman Z, Pankaj S, Alam A et al. Study of Intraoperative Complications Associated With Repeat Cesarean Sections At A Tertiary Care Hospital in Eastern India. *IOSR J Dent Med Sci.* 2017; 16(8): 77-82.
32. Kumar V, Hinder P. Study of surgical difficulties encountered in repeat cesarean sections in comparison with the primary cesarean sections. *IOSR J Dent Med Sci.* 2016; 15(1): 88-91.
33. Sereke D, Hailemelcot H, Gebremeskel O, Andemariam Z. Emergency Peripartum Hysterectomy In Mendefera Hospital-Case Control Study. 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-620623/v1>.
34. Rottenstreich M, Sela H, Shen O, Michaelson-Cohen R, Samueloff A, Reichman O. Prolonged operative time of repeat cesarean is a risk marker for post-operative maternal complications. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 477.

ARTICOLE ORIGINALE

C.Z.U.: 616. 831.1 – 005,1 – 07

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.10>**PARTICULARITĂȚI CLINICO - IMAGISTICE ALE COHORTEI
INSTITUȚIONALE DE PACIENȚI TINERI CU ACCIDENT
VASCULAR CEREBRAL**

Adrian MELNIC^{1,2*},
Gabriela NACU^{1,3,}
Cristina CAZACU^{1,3,}
Tatiana STUPAC^{1,3,}
Galina CORCEA^{1,}
Lilia ROTARU^{1,}
Oxana GROSU^{1.}

¹ Institutul de Neurologie și Neurochirurgie "Diomid Gherman", Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Catedra Reabilitare Medicală, Medicină Fizică și Terapie Manuală, Chișinău, Republica Moldova

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Catedra Neurologie Nr. 1, Chișinău, Republica Moldova.

e-mail: adrian.melnic@usmf.md

Rezumat.

Accidentul vascular cerebral (AVC) la tineri este considerat a fi un eveniment mai puțin frecvent în comparație cu vârstnicii, deși, în ultimele decenii s-a înregistrat o tendință negativă și un debut mai precoce al AVC. Atacul cerebral la tineri reprezintă o problemă actuală de sănătate publică care necesită fortificarea intervenției de prevenire, diagnosticare precoce și management.

Scopul prezentei cercetări este de a investiga caracteristicile clinice, factorii de risc și alți manifestări paraclinice la populația tânără care a dezvoltat AVC.

Materiale și metode. O analiză multidirecțională a pacienților internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” care a inclus persoanele cu vârsta cuprinsă între 18-49 de ani cu diagnostic clinic confirmat de AVC în perioada anilor 2019-2021. Profilurile clinic, paraclinice și sociale ale pacienților au fost analizate cu ajutorul SPSS prin aplicarea statisticii descriptive.

Rezultate: AVC primar a reprezentat 67,6% din grupul analizat, majoritatea fiind ischemice, la nivelul arterei cerebrale medii. Factorii de risc care au fost similari cu populația vârstnică, înregistrându-se disfuncții ale ritmului cardiac în 83%, hipertensiunea arterială în 73,2%, obezitatea în 19,6% și diabet zaharat în 14%. Este de remarcat faptul că mai puțin de jumătate dintre pacienți au luat tratament pentru controlul factorilor de risc. Caracteristicile clinice sunt dominate de deficitul motorii – 69,6%, tulburările de vorbire – 35,7%, iar manifestările mai puțin frecvente includ alterarea stării de conștiență sau convulsii. Tomografia computerizată a fost utilizată la majoritatea pacienților (87,5 %) completată suplimentar de rezonanță magnetică în 36,7% și Doppler în 78,8 % pentru a susține și clarifica diagnosticul. Există o serie largă de comorbidități care includ tulburări hematologice, cancer, infecții și tulburări valvulare, reumatism care au contribuit la dezvoltarea accidentului vascular cerebral la adulții tineri.

Concluzie: În timp ce în majoritatea cazurilor de AVC la tineri are caracteristici similare cu cele clasice (la vârstnici), există unele tendințe specifice care ar trebui evaluate în timpul managementului acestui grup de vârstă. Profilaxia factorilor de risc este esențială pentru toate grupurile de pacienți cu AVC. Algoritmi specifici de diagnostic și tratament ar ajuta clinicienii să îmbunătățească rezultatele legate de AVC la adulții tineri.

Cuvinte cheie: AVC, tineri, factori de risc.

Abstract: Clinical - imaging features of the institutional cohort of young patients with stroke

Stroke in younger adults is a less common event in comparison to older ones, but there have been registered a negative trend and an earlier onset of stroke in the past decades. Stroke in younger adults represents an emerging public health issue that needs strengthening, prevention, early diagnosis, and management. The aim of the present research is to investigate the clinical features, risk factors and other diagnostic findings of the young population that developed stroke.

Materials and methods: A multidirectional analysis of patients from the “Diomid Gherman” Institute of Neurology and Neurosurgery, included patients aged 18-49 years with a confirmed clinical diagnosis of stroke during the 2019-2021 period. The clinical, paraclinical, and social profiles of the patients were analyzed applying descriptive statistics.

Results: Primary stroke counted for 67,6% of the analyzed group, most of them being ischemic in the middle cerebral artery. The risk factors were cardiac rhythm dysfunctions - 83 %, hypertension - 73,2 %, obesity - 19,6 %, and diabetes - 14%. It is notable that less than half of the patients took treatment for their risk factors. Clinical features are dominated by motor deficits – 69,6 %, speech disorders - 35,7 %, and less common manifestations included alteration of consciousness or seizures. Computer tomography was used in most of the patients (87,5 %) additionally completed by magnetic resonance in 36,7%, and doppler in 78,8 to fulfill diagnostic requirements. There is a wide range of comorbidities that included hematological disorders, cancers, infections, and valvular disorders that contributed to the development of stroke in younger adults.

Conclusion: While in most cases stroke at a younger age has similar characteristics to the classic one, there are some specific trends that should be assessed during the management of the young population. The prevention of risk factors is essential for all groups of stroke patients. Specific algorithms of diagnosis and treatment would help clinicians to enhance outcomes related to stroke in younger adults.

Keywords: stroke, younger adults, risk factors.

Резюме: Клинико - нейровизуальные особенности институциональной когорты молодых пациентов с инсультом.

Инсульт у молодых людей считается менее распространенным явлением по сравнению с пожилыми людьми, хотя и в последние десятилетия, была замечена отрицательная тенденция и более раннее начало инсульта. Инсульт у молодых людей представляет собой проблему общественного здравоохранения, которая требует профилактического, раннего диагностического и управленческого вмешательства. Целью настоящего исследования является изучение клинических особенностей, факторов риска и других пара-клинических проявлений в молодой популяции, у которой развился инсульт.

Материалы и методы. Разнонаправленный анализ пациентов, поступивших в Институт Неврологии и Нейрохирургии им. *Диомиды Германа*, в возрасте 18–49 лет с подтвержденным инсультом в период с 2019 по 2021 год. Клинические, нейровизуальные и социальные профили пациентов анализировали путем применения описательной статистики.

Результаты: первичный инсульт был у 67,6% анализируемой группы, большинство из которых были ишемическими, в средней мозговой артерии. Факторы риска были дисфункция сердечного ритма у 83%, высокое кровяное давление у 73,2%, ожирение у 19,6% и диабет у 14%. Стоит отметить, что менее половины пациентов проходили лечение и контроль факторов риска. В клинических проявлениях преобладают двигательный дефицит - 69,6%, нарушения речи – 35,7%, а к менее распространенным проявлениям можно отнести изменение состояния сознания или судороги. Компьютерная томография использовалась у большинства пациентов (87,5 %) с дополнительным магнитно-резонансным резонансом у 36,7% и Доплером у 78,8% для подтверждения и уточнения диагноза. Существует широкий спектр сопутствующих заболеваний, которые включают гематологические расстройства, рак, инфекции и клапанные расстройства, которые способствовали развитию инсульта у молодых людей.

Вывод: хотя в большинстве случаев инсульт у молодых людей имеет характеристики, аналогичные классическим (у пожилых), есть некоторые конкретные тенденции, которые следует оценивать при ведении этой возрастной группы. Профилактика факторов риска важна для всех групп пациентов с инсультом. Конкретные алгоритмы диагностики и лечения помогут клиницистам улучшить результаты, связанные с инсультом, у молодых людей.

Ключевые слова: инсульт, молодежь, факторы риска.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral este un eveniment mai puțin comun pentru persoanele tinere, dar în ultimele decade se atestă o creștere a incidenței pe plan mondial. Astfel o serie de cercetări și-au îndreptat interesul asupra incidenței, epidemiologiei și factorilor de risc, tratamentului și reabilitării, în special pentru persoanele tinere [1, 2, 3].

Una din provocările de a sistematiza datele epidemiologice referitoare la dezvoltarea AVC la tineri o constituie diverse surse de proveniență a datelor din registrele AVC (registre de spital versus registrele comunitare), diverse criterii de includere a pacienților în "vârsta tânără" (de exemplu unele studii includ populația specifică între 34 și 45 de ani pe când, pentru alte studii se consideră pacienți tineri cei cu vârsta

mai mică de 45 de ani, sau mai mica de 49 de ani), sau selecția subiecților care au suportat doar AVC ischemic, ce în rezultat oferă un spectru destul de variat de pacienți [4].

Conform datelor recente, rata AVC la tineri constituie cca 5-15 % din numărul total de accidente vasculare în țările dezvoltate, deși sunt raportate și rate mai înalte, în special în zonele subdezvoltate și/sau cu un nivel socio-economic scăzut [1,3,5].

Adulții tineri cu AVC determină o sarcină sporită asupra sistemelor medicale prin costul ridicat al îngrijirii în comparație cu pacienții de vârstă mijlocie și vârstnici, ce impune strategii de sănătate publică care vizează prevenirea apariției AVC la toate grupele de vârstă, iar pentru tineri, implementarea de intervenții suplimentare pentru a reduce costurile medicale [6,7]

Există studii care au scopul de a elucida o serie de factori de risc specifici populației tinere, ce ar putea explica tendința de debut mai precoce a AVC, aceștia fiind atribuții următoarelor categorii - factori fizici, factori psihologici, factori de stil de viață, factori de vârstă și factori de gen. Dintre acești factori, doi factori au cea mai mare frecvență, și anume factorii fizici și factorii de stil de viață cu procente de 85%, respectiv 55%, factorul de vârstă demonstrând cea mai scăzută influență în studiul incidenței accidentului vascular cerebral la o vârstă mai precoce [8].

Strategiile de profilaxie vizează prevenirea combaterii unor comportamente nesănătoase precum sedentarismul și fumatul la populația tânără. Schimbările sănătoase ale stilului de viață, cum ar fi renunțarea la fumat, gestionarea greutății corporale, activitatea fizică regulată și o dietă sănătoasă reduce morbiditatea și mortalitatea prin boli cerebrovasculare inclusiv cele legate de accident vascular cerebral, prin atenuarea dezvoltării factorilor de risc tradiționali cheie, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul, hiperlipidemia, obezitatea și expunerea la produse din tutun [9].

Din perspectivă clinică AVC la tineri se caracterizează în mare parte prin debut și manifestări clinice tipice, dar factorii de risc și profilul imagistic pot fi diferiți [3, 7].

Scopul prezentei cercetării este analiza profilul socio-demografic, clinic și imagistic la subiecții tineri care au suportat accident vascular cerebral și au fost tratați în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Materiale și metode.

O analiză multidirecțională a pacienților din baza de date SIA AMS din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie ”Diomid Gherman”. Criteriile de selecție au inclus pacienții cu vârsta între 18-49 de ani, cu diagnostic clinic confirmat de AVC ischemic sau hemoragie intracerebrală. Alți parametrii clinici au vizat profilul clinic și demografic/ social al pacienților, evoluția și datele examenului clinic și paraclinic (imagistică, Doplerografie a vaselor, hemoleucograma, profilul biochimic, tratamentul anterior, controlul factorilor de risc, comorbidități etc.), datele fiind analizate statistic cu ajutorul softului SPSS Statistics, fiind aplicate proceduri de analiză statistică descriptivă. Studiul a vizat cazurile spitalizate în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie ”Diomid Gherman” în perioada 2019-2021.

Rezultate.

Au fost identificați 56 pacienți tineri cu vârsta cuprinsă între 21 și 49 de ani ce au suportat AVC, cu o medie a vârstei de 42,95 de ani \pm 6,73 ani. În 83,3 % de cazuri fiind atacuri cerebrale ce au fost primar

depistate, iar un număr de 16,7 % au suportat fie un AVC repetat fie multiple AVC, datorate factorilor de risc cardiovasculari sau comorbidităților severe. Pentru confirmarea diagnosticului tomografia cerebrală (CT) simplă a fost metoda de elecție utilizată în 87 %, deși au fost necesare studii suplimentare efectuate cu imagistică prin rezonanță magnetică la 36,7 % din pacienți, dintre care 19,6% au fost investigați în regim angio fapt care atestă o necesitate sporită de accesibilitate la resurse de imagistică în particular pentru pacienții tineri pentru confirmarea evenimentului cerebrovascular. Este de menționat și faptul că doar un număr relativ mic dintre pacienți (3,6 %) au raportat un atac ischemic tranzitor, în anamneză.

Date socio-demografice: din punct de vedere al sexului în populația cercetată au predominat bărbații care au constituit 67,9 % (n -38), în comparație cu femeile. Din perspectiva statutului marital, căsătorii au fost 76,8 % procente, angajați în câmpul muncii 63 % dintre cazuri, fapt alarmant din perspectivă socială, considerând că o mare parte de pacienți vor suferi incapacitate de muncă și dizabilitate pe termen lung ce impune o fortificare a serviciilor de reabilitare și reintegrare socio-profesională. La acest capitol putem remarca faptul că dintre categoriile de gen angajate ce au suportat AVC, bărbații constituie 67,6 %, iar un număr de 5,3 % fiind reprezentați de în mod egal de ambele categorii de sexe au fost deja incluse în grupul persoanelor cu incapacitate de muncă, fiind cazul a persoanelor ce sufereau de condiții severe, în particular patologii cardiovasculare sau cancer.

Factorii de risc.

Studiile recente, atât din Statele Unite, cât și din Europa, au sugerat că accidentul vascular cerebral ischemic la adulții tineri este în creștere, fapt explicabil și prin creșterea factorilor tradiționali de risc pentru AVC, care sunt de obicei comune cu adulții vârstnici (hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat, consum de tutun și obezitate), care par să fie, de asemenea, frecvente în rândul pacienților mai tineri cu AVC acut [3, 9].

Un studiu în Germania a investigat cazurile de AVC la persoanele incluse în limita de vârstă de la 18 la 55 de ani și a confirmat faptul că factorii de risc pentru accident vascular cerebral stabiliți anterior la populațiile mai în vârstă determină dezvoltarea AVC la tineri iar aceștia pot fi controlați prin schimbarea comportamentului sau tratament [10].

În grupul studiat factorii de risc cardiovasculari sunt cei mai frecvenți, dintre care hipertensiunea arterială fiind prezentă la 73, 2 % din cazuri, de rând cu tulburările de ritm cardiac în 83,9 % dintre cazuri, iar cardiopatiile ischemice la 8,9 % dintre persoane.

Este de menționat și faptul că doar o treime din grupul investigat (30,4 %), au administrat anterior tratament antihipertensiv, 7,1% a administrat tratament cu anticoagulante și 7,1% a administrat tratament cu antiagreganți. Factorii de risc metabolici cum ar fi dislipidemia fost înregistrată la 33,9 % din pacienți, diabetul zaharat la 14,3 procente iar obezitate la 19,6 %. În 10,7% de cazuri pacienții tineri cu AVC au administrat anterior tratament antidiabetic, numărul total de persoane care administrau oricare tratament pentru controlul factorilor de risc fiind de 41,1%, adică nici jumătate dintre pacienți.

Dintre factorii de risc comportamentali fumatul a fost identificat la 17,9 % iar consumul de alcool la circa 10,7 %, cea ce reprezintă un număr relativ mic de persoane cu comportament vicios în comparație cu datele studiilor europene, rezultate parțial explicabile fie faptul că populația investigată fie nu a recunoscut acești factori de risc fie lipsa înregistrării sau imposibilitatea de documentare a acestor date la grupul analizat. În același timp nu au fost studiați anumiți factori de risc specifici cum este de exemplu consumul ilicit de droguri sau tratamentul anticoncepționali la femei, care sunt raportate în alte studii internaționale [11]

Debutul AVC și manifestă clinice.

În mod clasic AVC la tineri va debuta și se va prezenta cu semne clinice caracteristice. Ca fenomen de debut pentru tinerii ce au suportat AVC sunt caracteristice deficiturile neurologice tipice manifestate prin hemipareze și/sau hemiplegie la 60,7 % fiind urmate de tulburări de vorbire în 23,2 %, la 8,9 % din AVC manifestându-se inițial cu tulburări ale stării de conștiință, sau și mai atipic prin sindroame convulsive în doar 3,6% de cazuri.

Accidentele vasculare cerebrale din emisfera dreaptă sunt adesea diagnosticate greșit inițial, deoarece limbajul este păstrat. Sindroamele nelocalizate, inclusiv simptomele neuropsihiatrice, stările de confuzie acute și nivelul scăzut de vigilență, pot fi uneori caracteristice prezente. Chiar și micile infarcte la nivelul creierului mijlociu și talamusului pot determina scăderea nivelului de vigilență. În timp ce de obicei provoacă simptome negative, cum ar fi slăbiciune, simptomele pozitive pot dezvolta accident vascular cerebral, inclusive tremor unilateral a membrilor, hemibalism sau coree [3, 12].

Durata medie de spitalizare a pacienților a fost de $10,47 \pm 5,99$ zile cu un scor NIHSS mediu de 10,03 puncte (variabil între 2-21p), ce ar indica o evoluție extrem de diversă a cazurilor cercetate. Evoluția clinică va determina tulburări motorii de tip hemipareză sau hemiplegie la 69%, tulburări de vorbire la 35,7 %, afectarea nervilor cranieni la 16%, tulburări de sensi-

bilitate la 14%, sindrom bulbar în 25,8%. În comparație cu studiul similar cu un grup de 50 de pacienți cu vârsta între 15-45 de ani s-a observat o afectare a nervului facial la 54%. Deficite motorii la 100% și tulburări senzoriale au fost observate la 6% din grupul de studiu.; numai 2% dintre pacienți prezentând manifestări cerebrale. [13]

Imagistică și afectare cerebro-vasculară.

La momentul actual nu există un algoritm universal de investigare imagistică a AVC pentru adulții tineri, iar protocoalele sunt destul de diverse între instituții, astfel încât orice imagistică utilizată pentru AVC-ul ischemic la adulții tineri ar trebui, cel puțin, să determine prezența sau absența hemoragiei, să evalueze pentru potențiale cauze ce ar putea imita AVC. Examenul clinic și imagistica sunt utilizate în primul rând pentru a exclude diagnostice alternative, în principal infecțioase și inflamatorii [14, 15].

Grupul analizat a fost investigat prin diverse examinări cerebrale, uneori investigații multiple și repetate, deși în mare parte a fost utilizată tomografia cerebrală pentru 89 %, Doppler a vaselor magistrale la 78,8 %, urmată de IMR în 19,6 cazuri și angiografia în 3,6 % dintre cazuri. Teritoriul cel mai frecvent afectat a fost artera cerebrală medie în 76,8 %, teritoriul de vascularizație vertebro-bazilară în 19,6%, fiind înregistrate cazuri unice de AVC în teritoriul arterelor cerebrale anterioare sau posterioare.

La majoritatea pacienților au fost determinate focare ischemice în 95,6 %, leucoaraoză a fost identificată la 28,6 %, focare vechi la 19,6 %, plăci ateromatose în sifoanele carotidiene în 10,7%.

Un alt aspect ce necesită a fi investigat este relația dintre stenoza/ocluzia arterelor intracraniene și dezvoltarea AVC la tineri, deși o legătură directă între caracteristica clinică, etiologia și afectarea arterelor intracerebrale la pacienții tineri cu AVC este încă incertă [16]. Investigația cu ajutorul sonodoplerografiei dar și imagistică pre cerebrală au permis determinarea stenozei la diverse nivele a circulației cerebrale la 69,6 % din grup fiind vorba despre artera carotidă internă la 92,6 %. Pe de altă parte ocluzia totală a vaselor cerebrale fiind determinate la 12,5 %, hipoplazia vaselor a fost determinată la 25 % din grupul investigat.

Factori inflamatori și comorbidități.

Dovezile acumulate demonstrează că inflamația joacă un rol cheie în patogeniza AVC și devine o țintă interesantă pentru intervenția terapeutică [17].

Istoricul medical al pacienților tineri cu AVC se caracterizează prin o incidență ridicată a comorbidităților, care, de asemenea, se dovedește a fi puternic factor de prognostic atât pe termen scurt, cât și pe termen lung, pentru mortalitatea prin AVC. Apariția

AVC se observă la cohorte mici de pacienți tineri cu boli specifice precum infecții, boli hematologice, psihiatrice, reumatologice [18].

În grupul studiat infecția activă a fost determinată la 26,7 % din grupul investigat, în particular infecții urinare și pneumonii. VSH a fost crescut la 40,4 % (cu o medie de $23,87 \pm 16,5$ mm/h) dintre pacienți iar leucocitoza a fost înregistrată la 28,8 % dintre cazuri (cu o medie de $8,1 \pm 2,8$ celule $\times 1000 / \mu$ L).

Jumătate din persoanele incluse în studiul au prezentat comorbidități precum cancerul, hepatitele, nefropatia, artrite și afecțiuni reumatismale, migrena, anemiile, patologii asociate sarcinii, iar aceste condiții accentuează necesitatea de a obține consulturi interdisciplinare și management specific pentru tinerii cu AVC.

Concluzii.

1. AVC la tineri atestă o tendință de întinerire și reprezintă o provocare pentru managementul clinic iată de ce sunt necesare protocoale clinice pentru prevenire, depistare precoce și tratament în această populație specifică.

2. Factorii de risc la pacienții tineri sunt dominați de condiții cardiovasculare (tulburări de ritm, hipertensiune), metabolice (diabet zaharat, dislipidemie, obezitate) și comportamentale (consumul produselor de tutun sau alcool) ce impune o fortificare și intervenție de sănătate publică în controlul acestor factori.

3. În mod tipic debutul și manifestările clinice la pacienții tineri sunt identice în mare parte cu cele ale vârstnicului și includ deficitele motorii, tulburările de vorbire, afectarea nervilor cranieni sau deficite senzoriale, manifestările mai puțin clasice precum crizele convulsive sau tulburările de conștiință fiind înregistrate în cazuri unice.

4. Este necesar de a facilita accesul rapid la serviciile de imagistică în mare parte tomografie, rezonanță magnetică, ultrasonografia Doppler pentru a stabili diagnosticul de AVC la populația tânără.

5. Comorbiditățile și infecțiile sunt prezente la jumătate dintre pacienții cu AVC iată de ce, comunicarea interdisciplinară și tratamentul adecvat al comorbidităților trebuie să reprezinte o parte integrantă în managementul AVC la tineri.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.

Bibliografie:

1. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Feb 24; 11:157-64. doi: 10.2147/VHRM.S53203.

2. Boot E, Ekker MS, Putaala J, et al Ischaemic stroke in young adults: a global perspective. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91:411-417

3. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, Levine DA, Levine SR. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology.* 2013 Sep 17; 81(12):1089-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23946297; PMCID: PMC3795593.)

4. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995–2008. *Ann Neurol* 2011; 70:713–721

5. Carmine Marini, Tommasina Russo, Giorgio Felzani, “Incidence of Stroke in Young Adults: A Review”, *Stroke Research and Treatment*, vol. 2011, Article ID 535672, 5 pages, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/535672>.

6. Khan SU, et al. Clinical and Economic Burden of Stroke Among Young, Midlife, and Older Adults in the United States, 2002–2017. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Apr 8;5(2):431-441. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.015. PMID: 33997639; PMCID: PMC8105541

7. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke the Helsinki young stroke registry. *Stroke.* 2009;40(4):1195–1203

8. Agustyaningsih, T., Nur Rohmah, A. I., & Azizah, L. (2022). Factors Affecting the Incidence of Stroke at a Young Age: A Philosophical Perspective. Cold Spring Harbor Laboratory. <https://doi.org/10.1101/2022.07.14.22277618>

9. Gillman MW. Primordial prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2015 Feb 17;131(7):599-601. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014849. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605661; PMCID: PMC4349501.

10. Aigner, A., Grittner, U., Rolfs, A., Norrving, B., Siegerink, B., & Busch, M. A. (2017). Contribution of Established Stroke Risk Factors to the Burden of Stroke in Young Adults. In *Stroke* (Vol. 48, Issue 7, pp. 1744–1751). Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.016599>

11. Griffiths D, Sturm J. Epidemiology and etiology of young stroke. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011:209370. doi: 10.4061/2011/209370. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21789269; PMCID: PMC3140048.

12. Edlow JA, Selim MH. Atypical presentations of acute cerebrovascular syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10:550–560

13. Bhat, Dr. Vinayak, et al. Clinical Presentation and Radiological Profile of Patients Presented with Stroke between the Ages of 15–45 Years. *International Journal of Advanced Research in Medicine*, vol. 4, no. 1, AkiNik Publications, 1 Jan. 2022, pp. 18–20. Crossref, doi:10.22271/27069567.2022.v4.i1a.314

14. McCarty, J. L., Leung, L. Y., Peterson, R. B., Sitton, C. W., Sarraj, A., Riascos, R. F., & Brinjikji, W. (2019). Ischemic Infarction in Young Adults: A Review for Radiologists. In *RadioGraphics* (Vol. 39, Issue 6, pp. 1629–1648). Radiological Society of North America (RSNA). <https://doi.org/10.1148/rg.2019190033>

15. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. II. Diagnostic Work-Up, Imaging Evaluation, and Differential Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36(9):1580–1588
16. Xu W, Zhang X, Chen H, Zhao Z, Zhu M. Prevalence and outcome of young stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *BMC Neurol*. 2021 Mar 4;21(1):99. doi: 10.1186/s12883-021-02125-8. PMID: 33663425; PMCID: PMC7931598
17. Jayaraj, R. L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F. Y., & Rosenberg, G. A. (2019). Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 16, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>
18. Bergman, E-M, Henriksson, KM, Åsberg, S, Farahmand, B, Terént, A. National registry-based case-control study: comorbidity and stroke in young adults. *Acta Neurol Scand* 2015: 131:394–399. 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd..

C.Z.U.: 61402: 616,8 (478)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.11>

CUNOȘTINȚE, ATITUDINI ȘI PRACTICI ALE SPECIALIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII MENTALE REFERITOR LA MANAGEMENTUL TULBURĂRILOR COGNITIVE MAJORE ÎN REPUBLICA MOLDOVA.

Ghenadie CĂRĂUȘU¹ - dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Oxana GROSU² - dr. șt. med., cercet. șt.,

Ion MOLDOVANU³ - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Adrian LUPUȘOR^{1,2},

Lilia ROTARU³ - dr. șt. med., conf. cercet.

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²Laboratorul Boli Cerebrovasculare și Neurorecuperare, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

³Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

e-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Tulburările cognitive majore reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică în pofida progresului înregistrat în aplicarea managementului pacienților.

Scopul cercetării a fost analiza cunoștințelor, atitudinilor și practicilor specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore în Republica Moldova.

Material și metodă: Cercetarea a fost descriptivă de tip sondaj online. A fost utilizat un chestionar structurat cu întrebări pentru autocompletare. Chestionarele au fost pre-testate și validate anterior derulării cercetării.

Rezultate: Bariere identificate: 50,0% - lipsa serviciilor de suport social, 34,4% – lipsa unui ghid/program național, 46,9% – lipsa colaborării interdisciplinare, 43,8% - probleme în comunicarea cu pacientul, 25,0% - dificultăți în stabilirea diagnosticului și elaborarea planului de tratament, 31,3% – în comunicarea cu rudele/îngrijitorul, iar 40,6% – în diagnosticul și tratamentul bolilor concomitente. În timpul consultațiilor 75,0% din cei intervievați cuantifică gradul de afectare a funcției cognitive, 71,9% cunosc ghiduri/protocoale naționale și internaționale, 90,6% consideră utilă antrenarea în activități sociale și culturale, 75,0% – efectuarea exercițiilor fizice, 65,6% – kinetoterapie, 56,3% - terapiei cognitiv-comportamentale, 53,1% – ședințelor logopedice, 46,9% – psihoterapiei, iar 28,1% afirmă că toate variantele sunt utile. Atitudini pozitive - 96,9% considera că pacientul cu tulburări cognitive trebuie să beneficieze de acces la serviciile medicale conform necesităților individuale și că pacientul are dreptul să trăiască demn, fără suferință, 81,3% sunt de părerea că pacienții trebuie să fie încadrați în activități sociale și culturale, 62,5% susțin că persoanele cu tulburări cognitive trebuie să beneficieze de instituționalizare pentru îngrijiri paliative. Atitudini negative - 50,0% consideră că pacienții consumă timp, emoții și resurse, iar 25,0% menționează că ei sunt o povară pentru sistemul de sănătate.

Concluzie: Cele mai frecvente dificultăți în abordarea și managementul pacienților cu tulburări cognitive sunt invocate lipsa serviciilor de suport social pentru pacienți sau familie, a colaborării interdisciplinare/dificultate de referire la alți specialiști și a unui ghid/protocol național pentru tulburări cognitive.

Cuvinte cheie: studiu CAP, tulburări cognitive, demență, management.

Summary: Knowledge, attitudes and practices of mental health professionals regarding the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova.

Major cognitive impairment is a significant public health problem despite advances in patient management.

The purpose of the research was to analyze the knowledge, attitudes, and practices of mental health specialists regarding the management of major cognitive disorders in the Republic of Moldova.

Material and method: The research were descriptive online survey type. A structured questionnaire with self-completion questions was used. The questionnaires were pre-tested and validated prior to conducting the research.

Results: Barriers identified: 50.0% - lack of social support services, 34.4% - lack of a national guide/program, 46.9% - lack of interdisciplinary collaboration, 43.8% - problems in communicating with the patient, 25, 0% - difficulties in establishing the diagnosis and developing the treatment plan, 31.3% - in communication with relatives/caregiver, and 40.6% - in the diagnosis and treatment of concomitant diseases. During consultations, 75.0% of those interviewed quantify the degree of impairment of cognitive function, 71.9% know national and international guidelines/protocols, 90.6% consider training in social and cultural activities useful, 75.0% – performing exercises physical therapy, 65.6% - physical therapy, 56.3% - cognitive-behavioral therapy, 53.1% - speech therapy sessions, 46.9% - psychotherapy, and 28.1% state that all options are useful. Positive attitudes - 96.9% believe that the patient with cognitive disorders must benefit from access

to medical services according to individual needs and that the patient has the right to live with dignity, without suffering, 81.3% are of the opinion that patients must be included in social and cultural activities, 62.5% support that people with cognitive disorders should benefit from institutionalization for palliative care. Negative attitudes - 50.0% believe that patients consume time, emotions, and resources, and 25.0% mention that they are a burden on the healthcare system.

Conclusion: The most frequent difficulties in the approach and management of patients with cognitive disorders are cited as the lack of social support services for patients or families, interdisciplinary collaboration/difficulty referring to other specialists and a national guide/program for cognitive disorders.

Keywords: CAP study, cognitive impairment, dementia, management.

Резюме: Знания, отношение и практики психиатров в отношении лечения когнитивных расстройств в Республике Молдова.

Когнитивные нарушения представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения, несмотря на достижения в лечении пациентов.

Цель исследования состояла в том, чтобы проанализировать знания, отношение и практику специалистов в области психического здоровья в отношении лечения когнитивных расстройств в Республике Молдова.

Материал и метод: Исследование носило описательный характер, в виде онлайн-опроса. Использовалась структурированная анкета с вопросами для самостоятельного заполнения. Анкеты были предварительно протестированы и утверждены до проведения исследования.

Результаты: Выявленные проблемы: 50,0% - отсутствие социальной поддержки, 34,4% - отсутствие национального руководства/программы, 46,9% - отсутствие междисциплинарного сотрудничества, 43,8% - проблемы в общении с пациентом, 25,0% - трудности в установление диагноза и разработка плана лечения, 31,3% - при общении с родственниками/опекунами и 40,6% - при диагностике и лечении сопутствующих заболеваний. В ходе консультаций 75,0 % опрошенных количественно определяют степень нарушения когнитивных функций, 71,9 % знают национальные и международные руководства/протоколы, 90,6 % считают полезными занятия социально-культурной деятельностью, 75,0 % – выполнение упражнений лечебной физкультуры, 65,6 % – лечебную физкультуру, 56,3% - когнитивно-поведенческой терапии, 53,1% - логопедических занятий, 46,9% - психотерапии, 28,1% считают полезными все варианты. Позитивные отношение - 96,9% считают, что пациент с когнитивными расстройствами должен иметь доступ к медицинским услугам в соответствии с индивидуальными потребностями и что пациент имеет право жить достойно, без страданий, 81,3% считают, что пациенты должны быть включены в социальные и культурные мероприятия, 62,5% поддерживают, что люди с когнитивными расстройствами должны получить паллиативную помощь. Отрицательное отношение - 50,0% считают, что пациенты отнимают время, эмоции и ресурсы, а 25,0% отмечают, что являются нагрузкой для системы здравоохранения.

Вывод: наиболее частые трудности в подходе и лечении пациентов с когнитивными расстройствами связаны с отсутствием социальной поддержки для пациентов или их семей, междисциплинарным сотрудничеством/трудностями обращения к другим специалистам и национальным руководством/протоколом по когнитивным расстройствам.

Ключевые слова: ВП исследование, когнитивные нарушения, деменция, лечение.

Introducere.

Tulburările cognitive majore (demența) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fiind o povară pentru indivizi, familii și comunități. Această tulburare are ca rezultat pierderea bunăstării, calității vieții și a productivității pacienților. Potrivit „Raportului de stare globală al OMS privind răspunsul sănătății publice la demență” (2021), numărul persoanelor, care trăiesc cu demență, este estimat la peste 55 de milioane de persoane (8,1% dintre femei și 5,4% dintre bărbați peste 65 de ani). Se estimează că acest număr va crește la 82 de milioane până în 2030 și la 152 de milioane până în 2050 [1]. Dizabilitatea, asociată cu demența, este un factor cheie al costurilor legate de afecțiune. În 2019, costul global al demenței a fost de 1,3 trilioane de dolari, iar până în 2030 va crește la 1,7 trilioane USD [1].

Actualmente există un consens că o proporție substanțială de cazuri pot fi prevenite [2-5]. Preve-

nirea sau, mai degrabă, întârzierea debutului clinic al demenței, ar avea un efect semnificativ asupra numărului de cazuri [6-8]. Deși vârsta este cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea demenței, ea nu este o consecință inevitabilă a îmbătrânirii. S-a sugerat că 40% până la 50% din cazurile de demență pot fi prevenite prin intervenția asupra factorilor de risc modificabili, cum ar fi nivelul scăzut de educație, diabetul, hipertensiunea arterială, obezitatea la mijlocul vârstei, fumatul, starea depresivă și inactivitatea cognitivă [9, 13].

Conform aceluiași raport al OMS, doar un sfert din țările din întreaga lume au o politică, o strategie sau un plan național pentru sprijinirea persoanelor cu demență și a familiilor acestora. Jumătate dintre aceste țări se află în Regiunea Europeană a OMS, restul fiind împărțite între celelalte regiuni. Țările din toate regiunile au făcut progrese bune în implementarea

campaniilor de conștientizare și de sensibilizare pentru a îmbunătăți înțelegerea publică a demenței.

Scopul cercetării a constat în analiza cunoștințelor, atitudinilor și practicii specialiștilor din domeniul sănătății mintale referitor la managementul tulburărilor cognitive majore în Republica Moldova pentru ajustarea conduitei și tacticii de tratament al pacienților.

Materiale și metode.

Studiul a fost efectuat pe parcursul anilor 2020-2021 în cadrul proiectului de stat „Tulburări cognitive majore (demență) la pacienții cu patologie neurodegenerativă și vasculară” prin evaluarea CAP (Cunoștințe, Atitudini, Practici) a personalului din domeniul sănătății mintale. În cercetare au fost admiși membrii echipei multidisciplinare (medici psihiatri, narcologi, psihologi, psihoterapeuți), care se întâlnesc în activitatea cotidiană cu această categorie de pacienți.

Metoda de cercetare a fost descriptivă. A fost utilizat un chestionar structurat cu întrebări pentru auto-completare. Chestionarele au fost pre-testate și validate anterior derulării cercetării.

Etapele cercetării au inclus:

- chestionarea, cu colectarea datelor și verificarea corectitudinii completării;
- analiza datelor obținute și prezentarea;
- confirmarea rezultatelor obținute prin studii calitative.

Chestionarul referitor la capacități, atitudini și practici în managementul demenței în Moldova a inclus 24 de întrebări cu compliment simplu și multiplu. În debut, chestionarul a avut un preambul, care explica scopul studiului și de ce persoana respectivă a fost invitată pentru cercetare. Chestionarul a fost structurat în câteva compartimente, care aveau menirea de a elucida aspecte importante din managementul pacientului cu tulburări cognitive în sistemul de sănătate a Republicii Moldova.

Analiza datelor colectate a fost efectuată prin utilizarea metodelor statistice. Analiza datelor obținute din cercetarea calitativă a fost efectuată manual prin selectarea și sustragerea temelor principale din discuții cu aranjarea lor pe subteme pentru construcția unui cadru analitic.

Rezultate.

La acest studiu au participat 32 de persoane, 90,6% fiind domiciliați în mediul urban, iar 9,4% în mediul rural. Jumătate (50,0%) din cei intervievați sunt în categoria de vârstă cuprinsă între 20-35 ani. Același număr de persoane—18,8% se regăsesc în categoria de vârstă între 36-45 și 56-65 ani. Cu vârstă cuprinsă între 46-55 ani sunt 9,4 la sută și 3,1% au mai mult de 65 ani. Ponderea persoanelor de sex feminin este de 65,6%, iar cea de sex masculin—de 34,4. De grad științific dispun 9,4% din respondenți.

Cel mai frecvent, participanții la studiul CAP consultă pacienți cu tulburări cognitive o dată pe săptămână (37,5% din cazuri), 34,4%—zilnic, 18,8%—o dată în lună, iar 9,4 la sută—de câteva ori pe zi.

Din problemele întâlnite în managementul pacienților cu tulburări cognitive, cel mai frecvent (50,0%) este lipsa serviciilor de suport social pentru pacienți sau familie, în 34,4% — lipsa unui ghid/protocol național pentru tulburări cognitive, 46,9% — lipsa colaborării interdisciplinare/dificultate de referire la alți specialiști. Pentru 43,8% din respondenți sunt invocate probleme în comunicarea cu pacientul. Același număr de persoane — câte 8 (25,0%), întâmpină dificultăți în stabilirea diagnosticului și elaborarea planului de tratament, 31,3% — în comunicarea cu rudele/îngrijitorul, iar 40,6% — în diagnosticul și tratamentul maladiilor concomitente.

În timpul consultațiilor, peste două treimi (75,0%) din cei intervievați cuantifică gradul de afectare a funcției cognitive utilizând MMSE, MOCA, testele PHQ2, PHQ9, examinarea cognitivă Addenbrooke, de asemenea matricele progresiste ale lui Raven, scara Wechsler, pictograme.

Dintre toți respondenții 71,9% cunosc ghiduri/protocoale naționale și internaționale de management al pacienților cu tulburări cognitive, menționând Ghidul Român de diagnostic și tratament în demențe, NICE 2018 Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their careers.

Toate persoanele (100,0%), care au participat la studiu, afirmă că pacienții cu tulburări cognitive nu necesită doar tratament medicamentos, dar și non-medicamentos — psihoterapie, consiliere psihologică, logopedie, kinetoterapie, socializare, sport, terapie familială. 90,6% din respondenți menționează că pentru pacienții cu tulburări cognitive este utilă antrenarea lor în activități sociale și culturale, 75,0% — efectuarea exercițiilor fizice, 65,6% — kinetoterapie, 56,3% — aplicarea terapiei cognitiv-comportamentale, 53,1% — ședințelor logopedice, 46,9% — psihoterapiei, iar 28,1% afirmă că toate variantele sunt utile.

Practici referitor la tratamentul non — medicamentos: 87,5% din persoanele participante la studiu, au recomandat la pacienții cu tulburări cognitive antrenarea în activități sociale și culturale, 59,4% au recomandat terapia cognitiv-comportamentală, 53,1% — alte metode de psihoterapie. Exercițiile fizice și sportul au fost recomandate de 81,3% persoane, 65,6% din cei intervievați au recomandat kinetoterapia pacienților, 50,0% — ședințe logopedice, 40,6% — acupunctura, iar 25,0% au recomandat toate metodele.

Cunoștințe: 96,9 % din respondenți cunosc că pacienții cu tulburări cognitive au nevoie de consultare și tratament din partea unei echipe interdisciplinare

și 78,1% din ei au direcționat acești pacienți la psiholog/psihoterapeut, 84,4% – medicului de familie, 46,9% – kinetoterapeutului, 25,0% – logopedului, 43,8% – ergoterapeutului, 40,6% – fizioterapeutului.

Bariere: 18,8% din respondenți, care nu au referit pacienții cu tulburări cognitive altor specialiști, au menționat ca din cauză lipsa specialiștilor și a metodelor. Același număr de persoane – 3,1% au menționat lipsa locurilor disponibile în raion și faptul că nu au știut că ar trebui să îi direcționeze la alți specialiști.

Cunoștințe: 68,8% din respondenți consideră că există medicamente cu efect neuroprotector dovedit științific; 12,5% nu au fost de acord cu această afirmație, iar 18,8% nu cunosc dacă există sau nu aceste medicamente, 71,9% consideră că există strategii aprobate de diminuare a riscului de apariție a tulburărilor cognitive și 93,8% din ei sunt de părere că modul activ de viață este una din aceste strategii. Referitor la măsurile, pe care le consideră utile în prevenția tulburărilor cognitive, 90,6% din respondenți sunt pentru managementul tulburărilor depresive, 93,8% – pentru managementul tensiunii arteriale, 90,6% consideră că managementul diabetului zaharat diminuează riscul de apariție a tulburărilor cognitive, 87,5% sunt pentru stoparea fumatului, câte 84,4% – managementul glicemiei și masei corporale, 81,3% – pentru managementul dislipidemiei, iar 78,1% consideră că toate cele enumerate sunt necesare.

Atitudini: 96,9% din persoanele, care au participat la studiu, au menționat că pacientul cu tulburări cognitive trebuie să beneficieze de acces la serviciile medicale conform necesităților individuale și că pacientul are dreptul să trăiască demn, fără suferință, 81,3% sunt de părere că pacienții trebuie să fie încadrați în activități sociale și culturale, 62,5% susțin că persoanele cu tulburări cognitive trebuie să beneficieze de instituționalizare pentru îngrijiri paliative, 50,0% consideră că acest contingent de pacienți consumă timp, emoții și resurse, iar 25,0% menționează că ei sunt o povară pentru sistemul de sănătate.

În ultimii ani 90,5% din respondenți au beneficiat de instruire privind managementul tulburărilor cognitive. Dintre tipurile de instruire, 71,9% enumeră participarea la cursuri de instruire în cadrul societății profesionale, 62,5% – la cursuri de perfecționare în țară, 25,0% – la congrese naționale, 12,5% – la congrese internaționale și 9,4% – la cursuri de perfecționare peste hotare.

Pentru a îmbunătăți cunoștințele și deprinderile practice în managementul acestui contingent de pacienți, 56,3% din respondenți au menționat că au nevoie de cunoștințe suplimentare teoretice, 81,3% – cunoștințe suplimentare practice legate de management, 71,9% – cunoștințe suplimentare despre tratamentul

medicamentos, 68,8% – cunoștințe suplimentare despre tratamentul nemedicamentos, 37,5% – deprinderi practice de consiliere psihologică a pacientului/familiei, 40,6% – deprinderi practice de comunicare și 46,9% – deprinderi practice de interacțiune cu pacientul cu tulburări cognitive și îngrijitorul lui.

Aproximativ 96,9% din respondenți consideră că managementul pacientului cu tulburări cognitive este o responsabilitate a oricărui medic, iar 3,1% nu pot să se pronunțe la acest capitol. Din ei, 87,5% la sută declară că în Republica Moldova este nevoie de specialiști în managementul tulburărilor cognitive, 12,5% nu s-au pronunțat, alte 12,5% consideră că este nevoie de specialitate separată, care să se ocupe cu această categorie de pacienți iar 28,1% menționează că acesta trebuie să fie competență obținută de orice specialist, iar 59,4% sunt pentru ambele forme, atât ca specialitate separată cât și competențe obținute de orice specialist.

În managementul pacientului cu tulburări cognitive, 96,9% din persoane consideră că trebuie implicat medicul de familie, 100,0% – psihiatrul, 93,8% – rudele/familia. 93,8% cred că este de competența neurologului, 87,5% – a psihoterapeutului, 71,9% – a specialistului în tulburări cognitive, 81,3% la sută din respondenți sunt pentru comunitate, 87,5% – pentru asistenta medicală, 56,3% – pentru fizioterapeut, 28,1% – pentru kinetoterapeut, iar 50,0% la sută sunt de părerea că toți din cei menționați trebuie implicați în managementul acestor pacienți. Toți respondenții (100,0%) consideră că în Republica Moldova ar fi necesar un Protocol Național pentru tulburările cognitive.

Discuții.

Acest studiu a oferit o înțelegere a nivelului general de cunoștințe despre demență și atitudinile față de această tulburare a personalului din domeniul sănătății mintale. Studiul a arătat că formarea anterioară pentru demență a oferit cunoștințe mai ridicate despre tulburările cognitive. Această cercetare oferă date utile pentru inițiative educaționale, care vor crește gradul de cunoștințe și, în final, vor îmbunătăți calitatea îngrijirii pacienților cu demență. Atunci, când se proiectează servicii pentru persoanele, care trăiesc cu demență, este nevoie de a lua în considerare o abordare comunitară. Trebuie remarcat faptul că o scară validată de cunoștințe despre demență ar oferi o mai bună înțelegere unde există lacune specifice în cunoștințele despre demență (de ex., prevalența bolii, simptome, factori de risc, prevenire, evaluare sau tratament) pentru a ghida mai precis inițiativele educaționale referitor la sensibilizarea personalului la ceea ce nu știe despre demență.

Concluzii.

1. Respondenții participanți la studiu întâmpină dificultăți în abordarea și managementul pacienților

cu tulburări cognitive, cel mai frecvent fiind invocate lipsa serviciilor de suport social pentru pacienți sau familie, a colaborării interdisciplinare/dificultate de referire la alți specialiști și a unui ghid/protocol național pentru tulburări cognitive.

2. Circa jumătate din persoanele respondente au menționat că întâlnesc probleme în comunicarea cu pacientul și în stabilirea diagnosticului și tratamentului maladiilor concomitente.

3. Toate persoanele, care au participat la studiu, afirmă că pacienții cu tulburări cognitive nu necesită doar tratament medicamentos, dar și non-medicamentos—psihoterapie, consiliere psihologică, logopedie, kinetoterapie, socializare, terapie familială.

4. Pentru îmbunătățirea cunoștințelor și deprinderilor practice în managementul acestui contingent de pacienți, peste două treimi din respondenți au menționat că au nevoie de cunoștințe suplimentare practice legate de management și tratamentul medicamentos al acestui contingent de bolnavi.

Contribuție. *Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.*

Bibliografie

1. World Health Organization (2017) Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025.

2. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer Disease International; 2014.

3. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):718–726.

4. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015.

5. Russ TC, Ritchie K, Ritchie CW. Prevention of Alzheimer's Disease and Alzheimer's Dementia. In: Ames D, Burns A, O'Brien JT, editors. *Dementia.* 5th ed. London: Taylor & Francis; In press.

6. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998;88(9):1337–1342.

7. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007;3(3):186–191.

8. Ritchie CW, Molinuevo JL, Truyen L, Satlin A, Van der Geyten S, Lovestone S. Development of interventions for the secondary prevention of Alzheimer's dementia: the European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) project. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(2):179–186.

9. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819–828.

10. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788–794.

11. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C (2020) Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 396, 413–446.

12. Rolandi E, Zaccaria D, Vaccaro R, Abbondanza S, Pettinato L, Davin A, Guaita A (2020) Estimating the potential for dementia prevention through modifiable risk factors elimination in the real-world setting: A population-based study. *Alzheimers Res Ther* 12, 94.

13. Barnes DE, Yaffe K (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 10, 819–828.

C.Z.U.: 616.832-002

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.12>

PARTICULARITĂȚILE MIELITEI TRANSVERSE: STUDIU INSTITUȚIONAL RETROSPECTIV DE COHORTĂ

Oxana GROSU^{1*} - dr. șt. med., cercet. șt.,
Galina ZOLOTCO^{1,2} - medic rezident, cercet. șt. stag.,
Galina CORCEA¹ - dr. șt. med., cercet. șt.,
Elena MANOLE² - dr. șt. med, conf.univ.

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie I,
Chișinău, Republica Moldova

oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Mielita transversă (MT) este un sindrom clinic în care un proces inflamator provoacă leziuni neuronale ale măduvei spinării, ducând la diferite grade de slăbiciune musculară, modificări senzoriale și disfuncție autonomă. MT poate fi o formă de prezentare a unei boli multi-focale ale SNC, boli multi-sistemice, infecțioase, paraneoplazice, demielinizante, autoimune sau idiopatică.

Scopul cercetării: analiza cazurilor clinice de mielită transversă la pacienții tratați și spitalizați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Material și metodă: Au fost analizate 22905 de fișe medicale ale pacienților tratați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie în perioada februarie 2018 - aprilie 2022, au fost selectați 53 de pacienți diagnosticați cu mielită transversă iar 44 fișe au fost eligibile, analizate și incluse în studiu.

Rezultate: Vârsta medie a subiecților incluși în cercetare a fost 50,9±11,7 ani, s-au aflat la tratament în mediu 11,2 ± 8,04 zile. Manifestările neurologice au fost principalele fenomene de debut la 43 persoane. Tabloul clinic a inclus: dereglări de sensibilitate (75%), sfincteriene (61,4%), parestezii în membre (40,9%), tulburări de motilitate (95,5%), febră (4,5%), depresie (6,8%), cefalee (15,9%), dureri la nivelul coloanei vertebrale (15,9%). Cele mai frecvente investigații efectuate la pacienții din lotul de studiu: CT/IRM toracal, cervical, lombo-sacral, cerebral, EMG. Puncția lombară a fost efectuată la 32 pacienți (72,7%) cu examinarea LCR. Analizele de laborator au prezentat semne de inflamație - 54,5%, glicemia crescută - 40,8%, dislipidemie - 38,6% și anemie - 25%. Tratamentul cu corticosteroizi a fost efectuată la 25 subiecți (56,8%) cu ameliorarea în majoritatea cazurilor (80%). Patologia a evaluat cu complicații: infecție urinară (52,3%), pneumonie (9,1%), 2 decese (4,5%).

Concluzie: Analiza cohorții instituționale a pacienților cu mielită transversă a confirmat faptul că diagnosticul de MT continuă să prezinte o provocare și necesită o abordare complexă, corectă atât clinică și paraclinică.

Cuvinte cheie: mielita transversă, studiu de cohortă, mielită autoimună, anticorpi.

Summary: Peculiarities of transverse myelitis: retrospective institutional cohort study.

Transverse myelitis (TM) is a clinical syndrome in which an inflammatory process causes neuronal damage to the spinal cord, leading to varying degrees of muscle weakness, sensory changes, and autonomic dysfunction. MT can be a form of presentation of a multi-focal CNS disease, multi-systemic, infectious, paraneoplastic, demyelinating, autoimmune or idiopathic disease.

The purpose of the research was to analyze the cases of transverse myelitis codes in patients treated and hospitalized in the “Diomid Gherman” Institute of Neurology and Neurosurgery.

Material and method: 22905 medical records of patients treated in the Institute of Neurology and Neurosurgery between February 2018 and April 2022 were analyzed, 53 patients diagnosed with transverse myelitis were selected and 44 records were eligible, analyzed and included in the study.

Results: The average age of the subjects included in the research was 50.9±11.7 years, they were on treatment for an average of 11.2±8.04 days. Neurological manifestations were presented in 43 people. The clinical presentation included: sensitivity disorders (75%), sphincteric disorders (61.4%), limb paresthesia (40.9%), motility disorders (95.5%), fever (4.5%), depression (6.8%), headache (15.9%), back pain (15.9%). The most frequent investigations performed on patients in the study group was CT/MRI thoracic, cervical, lumbo-sacral, cerebral, EMG. Lumbar puncture was performed in 32 patients (72.7%) with CSF examination. Laboratory analyzes showed signs of inflammation - 54.5%, elevated blood sugar - 40.8%, dyslipidemia - 38.6% and anemia - 25%. Corticosteroid treatment was performed in 25 subjects (56.8%) with improvement in most cases (80%). Frequent complications were urinary infection (52.3%), pneumonia (9.1%), 2 deaths (4.5%).

Conclusion: The analysis of the institutional cohort of patients with transverse myelitis confirmed that the diagnosis of MT continues to present a challenge and requires a complex approach, correct both clinical and paraclinical.

Key words: transverse myelitis, cohort study, autoimmune myelitis, antibodies.

Резюме: Особенности поперечного миелита: ретроспективное институциональное когортное исследование.

Поперечный миелит (ПМ) представляет собой клинический синдром, при котором воспалительный процесс вызывает поражение нейронов спинного мозга, что приводит к различной степени мышечной слабости, сенсорным изменениям и вегетативной дисфункции. ПМ может быть формой проявления многоочагового заболевания ЦНС, мультисистемного, инфекционного, паранеопластического, демиелинизирующего, аутоиммунного или идиопатического заболевания.

Цель исследования: анализ клинических случаев поперечного миелита у больных, находившихся на лечении в НИИ неврологии и нейрохирургии им. Диомида Германа.

Материал и метод: было проанализировано 22905 медицинских карт пациентов, проходивших лечение в Институте неврологии и нейрохирургии в период с февраля 2018 г. по апрель 2022 г., были отобраны 53 пациента с диагнозом поперечный миелит, 44 карты были отобраны, проанализированы и включены в исследование.

Результаты. Средний возраст обследуемых, включенных в исследование, составил 50,9±11,7 года, они находились на лечении в среднем 11,2±8,04 дня. Неврологические проявления были основными начальными явлениями у 43 человек. Клиническая картина включала: нарушения чувствительности (75%), сфинктерные расстройства (61,4%), парестезии конечностей (40,9%), нарушения моторики (95,5%), лихорадку (4,5%), депрессию (6,8%), головную боль (15,9%), боль в позвоночнике (15,9%). Наиболее частые исследования, проводимые пациентам основной группы: КТ/МРТ грудного, шейного, пояснично-крестцового, головного мозга, ЭМГ. Люмбальная пункция выполнена 32 пациентам (72,7%) с исследованием ЦСЖ. Лабораторные анализы выявили признаки воспаления - 54,5%, повышенный уровень сахара в крови - 40,8%, дислипидемию - 38,6% и анемию - 25%. Лечение кортикостероидами было проведено 25 пациентам (56,8%) с улучшением в большинстве случаев (80%). Патологию оценивали с осложнениями: мочевиная инфекция (52,3%), пневмония (9,1%), 2 летальных исхода (4,5%).

Заключение. Анализ институциональной когорты больных с поперечным миелитом подтвердил, что диагностика ПМ продолжает представлять сложность и требует комплексного подхода, корректного как клинического, так и параклинического.

Ключевые слова: поперечный миелит, когортное исследование, аутоиммунный миелит, антитела.

Introducere.

Mielita este un termen care descrie inflamația la nivelul măduvei spinării, ce poate fi determinată de procese infecțioase, imun mediate sau alte cauze. Mielita transversă (MT) este un sindrom heterogen determinat de inflamație focală, prin secțiune totală a măduvei spinării la unul sau mai multe niveluri, în absența unei leziuni compresive. Sunt descrise situații când procesul inflamator nu afectează total în secțiune transversă măduva spinării (mielită transversă completă), ci doar parțial, denumită mielită transversă parțială, iar frecvent aceste forme se suprapun. Această inflamație poate provoca leziuni ale fibrelor nervoase și întreruperea transmiterii nervoase la acest nivel, rezultând o disfuncție neurologică, inclusiv slăbiciune, deficiențe senzoriale și probleme autonome, inclusiv a intestinului și a vezicii urinare [1].

Incidența anuală a MT variază de la 1,34 la 4,60 cazuri la milion, dar crește la 24,6 cazuri la milion dacă sunt incluse bolile demielinizante dobândite precum Scleroza Multiplă (SM)[2]. Rapoartele internaționale din Israel și Emiratele Arabe Unite au raportat o prevalență a MT de 1,34/1.000.000 pe an și respectiv 0.18/100.000 pe an [4]. MT poate afecta în mod egal bărbații și femeile. Femeile tind să prezinte mai frec-

vent forme de mielită transversă asociate cu scleroza multiplă [15]. Există o distribuție bimodală pe vârste, între 10 și 19 ani și 30 și 39 de ani [1,3].

Mielita transversă poate fi determinată de boli infecțioase, reacții para infecțioase, paraneoplazice, indusă de medicamente/toxine, tulburări autoimune sistemice (cum ar fi lupusul eritematos) și boli demielinizante dobândite, cum ar fi scleroza multiplă (SM) sau neuromielită optică (NMO). Cu toate acestea, chiar și după câțiva ani de monitorizare, la 15% - 36% dintre pacienți nu poate fi identificată cauza din care motiv este considerată „idiopatică” [3,5]. Infecțiile care se pot prezenta sub formă de MT includ, dar nu se limitează la, enterovirusi, virusul West Nile, virusurile herpesului, HIV, virusul leucemiei cu celule T umane de tip 1 (HTLV-1), virusul Zika, neuroborrelioză (Lyme), *Mycoplasma* și *Treponema pallidum* [15]. Unele dintre tulburările autoimune dobândite ale sistemului nervos central care se pot prezenta cu MT includ scleroza multiplă, tulburarea spectrului neuromielitei optice și encefalomielita acută diseminată. Neurosarcoidoza și sindroamele paraneoplazice au fost, de asemenea, raportate că se prezintă clinic cu MT. Tulburările autoimune inflamatorii sistemice care au o asociere cu MT includ spondilita anchilo-

zantă, sindromul antifosfolipidic, boala Behçet, boala mixtă a țesutului conjunctiv, artrita reumatoidă, sarcoidoza, sclerodermia, sindromul Sjögren și lupusul eritematos sistemic [15]. Un studiu din Franța în 2012 privind MT acută, cu o perioadă mediană de urmărire de 104,8 luni, a menționat că etiologia cazurilor este 62% scleroză multiplă, 1% mielită postinfecțioasă, 1% neuromielită optică, 1% sindrom Sjögren și 34% nedeterminat sau idiopatic [16]. *Mielita transversă* a devenit sinonimul *mielitei autoimune* deși nu se referă la etiologie, doar la topografia afectării.

Manifestările clinice ale MT sunt consecința disfuncției căilor motorii, senzoriale și autonome. Infiltrarea perivasculară monocitară și limfocitară, demielinizarea și leziunea axonală sunt caracteristici histopatogice proeminente ale MT [6]. Citokine multiple au fost implicate în MT, inclusiv IL-6 și IL-17. Un studiu a corelat nivelurile de IL-6 din LCR cu rezultatele funcționale ale pacienților și a demonstrat că IL-6 a modulat leziunea măduvei spinării in vitro [7]. Studii recente au arătat că citokina interleukina-6 poate fi un biomarker util, deoarece nivelurile de interleukină-6 din lichidul cefalorahidian al pacienților cu MT acută se corelează puternic și sunt foarte predictive pentru dizabilitate [6]. Producția de IL-6 de către astrocite la pacienții cu TM poate fi crescută de producția periferică de IL-17. Astfel, intervențiile terapeutice în MT ar trebui să ateste activarea sistemului imunitar, limitând infiltrația celulară și afectarea măduvei spinării [7].

Sunt rapoarte că mielita transversă poate fi cauzată de infecții sau vaccinări recente [8]. Primul caz de SARS-CoV-2 care provoacă MT a fost publicat în martie 2020 de la un centru din Wuhan, China, unde a început pentru prima dată focarul, iar al doilea caz a fost raportat în aprilie 2020 de la Harvard [9].

În 2002, Grupul de Lucru al Consorțiului Mielită Transversă (TMCWG) a propus criteriile de diagnostic pentru mielita transversă acută idiopatică (IATM) pentru a delimita și unifica acest grup de pacienți [10]. Majoritatea pacienților prezintă o combinație de simptome senzoriale, motorii și legate de vezică sau intestin, care sugerează mielopatie [3,11]. Debutul MT poate fi acut (în câteva ore sau zile) sau subacut (între 1 și 4 săptămâni), cu deficite neurologice atingând maxim în câteva săptămâni. Un curs insidios, progresiv, în care deficitele continuă să se agraveze după 4 săptămâni nu este caracteristic MT [16,17].

Un diagnostic de MT necesită dovezi de inflamație a măduvei spinării. Deoarece biopsia măduvei spinării nu este o opțiune practică în evaluarea de rutină a acestor pacienți, RMN-ul coloanei vertebrale și analiza LCR sunt singurele instrumente disponibile în prezent pentru a determina prezența inflamației

în leziunea implicată [12]. Majoritatea episoadelor de mielită autoimună/inflamatoare vor fi însoțite de un număr crescut de leucocite din LCR, iar absența acestora ar trebui cel puțin să ridice în considerare etiologiile alternative (de exemplu, mielopatii vasculare). Un număr normal de celule cu o proteină LCR semnificativ crescută poate sugera un bloc spinal, care poate apărea cu spondiloză sau tumoră, dar ar trebui să conducă și la reconsiderarea unei cauze periferice (de exemplu, sindromul Guillain-Barre) [13].

Caracteristicile neuroimagistice sunt critice pentru diagnostic. Identificarea unei leziuni intramedulare, mai ales dacă prezintă o intensificare post gadolinu, este foarte utilă în susținerea diagnosticului de mielită. Leziunea din MT tinde să afecteze regiunea centrală a cordonului și să implice mai mult de două treimi din diametrul cordonului, mai des asociată cu intensitatea ridicată a semnalului pe imaginile ponderate T2 care se extind longitudinal pe mai multe segmente [1,3]. Autoanticorpii specifici aquaporinei - 4 (NMO-IgG) sunt utili pentru stabilirea cauzei MT (tulburarea spectrului NMO) la pacienții cu suspiciune de mielita transversă [5]. În stabilirea diagnosticului de MT, este esențial de exclus etiologii neinflamatorii care pot imita aspectul MT. Recunoașterea acestor entități este importantă, deoarece strategiile de tratament și management ar fi foarte diferite [3].

Odată pus diagnosticul de MT, trebuie instituită imunoterapia pentru a opri procesul inflamator și, prin urmare, pentru a permite începerea recuperării. Administrarea unei doze mari de metilprednizolon IV (1 g pe zi timp de 3 până la 7 zile) este de obicei primul tratament oferit pentru a grăbi recuperarea, a reduce activitatea bolii și a restabili funcția neurologică [3,5,13]. La pacienții cu răspuns slab sau fără răspuns la corticosteroizi, este indicată plasmafereza, cu rațiunea de a elimina factorii umorali care incită MT. Beneficiile plasmaferezei au fost dovedite în atacurile acute ale bolilor demielinizante ale SNC. Inițierea precoce a plasmaferezei (în decurs de 15 zile de la debut) este cel mai bun predictor al unui răspuns acut favorabil și al ameliorării la 6 luni. Regimul tipic este schimburile de 1,5 volume de plasmă pentru 5 tratamente pe parcursul a 10 zile [3].

Terapia imunomodulatoare sau imunosupresoare este indicată numai dacă cauza mielitei prezintă un risc semnificativ de recidivă [14]. În timp ce corticosteroizii rămân pilonul principal al terapiei acute, datele susțin utilizarea PLEX sau ciclofosfamidei la anumite populații de pacienți. Sunt necesare studii controlate ale acestor terapii pentru a îmbunătăți algoritmi actuali de tratament [7].

Scopul cercetării a fost evaluarea și analiza cohorții instituționale de pacienți codificați drept *mielită*

transversă în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” pentru elucidarea aspectelor de diagnostic, prezentare clinică și tratament aplicate.

Material și metodă:

A fost efectuată analiza retrospectivă a 22905 de fișe medicale a pacienților spitalizați și tratați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în perioada februarie 2018 - aprilie 2022, unde au fost selectați 53 subiecți diagnosticați cu mielită transversă. Selectarea fișelor a fost efectuată după coduri (G 37.3) din sistemul informațional apoi revizuite independent de 2 investigatori (OG, GZ). Din numărul de fișe selectate, s-au exclus 9 fișe dintre care 2 pacienți cu meningiomelită și 7 – cu mielopatie iar eligibili pentru cercetare au fost 44 pacienți. Aceste fișe au fost extrase din registrul electronic instituțional și analizate. Au fost descrise caracteristicile clinice ale bolii, tabloul clinic, investigațiile, analizele efectuate și rezultatele acestora, tratamentele administrate, complicațiile etc.

Rezultate.

Lotul de studiu a inclus 44 pacienți cu vârsta medie 50.9 ± 11.7 ani dintre care cel mai tânăr pacient - 24 ani și cel mai vârstnic - 77 ani, s-au aflat la tratament în mediu 11.2 ± 8.04 zile. Distribuția după sex: bărbații - 52,3% și femeii - 47,7%. Majoritatea pacienților au fost transportați/internați la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie prin îndreptare (trimitere extras) pentru 27 persoane (61,4%), s-au adresat de sinestătător - 10 p (22,7%), prin serviciu 112 AMU Chișinău - 7 pacienți (15,9%). La internare subiecții incluși în studiu au fost descriși cu diverse diagnostice: cu mielită în 54,5%, mielopatie în 18,2%, parapareză/paraplegie - 6,8%, 2 pacienți (4,5%) cu infarct cerebral iar cu ictus medular, proces demielinizant, sd. Guillain Barre, proces expansiv câte un pacient. În Figura 1 sunt prezentate principalele fenomene de debut a pacienților examinați.

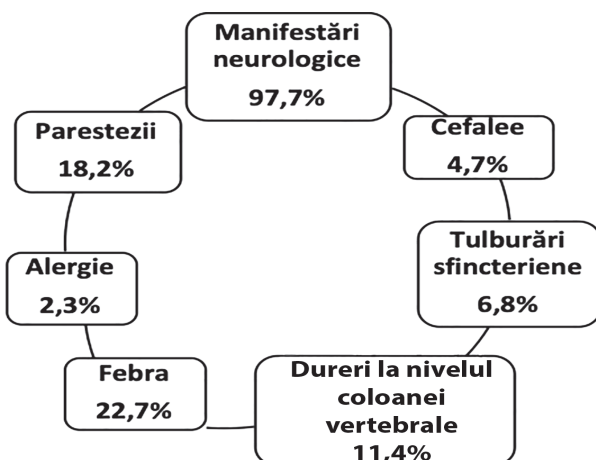


Figura 1. Manifestările de debut la subiecții din lotul de studiu.

Principali factorii de risc/comorbidități prezente la pacienți au fost: HTA (45,5%), infecțiile (18,2%) inclusiv Covid (6,8%), DZ (13,6%), dislipidemia (9,1%), ateroscleroza cerebrală (15,9%), vaccinarea (4,5%), cancer (6,8%), patologii autoimune (4,5%) și stare după chimio-radioterapie (2,3%).

Tabelul 1.

Manifestările clinice la pacienții examinați

Tulburări de sensibilitate	75%
Tulburări de motilitate	95,5%
Deregări sfincteriene	61,4%
Dureri la nivelul coloanei vertebrale	15,9%
Cefalee	15,9%
Afectarea nervilor cranieni	2,3%
Parestezii în membre	40,9%
Deregări de somn	9,1%
Amețeli	9,1%
Febra	4,5%
Dureri musculare	6,8%

Pacienții au fost examinați imagistic prin: CT+IRM cerebral (52,2%), CT toracal (9,1%), IRM toracal (75,5%), CT angio (2,3%), IRM cervical (22,7%), CT+IRM lombosacrat (18,2%), EMG (22,7%). Pentru majoritatea pacienților, leziunile MS au fost localizate la nivel toracic (79,5%). Rezultatele imagistice cerebrale au relatat în 27,3 % cazuri - fără modificări patologice; prezența modificărilor vasculare (6,8%), atrofie și hidrocefalie atrofică (20,5%), focare de glioză (4,5%) și focar demielinizant (2,3%). Imagistica toracală care este standardul principal în diagnosticarea mielitei, a prezentat următoarele rezultate: afectarea medulară longitudinală completă > 2-3 segmente în 38,6%, cu acumularea neomogenă a contrastului - 18,2%, modificări degenerativ atrofice - 27,3%, edem al MS - 13,6%, protruzii/hernii de disc - 22,7% și focar demielinizant în 9,1%. Analizele de laborator a relatat semne de inflamație - 54,5%, glicemia crescută - 40,8%, dislipidemie - 38,6% și anemie - 25% cazuri. Puncția lombară a fost efectuată în 72,7% de cazuri cu examinarea LCR.

Normal	Inflamator	Sanguinolent
45%	16%	16%
Disociație proteico-celulară	Disociație celulo-proteică	Benzi oligoclonale
5%	10%	8%

Figura 2. Rezultatele examinării LCR la pacienții din cohorta studiată

Examinarea pentru anticorpii specifici: Ac anti - aquaporina - 4, Ac anti - MOG, anti-glutamat decarboxilaza au fost efectuată doar la 15,9%.

Pacienții au beneficiat de puls terapie în 56,8% cu ameliorare vădită în majoritatea cazurilor (80%) fiind recomandat și la externare administrarea corticosteroizilor (39,4%), recomandat de experți ca principalul tratament în mielita transversă. Doar 2 pacienți au avut intervenții neurochirurgicale. Privind gradul de dizabilitate, pacienții au fost evaluați la externare prin scala Rankin: un scor de 2 puncte în 18,6% cazuri, cu scor 3 p = 51,2% pacienți, scor 4 puncte la 25,6%, iar 2 subiecți au avut un scor de 6 p.

Persoanele analizate în studiu au prezentat următoarele complicații: infecție urinară - 52,3%, tulburări sfincteriene în 61,4% cazuri, pneumonie - 9,1%, edem cerebral - 4,5%, 2 pacienți au decedat.

Discuții.

Rezultatele cercetării prezentate coroborează cu datele din literatură. La internare marea majoritate a pacienților au fost diagnosticați drept mielită (54,5%), au fost examinați imagistic relevant (IRM toracal) în 75,5% cazuri, efectuată puncția lombară diagnostică în 72,7% cazuri. Rezultatele imagistice au confirmat prezența unei leziuni inflamatorii la nivelul măduvei spinării, cel mai frecvent toracal (79,5%), unde leziune totală completă a fost în 38,6% cazuri și acumulare de contrast în 18,2% cazuri. Examinare cerebrală concomitentă a fost efectuată la 52,2% cazuri. Au beneficiat de examinare la anticorpi doar 15,9% pacienți.

Un studiu retrospectiv (publicat la 31 august 2021) a pacienților confirmați cu mielită transversă, efectuat în Statele Unite în cadrul US Veterans Health Administration (VHA), din perioada 1999 - 2015, unde s-au identificat 1001 indivizi: 90,7% - bărbați, vârsta medie 64,2 ani iar (43,2%) dintre pacienți au primit corticosteroizi, IgIV sau schimb de plasmă. Pacienții cu MT au prezentat deficite moderate până la severe la momentul diagnosticului. Majoritatea leziunilor măduvei spinării intramedulare au fost localizate în măduva spinării toracice (42,6%). Leziunile cervicale și ale cordonului lombar au reprezentat 35,5% și, respectiv 4,2% din leziuni. Aproximativ un sfert dintre pacienți (24,3%) au avut MT extensivă longitudinală iar 108 pacienți (10,8%) au decedat [4].

Studiul prezentat este unul retrospectiv, instituțional, prin evaluarea sistemului informațional și a fișelor electronice și pe hârtie, ceea ce determină limitări ale generalizării datelor. Posibil că au fost pacienți care nu au beneficiat de codul pentru mielita transversă, au fost situații când codul de mielită a fost greșit atribuit pacienților cu alte patologii.

Concluzie.

Cohorta instituțională a pacienților codificați cu mielita transversă este neomogenă, reprezintă mai frecvent adulții de vârsta medie. Tabloul clinic a fost

divers: au predominant tulburările de sensibilitate și motilitate. Puncția lombară cu examinarea LCR, investigațiile imagistice – IRM toracal, care sunt standardele de aur în confirmarea diagnosticului au fost efectuate în majoritatea cazurilor. Inițierea tratamentului cu corticosteroizi a avut un rezultat pozitiv. Un număr foarte mic de pacienți au fost direcționați către examinarea anticorpilor, posibil din cauza lipsei acoperirii acestor investigații și a disponibilității scăzute. Analiza coortei instituționale a pacienților cu mielită transversă a confirmat faptul că diagnosticul de MT continuă să prezinte o provocare și necesită o abordare complexă, corectă atât clinică și paraclinică.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.

Bibliografie.

1. Lim PAC. *Transverse Myelitis. Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2020:952–9. doi: 10.1016/B978-0-323-54947-9.00162-0. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31151963.
2. *Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis*. *Neurology* 2002; 59(4):4995doi.org/10.1212/WNL.59.4.499
3. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, Frohman EM. *Transverse myelitis*. *Neurol Clin*. 2013 Feb;31(1):79-138. doi:10.1016/j.ncl.2012.09.008. PMID:23186897;PMCID: PMC7132741.
4. JustinR. Abbatemarco, Jonathan R. Galli, Michael L. Sweeney, *Modern Look at Transverse Myelitis and Inflammatory Myelopathy Epidemiology of the National Veterans Health Administration Population* *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* Nov2021, 8 (6) e1071; DOI: 10.1212/NXI.0000000000001071.
5. Scott, T.F., Frohman, E.M., MD, PhD, De Seze, J., Gronseth, G.S., MD, FAAN, et al. (2011). *Evidence-based guideline: Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 77, doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823dc535
6. Krishnan, C., Kaplin, A.I., Pardo, C.A. et al. *Demyelinating disorders: Update on transverse myelitis*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6, 236–243 (2006). doi.org/10.1007/s11910-006-0011-1
7. Greenberg, Benjamin & MD, MHS. (2011). *Treatment of Acute Transverse Myelitis and Its Early Complications*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 17, 733743. doi.org/10.1212/01.CON.0000403792.36161.f5.
8. Elliot M. Frohman, M.D., Ph.D., and Dean M. Wingertchuk, M.D *Transverse Myelitis* August 5, 2010N Engl J Med 2010; 363:564-572DOI: 10.1056/NEJMcp1001112
9. Valiuddin H, Skwirsk B, Paz-Arabo P. *Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: A Case-Report*. *Brain Behav Immun Health*. 2020 May;5:100091. doi:10.1016/j.bbih.2020.100091. Epub 2020 Jun 6. Erratum in: *Brain Behav Immun Health*. 2021 Dec 23; 19:100408.PMID:32835294; PMCID:PMC7275168.

10. Cobo Calvo, Á., Mañé Martínez, M.A., Alentorn-Palau, A. et al. *Idiopathic acute transverse myelitis: outcome and conversion to multiple sclerosis in a large series*. *BMC Neurol* 13, 135 (2013). doi.org/10.1186/1471-2377-13-135.
11. Wingerchuk, Dean, MD, MSc, Weinshenker, Brian & MD, FRCP. (2013). *Acute Disseminated Encephalomyelitis, Transverse Myelitis, and Neuromyelitis Optica*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 19, 944-967. doi.org/10.1212/01.CON.0000433289.38339.a2.
12. *Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis*. *Neurology* 2002; 59(4):499-505. doi.org/10.1212/WNL.59.4.499
13. Lopez Chiriboga, Sebastian & Flanagan, Eoin. (2021). *Myelitis and Other Autoimmune Myelopathies*. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 27, 62. doi.org/10.1212/CON.0000000000000900
14. Eva C. Schulte, Larissa Hauer, Alexander B. Kunz, Johann Sellner *Systematic review of cases of acute myelitis in individuals with COVID* doi.org/10.1111/ene.14952 Volume 28, Issue 10 Special Issue: COVID-19 October 2021.
15. Simone CG, Emmady PD. *Transverse Myelitis*. [Updated 2022 Jun 10]. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559302.
16. Peter A.C. Lim, Chapter 162 - *Transverse Myelitis*, *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation* (Fourth Edition), Elsevier, 2020, Pages 952-959, doi.org/10.1016/B978-0-323-54947-9.00162-0.
17. Shin C. Beh, Benjamin M. Greenberg, Teresa Frohman, Elliot M. Frohman, *Transverse Myelitis*, *Neurologic Clinics*, Volume 31, Issue 1, 2013, Pages 79-138, doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.

C.Z.U.: 624.24 – 002 : 616.831.1 – 005.1 – 0
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.13

TROMBOEMBOLIE PULMONARĂ LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL: REZULTATELE ANALIZEI CLINICO-ANATOMICE

Silvia BAITOI^{1,2}, medic rezident,
Oxana GROSU^{1*} dr. șt. med., cercet. șt.,
Lilia ROTARU¹ dr. șt. med., conf. cercet.,
Stela ODOBESCU, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,
Ion MOLDOVANU¹, dr. hab. șt. med, prof. univ.

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²USMF „Nicolae Testemițanu”

oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Embolia pulmonară reprezintă o cauză majoră de mortalitate a pacienților care au suportat accident vascular cerebral și până la 50 % din decesele precoce ale pacienților spitalizați. Tabloul clinic nespecific determină erori de diagnostic și limitarea severă a inițierii tratamentului în timp util.

Scopul studiului a fost analiza cazurilor ratate de embolie pulmonară la pacienții tratați cu accident vascular cerebral în cadrul coortei instituționale prin analiza rezultatelor examinărilor morfopatologice.

Materiale și metode. Studiu retrospectiv. A fost studiată Tromboembolia pulmonară ca cauză majoră de deces la pacienții cu accident vascular cerebral, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie Diomid în perioada 2017-2020. În studiu au fost incluși 13 pacienți cu diagnosticul confirmat morfopatologic.

Rezultate. Studiul a cuprins 5 bărbați (38.5%) și 8 femei (61.5%) cu vârsta medie 65±5.2 ani. La toți pacienții diagnosticul de AVC a fost confirmat prin CT: accident vascular cerebral ischemic a fost stabilit la 6 pacienți (46.8%), AVC hemoragic la 4 pacienți (30.1 %), dintre care 1 pacient a fost operat (7.7%), AVC cu transformare hemoragică la 3 pacienți (23.1%). Pentru 11 pacienți (84.6%) AVC a fost primar, iar pentru 2 pacienți (15.4%) repetat. Factorii de risc au fost hipertensiunea arterială - 12 pacienți (92.3%), la 8 pacienți (61.5%) obezitatea gradul II-IV, diabetul zaharat -5 pacienți (38.5%), fibrilația atrială la 5 pacienți (38.5%), 1 pacient (7.7%) cu tromboza în alte zone. Diagnosticul morfopatologic a stabilit ca embolia pulmonară a fost cauza de deces în toate cazurile, însă doar 2 (15.4%) pacienți au prezentat simptome specifice.

Concluzie. Pacienții cu accident vascular cerebral prezintă un risc crescut de embolie pulmonară din cauza repausului la pat, paraliziei membrelor și factorilor de risc predispozanți, însă doar un mic număr de pacienți sunt diagnosticați în timp util, de aceea este important conștientizarea gravității problemei de către clinician și stabilirea protocoalelor stricte de profilaxie și tratament.

Cuvinte cheie: Accident vascular cerebral, tromboembolia pulmonară, factori de risc, complicație, deces, analiza morfopatologică.

Summary: Pulmonary thromboembolism in patients with stroke: the results of the clinical-anatomic analysis.

Pulmonary embolism is a major cause of mortality in stroke patients and up to 50% of premature deaths in hospitalized patients. The non-specific clinical picture causes diagnostic errors and severely limits the initiation of treatment in a timely manner.

The aim of the study was to analyze missed cases of pulmonary embolism in stroke patients treated within the institutional cohort by analyzing the results of morpho pathological examinations.

Materials and methods: Retrospective study. Pulmonary thromboembolism was studied as a major cause of death in patients with stroke, hospitalized in the Diomid Gherman Institute of Neurology and Neurosurgery during 2017-2020. 13 patients with a morpho pathologically confirmed diagnosis were included in the study.

Results: The study included 5 men (38.5%) and 8 women (61.5%) with an average age of 65±5.2 years. In all patients the diagnosis of stroke was confirmed by CT: ischemic stroke was established in 6 patients (46.8%), hemorrhagic stroke in 4 patients (30.1%), of which 1 patient underwent surgery (7.7%), stroke with hemorrhagic transformation in 3 patients (23.1%). For 11 patients (84.6%) the stroke was primary, and for 2 patients (15.4%) it was repeated. The risk factors were hypertension - 12 patients (92.3%), in 8 patients (61.5%) obesity, diabetes mellitus -5 patients (38.5%), atrial fibrillation in 5 patients (38.5%), 1 patient (7.7%) with thrombosis in other areas. The morpho pathological diagnosis established that pulmonary embolism was the cause of death in all cases, but only 2 (15.4%) patients presented specific symptoms.

Conclusion. Stroke patients are at increased risk of pulmonary embolism due to bed rest, limb paralysis and predisposing risk factors, but only a small number of patients are diagnosed in a timely manner, therefore it is important for the clinician to be aware of the severity of the problem and establishing strict prophylaxis and treatment protocols.

Key words: Stroke, pulmonary thromboembolism, risk factors, complication, death, morpho pathological analysis.

Rezюме: Тромбоэмболия легких у больных с инсультом: результаты клиничко-анатомического анализа.

Легочная эмболия является основной причиной смертности у пациентов с инсультом и до 50% преждевременных смертей у госпитализированных пациентов. Неспецифическая клиническая картина является причиной диагностических ошибок и резко ограничивает своевременное начало лечения.

Целью исследования был анализ пропущенных случаев тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с инсультом, пролеченных в стационаре, путем анализа результатов морфо патологических исследований.

Материалы и методы: Ретроспективное исследование. Изучена тромбоэмболия легочной артерии как основная причина смерти больных с инсультом, госпитализированных в НИИ неврологии и нейрохирургии им. Диомида Германа в течение 2017–2020 гг. В исследование включено 13 больных с морфо патологически подтвержденным диагнозом.

Результаты. В исследование вошли 5 мужчин (38,5%) и 8 женщин (61,5%), средний возраст $65 \pm 5,2$ года. У всех больных диагноз инсульта был подтвержден по данным КТ: ишемический инсульт установлен у 6 больных (46,8%), геморрагический инсульт у 4 больных (30,1%), из них оперирован 1 больной (7,7%), инсульт с геморрагической трансформацией у 3 больных (23,1%). У 11 больных (84,6%) инсульт был первичным, а у 2 больных (15,4%) - повторным. Факторами риска были артериальная гипертензия - у 12 больных (92,3%), у 8 больных (61,5%), ожирение, сахарный диабет - у 5 больных (38,5%), мерцательная аритмия у 5 больных (38,5%), у 1 больного (7,7%) с тромбозом в других областях. Морфо патологический диагноз установил, что причиной смерти во всех случаях явилась тромбоэмболия легочной артерии, но только у 2 (15,4%) больных имелись специфические симптомы.

Вывод: Пациенты, перенесшие инсульт, подвержены повышенному риску легочной эмболии из-за постельного режима, паралича конечностей и предрасполагающих факторов риска, но своевременно диагностируется лишь небольшое количество пациентов, поэтому клиницисту важно знать о тяжести течения проблемы и установление строгих протоколов профилактики и лечения.

Ключевые слова: инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, факторы риска, осложнение, смерть, морфо патологический анализ.

Introducere.

Embolia pulmonară este o afecțiune medicală gravă, larg răspândită, care pune viața în pericol, reprezentând a doua cauză de moarte subită, cu o rată anuală de incidență de 0,50 - 0,69 la 1000 de persoane în populația generală [1]. De fapt, majoritatea pacienților afectați de embolie pulmonară mor în primele ore de la eveniment, letalitatea la 3 luni variază între 8.6 - 17%, iar pe termen mai lung poate fi de până la 24%. Dacă nu sunt tratați, aproximativ o treime dintre pacienții care supraviețuiesc unei embolii pulmonare inițiale, mor în urma unui episod embolic ulterior.

Factorii de risc ai emboliei pulmonare în populația generală sunt bine cunoscuți, inclusiv vârsta, obezitatea, imobilitatea, fumatul, preparatele hormonale, sarcina, afecțiuni medicale anterioare (în special embolia pulmonară sau tromboembolia venoasă profundă, cancer, bronhopneumopatie pulmonară obstructivă cronică, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă), accident vascular cerebral cu pareza membrilor, trombofilie și intervenții chirurgicale recente. În cazul pacienților cu accident vascular cerebral complicat cu embolie pulmonară cauza frecvent incriminată este tromboembolia venoasă profundă care se dezvoltă într-o extremitate inferioară paralizată cât și deshidratarea severă prezentă la acești pacienți. Prevalența globală a trombozei venoase profunde evidentă clinic după un accident vascular cerebral acut este de aproximativ 2-20% și se dezvoltă în principal între două și șapte zile după eveniment [2]. S-a demonstrat că o tromboprofilaxie eficientă și un diagnostic și tratament

precoce al trombozei venoase reduc eficient morbiditatea și mortalitatea prin embolie pulmonară.

Cei mai frecvenți factori predispozanți ai unei tromboembolii venoase profunde la un pacient post AVC sunt: sex feminin, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, cancer, accident vascular cerebral hemoragic, un scor NIHSS al membrului inferior ≥ 2 . Tromboembolia venoasă profundă este direct proporțională cu greutatea corporală care creează dificultăți în fluxul sanguin eficient. În plus, țesutul adipos are un rol proinflamator, protrombotic și scăzut fibrinolitic.

Pot fi prezente o varietate de simptome clinice, variind de la dispnee progresivă până la colaps hemodinamic catastrofal (deseori observat la pacienții cu statut cardiopulmonar precar anterior). După cum sa raportat în studiul PIOPED, pacienții cu embolie pulmonară acută prezintă adesea dispnee sau durere toracică, însă mai frecvent simptome atipice: convulsii, sincopă, durere abdominală, febră, tuse productivă, respirație șuierătoare, scăderea nivelului de conștiință, fibrilație atrială primară depistată, și delir (la pacienții vârstnici) [1]. Dacă apare infarctul pulmonar, pacienții pot prezenta și dureri toracice pleuritice cu hemoptizii. Embolia pulmonară masivă trebuie luată în considerare la pacienții care au un debut brusc de sincopă, hipotensiune arterială, hipoxemie extremă, disociere electromecanică sau stop cardiac. La pacienții cu embolie pulmonară recunoscută, principalele semne fizice sunt [1]: tahipnee (frecvență respiratorie $> 16/\text{min}$), raluri pulmonare, accentuarea zgomotului

2 cardiac, zgomotul 3 și 4 de galop, suflu cardiac, tahicardie (frecvență cardiacă > 100/min), febră (temperatura > 37.8°C), transpirație abundentă, semne și simptome clinice care sugerează tromboflebită, edem la nivelul extremităților inferioare, cianoză. Printre biomarkerii care oferă informații clinice utile sunt: nivelurile crescute ale troponinei cardiace, peptida natriuretică plasmatică de tip B crescută și D-dimerii [5]. Dintre testele instrumentale care ajută la diagnostic, angiografia prin computer tomografie are cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru detectarea emboliilor în arterele pulmonare principale, lobare sau segmentare. Ecocardiograma este fundamentală atât pentru studierea măsurilor hemodinamice ale ventricolului drept, cât și pentru ghidarea tratamentului emboliei pulmonare [5].

Embolia pulmonară este o complicație potențial prevenibilă după accident vascular cerebral [6,7]. Importanța tromboprofilaxiei este relevantă și este considerată una dintre măsurile obligatorii în secțiile specializate. Managementul acestor pacienți trebuie făcut după o evaluare clinică amănunțită, luând în considerare riscurile, beneficiile și disponibilitatea locală pentru fiecare opțiune terapeutică.

Scopul cercetării: analiza cazurilor ratate de embolie pulmonară la pacienții tratați cu accident vascular cerebral în cadrul coortei instituționale prin analiza rezultatelor examinărilor morfopatologice.

Material și metode.

A fost efectuată analiza retrospectivă a fișelor electronice și rezultatelor analizei morfopatologice la pacienții tratați și decedați cu accident vascular cerebral în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în perioada 2017 - 2020. Au fost identificate fișele a 42 de pacienți la care a fost suspectată

TEAP, însă în studiu au fost incluși doar 13 pacienți la care diagnosticul a fost confirmat morfopatologic. Au fost studiate vârsta și sexul pacienților, factori de risc, tipul de accident vascular cerebral, comorbidități, metodele de profilaxie și tratament aplicate.

Rezultate.

Studiul a fost efectuat pe 13 pacienți, 5 bărbați (38.5 %) și 8 femei (61.5%) cu vârsta medie 65±5.2 ani [min= 47 ani, max=83 ani]. A predominat sexul feminin care conform datelor literaturii prezintă un factor de risc crescut în dezvoltarea tromboemboliei. Pacienții (100%) au ajuns la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie prin intermediul serviciului AMU Chișinău și Raională. Toți pacienții au fost internați cu diagnosticul de accident vascular cerebral confirmat imagistic prin CT cerebral. Diagnosticul de accident vascular cerebral ischemic a fost stabilit la 6 pacienți (46.8%), accident vascular cerebral hemoragic la 4 pacienți (30.1%), dintre care 1 pacient a fost operat (7.69%), AVC ischemic cu transformare hemoragică la 3 pacienți (23.1%). Pentru 11 pacienți (84.61%) AVC a fost primar, iar 2 pacienți (15.4%) au fost diagnosticați cu sechele post AVC. Nici un pacient internat nu a primit tratament prin tromboliză venoasă motivat prin: depășirea ferestrei terapeutice (79.9%) și 20.1% prezența contraindicațiilor. La toți pacienții au fost identificați factori de risc majori pentru dezvoltarea unui eveniment vascular cerebral.

Pe parcursul spitalizării în urma investigațiilor de laborator a fost depistată dislipidemia în 100 % cazuri. La toți pacienții a fost efectuată examinarea prin USG Doppler a vaselor magistrale: ateroscleroza nestenozantă a vaselor magistrale (12.4%), ateroscleroza vaselor magistrale (76.9%), ocluzia totală a arterei carotide la 1 pacient (7.7%), 1 pacient (7.7%)

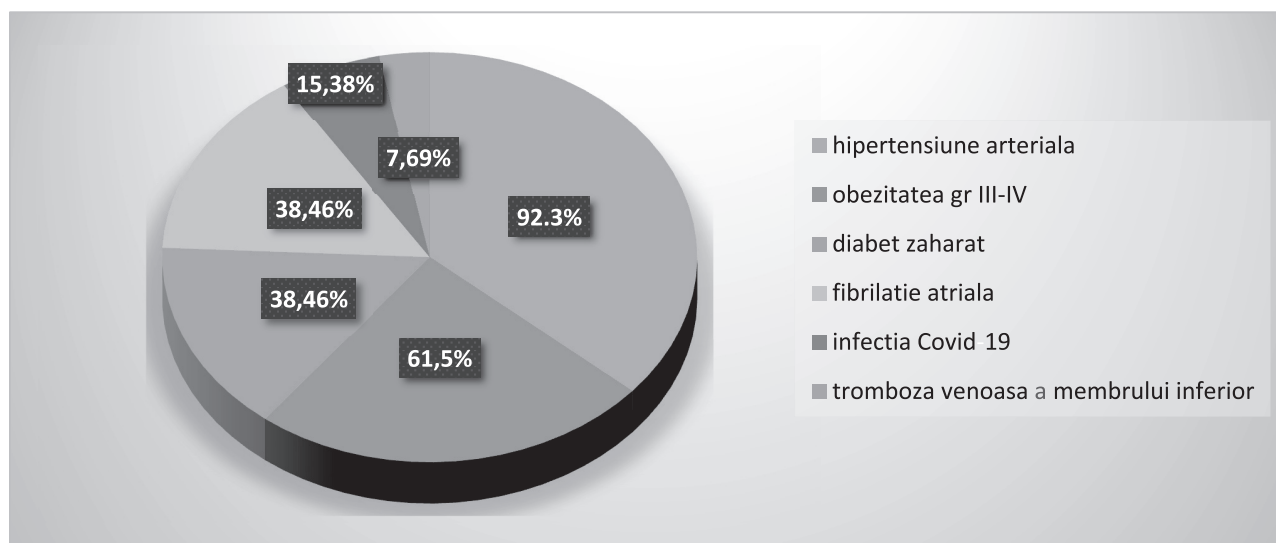


Diagrama 1. Factori de risc.

a prezentat tromboza vaselor membrului inferior drept, tromboza arterei renale bilateral. Din păcate nu au fost raportate date despre dezvoltarea unei tromboembolii venoase în timpul spitalizării pacienților investigați. La internare toți pacienții prezentau grad moderat până la sever de dizabilitate în două membre, respectiv cu imobilizare și zilnic s-au ocupat cu specialității kinetoterapeuți.

Din fișele studiate tratamentul antihipertensiv în antecedente a fost specificat la 3 pacienți (23.1%) și tratamentul anticoagulant la doar 1 pacient (7.7%). În timpul aflării în staționar, doze profilactice de preparate anticoagulante au primit toți pacienții, doze terapeutice 3 pacienți (23.1%). Pacienții s-au tratat atât în secția de profil cât și în terapie intensivă. Durata aflării în staționar a variat de la 4 până la 17 zile. Conform datelor examenului morfopatologic complicația majoră în toate cazurile (100%) a fost tromboembolia arterei pulmonare ce a servit drept cauză nemijlocită a decesului pacienților. Nici un pacient nu a supraviețuit primului episod de embolie pulmonară. Doar 2 (15.4%) pacienți au prezentat un tablou clinic sugestiv pentru dezvoltarea tromboemboliei pulmonare: dispnee, tuse seacă, tahicardie, hipotensiune arterială, cianoza tegumentelor iar 11 pacienți (84.7%) au prezentat semne clinice nespecifice. La nici un pacient din studiul dat embolia pulmonară nu a fost diagnosticată ante mortem prin metode instrumentale sau de laborator.

Discuții.

Studiul dat coroborează cu datele din literatura de specialitate care menționează că frecvent, diagnosticul de embolie pulmonară este omis din cauza semnelor și simptomelor nespecifice, în special la vârstnici. O serie de factori fac diagnosticul și mai dificil la pacienții cu AVC: probleme de comunicare a simptomelor din cauza disfaziei, deficiențelor cognitive sau tulburărilor de conștiență. În plus, pneumonia, boala cu care embolia pulmonară este cel mai adesea confundată, este, de asemenea, o complicație frecventă după accidentul vascular cerebral. Într-un studiu de screening s-a demonstrat că la pacienții cu accident vascular cerebral cu hemiplegie acută incidența tromboemboliei venoase este de aproximativ 50 % în decurs de 2 săptămâni de la eveniment în absența profilaxiei cu anticoagulante, majoritatea sunt asimptomatice și afectează porțiunea distală a membrului paralizat, spre deosebire de tromboembolia venoasă proximală care poate fi prezentă în o treime din cazuri și constituie un potențial letal mai ridicat [10]. Emboliile pulmonare care apar din tromboembolia venoasă distală sunt mici și asimptomatice și, prin urmare, mai puțin probabil să pună viața în pericol decât cele asociate cu tromboembolia venoasă proximală care constituie un grad crescut de letalitate. Riscul de tromboembolie venoasă se core-

lează cu gradul de paralizie și este mai mare la pacienții în vârstă precum și la cei care au fibrilație atrială [2]. Tromboembolia venoasă este prezentă și la o proporție semnificativă de pacienți în faza de reabilitare post AVC, riscul fiind mai mare la cei cu grad sever de imobilizare. Într-un studiu pe 150 de pacienți internați într-o unitate de reabilitare la 9 săptămâni după AVC, la 33% venografia bilaterală a evidențiat tromboembolia venoasă [11]. Emboliile pulmonare reprezintă 13% până la 25% din decesele timpurii după accident vascular cerebral. Deși pot apărea încă din ziua 3, embolii fatale sunt neobișnuite în prima săptămână și sunt cele mai frecvente între a doua și a patra săptămână, când sunt cea mai frecventă cauză de deces. Embolia pulmonară la pacienții cu accident vascular cerebral poate avea o mortalitate mai mare decât cea din alte situații clinice. Într-o serie de pacienți cu accident vascular cerebral, jumătate din emboliile pulmonare clinice s-au prezentat ca moarte subită [12].

Tratamentul tromboemboliei venoase simptomatice este foarte eficient în reducerea morbidității și mortalității prin TEAP. Într-o meta - analiză a 25 de studii, embolia pulmonară fatală recurentă în timpul unei perioade de 3 luni de anticoagulare completă a apărut la doar 1,5% și, respectiv, 0,4% dintre pacienții care prezentau tromboembolie venoasă și respectiv embolie pulmonară. Profilaxia se efectuează în general pe toată perioada spitalizării și după dacă persistă gradul redus de mobilitate. Pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică sunt de obicei tratați fie cu terapie trombolitică, fie cu embolectomie pulmonară urmată de terapie anticoagulantă, în timp ce majoritatea pacienților stabili hemodinamic pot fi tratați numai cu anticoagulante. La pacienții care nu pot primi anticoagulante pentru profilaxia emboliei pulmonare, se recomandă utilizarea de antiagreganți și a dispozitivelor de compresie.

Efectuarea studiului dat a demonstrat încă o dată importanța profilaxiei și tratamentului tromboembolismului venos în prevenirea morbidității și mortalității, cu toate acestea rata deceselor prin embolie pulmonară la pacienții post-accident vascular cerebral este crescută acest lucru se datorează faptului că clinicianul reacționează atunci când embolia pulmonară devine simptomatică, iar această abordare este greșită, deoarece moartea subită din cauza emboliei pulmonare este adesea neanunțată și emboliile pulmonare simptomatice nefatale sunt adesea nerecunoscute sau diagnosticate greșit.

Studiul dat are limitări deoarece a fost utilizată metodologia retrospectivă, au fost analizate doar cazurile care nu au fost identificate clinic și depistate post mortem prin examen morfopatologic, deci posibil cu prezentare atipică, evoluție fulminantă, complexitate crescută.

Concluzie.

Embolia pulmonară este o complicație frecventă a accidentului vascular cerebral, cu o rată de mortalitate **înalță**. Este adesea diagnosticată greșit, din cauza simptomelor nespecifice, ceea ce duce la întârzieri importante în inițierea tratamentului specific. Pacienții cu accident vascular cerebral prezintă un risc crescut de dezvoltare a unei embolii pulmonare din cauza imobilizării îndelungate, paraliziei membrelor și prezenta comorbidităților. Tromboprofilaxie eficientă reprezintă momentul cheie în prevenirea și scăderea riscului de recidivă a emboliei pulmonare. Sunt necesare a fi implementate protocoale specifice pentru prevenirea și depistarea precoce a aceste complicații fatale.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.

Bibliografie.

1. Quелlette DR, Kamangar N, Harrington A. Pulmonary Embolism. Medscape. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/300901-overview> (last accessed December 2015)
2. Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, et al. Risk assessment of deep-vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 403-10; <http://dx.doi.org/10.1111/cns.12227>
3. Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al.; Investigators of Registry of Canadian Stroke Network (RCSN) and University of Toronto Stroke Program for Stroke Outcomes Research Canada (SORCan [www.sorcan.ca]) Working Group. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000372
4. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007; 120: 871-9; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.03.024>
5. Pelliccia F, Schiariti M, Terzano C, et al. Treatment of acute pulmonary embolism: update on newer pharmacologic and interventional strategies. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 410341; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/410341>
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>
7. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42-7; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620880>
8. Gensini GF, Zaninelli A, Ricci S, et al. SPREAD, Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion, VII Edizione, Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e sintesi. 14 marzo 2012. Available at <http://www.siapav.it/pdf/SPREAD%202012.pdf> (last accessed December 2015)
9. Regione Toscana. Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati. SNLG Regioni, 2015. Available at http://www.snlgr-iss.it/cms/files/LG_Toscana_TEV.pdf (last accessed December 2015)
10. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al.; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S-226S
12. National Institute for Health and Care Excellence. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68> (last accessed December 2015)
13. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 516-24; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61050-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61050-8)
14. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311: 717-28; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.65>; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6123>
15. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Consiliul pentru boala vasculară periferică; Consiliul pentru Cardiologie Clinică . Ghid pentru gestionarea timpurie a pacienților cu AVC ischemic acut: un ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association. Accident vascular cerebral. 2013; 44:870-947
16. Lindsay MP, Gubitz G, Bayfey M, Philips S. Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care. Disponibil la: <http://www.strokebestpractices.ca>. Accesat 27 mai 2013
17. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 suppl):e601S-e636S. doi:10.1378/chest.11-2302

C.Z.U.: 312.2: 578.834.1 COV-19+616.98 (478)
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.14>

ANALIZA DECESELOR ÎN CONHORTA PACIENŢILOR CE AU SUPORTAT COVID ŞI MANIFESTĂRI NEUROLOGICE: REZULTATELE STUDIULUI ENERGY ÎN REPUBLICA MOLODVA

Oxana GROSU¹ dr. şt. med., cercet. şt.

²Galina ZOLOTCO, medic rezident, cercet. şt. stagiar

¹Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chişinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Catedra Neurologie nr. 1, Chişinău, Republica Moldova

E-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Introducere: Mai multe studii au evaluat factorii de risc asociaţi cu mortalitatea legată de COVID-19. Factorii de risc importanţi asociaţi cu o rată crescută a mortalităţii includ vârsta înaintată, sexul masculin, fumatul curent, comorbidităţile iniţiale (în special boli renale cronice, respiratorii şi cardio-cerebrovasculare), simptome de dispnee, complicaţii în timpul spitalizării, terapia cu corticosteroizi şi o afecţiune severă.

Scopul cercetării a fost caracterizarea şi analiza cohorţii de pacienţi decedaţi cu manifestări neurologice şi COVID 19.

Materiale şi metode: A fost efectuată analiza cohorţii de pacienţi din Republica Moldova incluşi în Registru internaţional ENERGY. Cohorta Republicii Moldova la momentul publicării includea 200 pacienţi, care au fost evaluaţi telefonic la fiecare 6 luni. Au fost identificaţi 58 pacienţi care au decedat şi au fost incluşi în studiu. Decesele au survenit atât la etapa iniţială cât şi la cea de monitorizare. Datele statistice au fost extrase şi analizate cu ajutorul SPSS.

Rezultate şi discuţii: Vârsta medie a pacienţilor incluşi în lotul de studiu a fost 70.6 ± 12.1 ani. A fost 37 femei (63.8%) şi 21 bărbaţi (36.2%). Subiecţii decedaţi au prezentat comorbidităţi în 91.4% (53p) cazuri fiind după cum urmează: HTA (89.7%), boala coronariană – 29.3% cazuri, DZ tip II – 27.6%, patologii renale (17.2%), hepatice (6.9%), anemia (6.9%), boli pulmonare (3.4%), prezenţa cancerului – 12.1% şi imunosupresie (1.7%). Patologiile neurologice preexistente au fost prezente la 44.8% (26 p) din pacienţii examinaţi, cele mai importante fiind: AVC (27.6%), demenţa (5.2%) şi neuropatie (1.7%). Au fost admişi în secţie Terapie Intensivă – 79.3% pacienţi. Analiza de corelaţie a demonstrat corelaţie pozitivă dintre decesul pacientului şi prezenţa diabetului zaharat ($r=0.163$, $p=0.034$), prezenţa oricăror complicaţii ($r=0.163$, $p=0.034$), pneumonie ($r=0.201$, $p=0.07$) şi necesitatea suportului ventilator ($r=0.206$, $p=0.007$).

Concluzii: Cohorta pacienţilor decedaţi cu COVID 19 şi manifestări neurologice din Republica Moldova are o rată de mortalitate de foarte înaltă (34.3%). Au decedat în special pacienţii cu comorbidităţi, patologii neurologice preexistente, care au prezentat complicaţii pulmonare ce au necesitat suport ventilator şi tratament în terapie intensivă.

Cuvinte cheie: COVID 19, mortalitate, ENERGY, manifestări neurologice.

Summary: Analysis of deaths in the cohort of patients who suffered COVID and neurological manifestations: the results of the energy study in the Republic of Moldova.

Several studies have evaluated risk factors associated with mortality related to COVID-19. Important risk factors associated with an increased mortality rate include older age, male sex, current smoking, baseline comorbidities (especially chronic renal, respiratory, and cardio-cerebrovascular disease), dyspnea symptoms, complications during hospitalization, corticosteroid therapy, and a severe condition.

The aim of the research was to characterize and analyze the cohort of patients who died with neurological manifestations and COVID 19.

Materials and methods: The analysis of the cohort of patients from the Republic of Moldova included in the ENERGY Registry was performed. The Republic of Moldova cohort at the time of publication included 200 patients, who were assessed by telephone every 6 months. 58 patients who died were identified and included in the study. Deaths occurred in both the initial and follow-up phases. Statistical data were extracted and analyzed using SPSS.

Results and discussion: The mean age of the patients included in the study group was 70.6 ± 12.1 years. There were 37 women (63.8%) and 21 men (36.2%). The deceased subjects presented comorbidities in 91.4% (53p) cases, being as follows: hypertension (89.7%), coronary heart disease – 29.3% cases, DM type II – 27.6%, renal pathologies (17.2%), liver (6.9%), anemia (6.9%), lung disease (3.4%), presence of cancer – 12.1% and immunosuppression (1.7%). Pre-existing neurological pathologies were present in 44.8% (26 p) of the examined patients, the most important being: stroke (27.6%), dementia (5.2%) and neuropathy (1.7%). 79.3% of patients were admitted to the Intensive Care Unit. Correlation analysis demonstrated a positive correlation between patient death and the presence of diabetes ($r=0.163$, $p=0.034$), the presence of any complications ($r=0.163$, $p=0.034$), pneumonia ($r=0.201$, $p=0.07$) and the need for ventilation support ($r=0.206$, $p=0.007$).

Conclusions: The cohort of patients who died with COVID 19 and neurological manifestations from the Republic of Moldova has a remarkably high mortality rate (34.3%): patients with comorbidities, pre-existing neurological pathologies, who presented pulmonary complications that required ventilatory support and treatment in intensive care.

Keywords: COVID 19, mortality, ENERGY, neurological manifestations

Резюме: Анализ смертей в когорте больных, перенесших COVID и неврологическими проявлениями: результаты исследования ENERGY в Республике Молдова.

Введение: В нескольких исследованиях оценивались факторы риска, связанные со смертностью от COVID-19. Важные факторы риска, связанные с повышенным уровнем смертности, включают пожилой возраст, мужской пол, курение в настоящее время, исходные сопутствующие заболевания (особенно хронические почечные, респираторные и сердечно-сосудистые заболевания), симптомы одышки, осложнения во время госпитализации, терапию кортикостероидами и тяжелое состояние.

Цель исследования — охарактеризовать и проанализировать когорту пациентов, умерших с неврологическими проявлениями и COVID-19.

Материалы и методы. Проведен анализ когорты пациентов из Республики Молдова, включенных в Международный регистр ENERGY. Когорта Республики Молдова на момент публикации включала 200 пациентов, которые оценивались по телефону каждые 6 месяцев. Выявлено и включено в исследование 58 умерших пациентов. Смертельные случаи произошли как в начальной, так и в последующей фазах. Статистические данные были извлечены и проанализированы с использованием SPSS.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов, включенных в группу исследования, составил 70.6 ± 12.1 года. Женщин было 37 (63.8%), мужчин 21 (36.2%). Сопутствующая патология была в 91.4% (53п) случаев, из них: АГ (89.7%), ишемическая болезнь сердца – 29.3% случаев, Диабет II типа – 27,6%, патология почек (17.2%), печени (6,9%), анемия (6.9%), заболевания легких (3.4%), наличие рака – 12.1% и иммуносупрессия (1.7%). Ранее существовавшая неврологическая патология присутствовала у 44.8% (26п) обследованных больных, наиболее значимыми из которых были: инсульт (27.6%), деменция (5.2%) и невралгия (1.7%), 79.3% пациентов были госпитализированы в отделение реанимации. Корреляционный анализ показал положительную связь между смертностью больных и наличием сахарного диабета ($r=0,163$, $p=0,034$), наличием каких-либо осложнений ($r=0,163$, $p=0,034$), пневмонией ($r=0,201$, $p=0,07$) и потребностью в поддержке вентилятора ($r=0,206$, $p=0,007$).

Выводы: когорта пациентов, умерших от COVID-19 и неврологических проявлений из Республики Молдова, имеет очень высокий уровень смертности (34,3%). В частности, умерли пациенты с сопутствующими заболеваниями, ранее существовавшей неврологической патологией, у которых развились легочные осложнения, потребовавшие искусственной вентиляции легких и лечения в условиях интенсивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, смертность, ENERGY, неврологические проявления.

Introducere.

Pandemia COVID-19 continuă să afecteze milioane de oameni la nivel global, cu o povară tot mai mare de morbiditate și mortalitate [1]. În decembrie 2019, primul caz de infecție cu COVID-19 a fost raportat în Wuhan, China. De atunci, boala s-a răspândit rapid în întreaga lume într-o perioadă scurtă de timp. Până la 27 septembrie 2022, un total de 620.846.103 milioane de cazuri au fost confirmate la nivel global, dintre care, 6.541.969 de pacienți au decedat din cauza acestei infecții virale în întreaga lume. Conform datelor, la nivel global, Republica Moldova ocupă locul 28 privind numărul deceselor cauzate de COVID-19. Până la sfârșitul lunii septembrie 2022 s-au confirmat în RM 586.966 de cazuri de COVID dintre care 11.821 decese [1,2].

Pentru a obține o imagine mai precisă a manifestărilor neurologice și a rezultatului infecției cu COVID-19, a fost creat un registru internațional (**ENERGY** - (The Ean Neuro- covid ReGistrY Consortium) de către Academia Europeană de Neurologie în colaborare cu societățile naționale de neurologie. În acest

registru sunt incluși adulții cu infecție COVID-19 suspectată sau confirmată și manifestări neurologice. Către luna septembrie 2022 registrul includea 3500 pacienți din 29 centre [3]

Republica Moldova a aderat la acest registru din decembrie 2020. Către luna septembrie 2022 cohorta Republicii Moldova includea 200 pacienți [4,5]. Obiectivul principal al acestui Registrul internațional este de a furniza date epidemiologice privind manifestările neurologice (simptome/semne și diagnostice) la pacienții cu infecție COVID-19 raportați de neurologi din serviciile de ambulatoriu, camerele de gardă și secțiile spitalelor [6].

Dovezile emergente au arătat că SARS-CoV-2 este un virus neurotrop, atât pentru oameni, cât și pentru animale. Coronavirusurile umane sunt capabile să infecteze culturi primare de celule neuronale umane, astrocite, microglia și oligodendrocitele [7]. Mecanismul manifestărilor neurologice ale COVID-19 se poate datora faptului că SARS-CoV-2 exercită un efect direct asupra receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) care sunt distribuiți în țe-

sutul cerebral. Neurotropismul este o caracteristică comună a coronavirusurilor și se poate datora unei acțiuni directe asupra țesutului nervos și/sau unei acțiuni indirecte prin activarea cascadei de citokine și a mecanismelor mediate imun. În plus, simptomele neurologice pot apărea ca o complicație secundară bolilor sistemice sau ca urmare a exacerbării afecțiunilor neurologice preexistente [8].

Pacienții afectați sever sunt mai susceptibili de a dezvolta simptome neurologice decât pacienții care au o boală ușoară sau moderată. În plus, rapoartele de autopsie au dezvăluit edem de țesut cerebral și degenerare neuronală parțială la pacienții decedați, iar pe 4 martie 2020, Spitalul Ditan din Beijing a raportat pentru prima dată un caz de encefalită virală cauzat de un nou coronavirus (CoV) care atacă sistemul nervos central (SNC). Cercetătorii au confirmat prezența SARS-CoV-2 în lichidul cefalorahidian prin secvențierea genomului. Acesta a ilustrat că COVID-19 are potențialul de a provoca leziuni ale sistemului nervos [9].

Primul pas în leziunile cerebrale cauzate de SARS-COV-2 este declanșarea răspunsului inflamator al citokinelor (de exemplu, IL-6, IL-12 și TNF- α) după legarea virusului de ACE2 și proliferarea acestuia în SNC după infectarea care ar putea fi prin calea olfactivă, trans-sinaptică, leucocitară sau hematogenă. SARS-CoV-2 afectează sistemul nervos prin efecte neuropatologice directe și indirecte: lezarea directă a SNC, SNP și țesutului muscular, efecte vasculare indirecte, efecte autoimune para-infecțioase (furtună de citokine) și efecte autoimune post-infecțioase [10]. Mulți factori pot determina severitatea COVID-19, inclusiv încărcătura virală, factori genetici, prezența comorbidităților, vârsta, sexul, utilizarea agenților imunosupresori și imunitatea. S-a considerat că prezența comorbidității și severitatea infecției cu SARS-CoV-2 declanșează rezultate letale la pacienții cu COVID-19 [11].

Mai multe studii au evaluat factorii de risc asociați cu mortalitatea legată de COVID-19. Factorii de risc importanți asociați cu o rată crescută a mortalității includ vârsta înaintată, sexul masculin, fumatul curent, comorbiditățile inițiale (în special boli renale cronice, respiratorii și cardio-cerebrovasculare), simptome de dispnee, complicații în timpul spitalizării, terapia cu corticosteroizi și o afecțiune severă [12]. Unii autori au menționat că persoanele cu imunitate scăzută prezintă un risc mai mare de detresă respiratorie severă și insuficiență multiplă de organe din cauza COVID-19. O rată mai mare a mortalității a fost observată la pacienții cu hipertensiune arterială [13].

Imunitatea și comorbiditatea sunt factori predispozanți care afectează complicațiile COVID-19 la vârstnici. Unele studii au sugerat că expresia ACE2

este mai mare în plămâni bătrânilor decât în plămâni persoanelor de alte vârste. În plus, rata mortalității este mai mare la grupul de vârstnici. S-a dezvăluit că încărcătura virală este foarte asociată cu vârsta înaintată din cauza imunității slabe, precum și a abundenței relative a expresiei receptorului ACE2 în populația mai în vârstă decât persoanele mai tinere. Pacienții mai în vârstă reprezintă, de asemenea, cantități mai mici de mRNA-uri umane care vizează SARS-CoV-2, permițând astfel virusului să pătrundă și să se replice mai ușor. S-a constatat că pacienții mai în vârstă sunt mai vulnerabili în dezvoltarea manifestărilor neurologice și în agravarea afecțiunilor neurologice preexistente în urma infecției cu SARS-CoV-2 [14].

Un studiu recent a arătat că bărbații au un risc mai mare de sindrom de detresă respiratorie acută severă decât femeile, ratele mortalității variind de la 59% la 75%. Acest lucru poate fi atribuit exprimării mai mari a ACE II la bărbați, care este principalul receptor pentru legarea SARS-CoV-2 de celulele gazdă [10]. Rata mortalității cu COVID-19 este mai mare la pacienții obezi din cauza insuficienței respiratorii și a insuficienței cardiace [15].

Dintre studiile efectuate manifestări neurologice au fost identificate în aproximativ 42% la debutul COVID-19, în 63% la spitalizare și în 82% în orice moment în cursul bolii [16]. Cefaleea și amețelile sunt cele mai frecvente manifestări ale SNC la pacienții cu COVID-19, urmate de encefalopatie [6,17].

Dintre toate manifestările SNC, encefalopatia a fost menționată drept cauza majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții adulți și vârstnici cu COVID-19, independent de severitatea complicațiilor respiratorii. Encefalopatia este frecventă la pacienții în stare critică cu COVID-19. Într-un studiu de cohortă pe 2088 de pacienți cu COVID-19 internați într-o unitate de terapie intensivă, delirul a fost frecvent, apărând în 55%. S-a raportat că aproape 20% dintre pacienții infectați cu COVID-19 necesită internare în secțiile de Terapie Intensivă din cauza complicațiilor lor neurologice. Mai mult, acești pacienți reprezintă un risc mai mare de mortalitate [18]. Complicațiile neurologice implică tulburări de conștiență, accident vascular cerebral, anosmie, ataxie și convulsii, encefalopatie acută necrotizantă, meningoencefalită și sindromul Guillain-Barre (GBS), sindromul Miller Fisher și hipogeuze care apar ca urmare a pătrunderii SARS-CoV-2 în neuronii periferici. Incidența accidentului vascular cerebral ischemic acut în rândul pacienților cu COVID-19 este estimată la 2,3%, cu o prevalență comună pentru boala cerebrovasculară acută de 2,6% [19–22].

Unele studii au confirmat că recuperarea după infecția acută cu SARS-CoV-2 nu elimină complet

virusul și s-a constatat că are un risc potențial mai mare pentru deficiențe neuropsihiatrice și neurologice reziduale pe termen lung, inclusiv depresie, tulburare obsesiv-compulsivă, psihoză, boala Parkinson și boala Alzheimer [23].

În ciuda eforturilor științifice și medicale remarcabile de a lupta împotriva pandemiei și după multiple publicații, COVID-19 este încă o provocare pentru multe sisteme de sănătate din întreaga lume [16].

Scopul cercetării a fost caracterizarea și analiza cohortei de pacienți decedați din Republica Moldova, incluși în studiu ENERGY, care au suportat COVID-19 și manifestările neurologice.

Materiale și metode.

A fost efectuată analiza cohortei de pacienți din Republica Moldova incluși în Registrul internațional ENERGY, care au suportat infecția COVID 19 și au prezentat manifestări neurologice. Registrul analizează următoarele variabile: date demografice, prezența comorbidităților/factorii de risc, complicațiile generale ale COVID 19 raportate pe parcursul spitalizării, manifestări neurologice, testele diagnostice (LCR, CT/RMN) și evoluția maladiei. Cohorta Republicii Moldova la momentul publicării includea 200 pacienți, care au fost evaluați telefonic la fiecare 6 luni. Au fost identificați 58 pacienți care au decedat și au fost incluși în studiu. Decesele au survenit atât la etapa inițială cât și la cea de monitorizare. Datele statistice au fost extrase și analizate cu ajutorul SPSS.

Rezultate și discuții.

Vârsta medie a pacienților incluși în lotul de studiu a fost 70.6 ± 12.1 ani. A fost analizate 58 de de-

cese, 37 femei (63,8%) și 21 bărbați (36,2%). În majoritatea cazurilor sursa de infectare cu COVID 19 a fost necunoscută (84,5%), pacienții au fost examinați în spital - 98,3% cazuri. Subiecții decedați au prezentat comorbidități în 91,4% (53p) cazuri fiind după cum urmează: cea mai frecventă - HTA (89,7%), boala coronariană - 29,3% cazuri, DZ tip II - 27,6% din subiecți, patologii renale (17,2%), a ficatului (6,9%), anemia (6,9), boli pulmonare (3,4%), prezența cancerului - 12,1% pacienți și cu imunosupresie (1,7%).

Patologiile neurologice preexistente au fost prezente la 44.8% (26) din pacienții examinați, cele mai importante fiind: AVC (27,6%), demența (5,2%) și neuropatie (1,7%). Au fost admiși în secție Terapie Intensiva - 79,3% pacienți.

În tabelul 1 sunt prezentate manifestările neurologice la subiecții decedați care au suportat COVID 19 din cohorta Republicii Moldova din Registrul ENERGY.

Tabelul 1.

Manifestările neurologice a pacienților decedați cu COVID 19.

Accident vascular cerebral	62,1 %
Tulburări cognitive	44,8 %
Cefalee	41,4 %
Vertigo	24,1 %
Mialgie	6,9 %
Hipersomnolența	12,1 %
Coma	3,4 %
Disexecutiv sindrom	34,5 %
Tulburări de somn	1,7 %

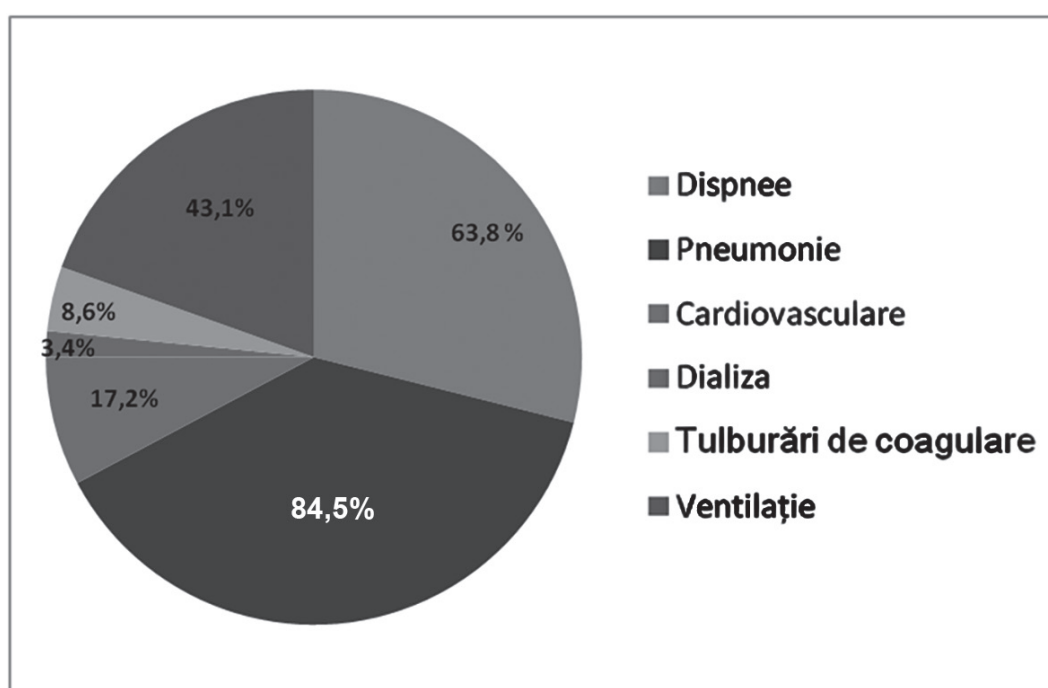


Figura 1. Complicațiile prezente la subiecții incluși în studiu.

Majoritatea pacienților (96,6%) au fost investigați imagistic, cu examinarea LCR în 10,3% cazuri. Complicațiile au fost prezente la 87,9% cazuri, cu predominarea pneumoniei (84,%).

Analiza de corelație a demonstrat corelație pozitivă dintre decesul pacientului și prezența diabetului zaharat ($r=0.163$, $p=0.034$), prezența oricăror complicații ($r=0.163$, $p=0.034$), pneumonie ($r=0.201$, $p=0.07$) și necesitatea suportului ventilator ($r=0.206$, $p=0.007$).

Discuții.

Rezultatele cercetării arată că majoritatea a subiecților decedați care au suportat COVID 19 și manifestări neurologice au fost de vârstă înaintată, cu predominarea femeilor (63,8%), au avut multiple patologii concomitente (91.4%) ce le-au agravat starea de sănătate, printre care bolile cardiovasculare, diabetul zaharat precum și HTA au fost cele mai întâlnite comorbidități cu efect negativ asupra bolii. Jumătate din ei (44.8%) au avut patologii neurologice preexistente, au necesitat admitere la terapie intensivă (79.3%) și au necesitat ventilație artificială (43.1%). Cea mai frecventă complicație care a fost posibil de raportat a fost pneumonia (87.9%). Dintre manifestările neurologice prezentate au fost cel mai frecvent accidentul vascular cerebral (62.1%).

Într-un studiu observațional retrospectiv din Wuhan, China, cuprinzând 86 de pacienți, s-a raportat că bolile neuromusculare, și accidentul vascular cerebral sunt manifestări neurologice comune la pacienții critici cu comorbiditate cerebrovasculară preexistentă [8]. Incidența accidentului vascular cerebral a fost implicată la pacienții vârstnici care prezintă numeroase comorbidități vasculare. În alt studiu retrospectiv de 917 pacienți cu COVID-19 din 56 de spitale din China, comorbiditățile neurologice au fost considerate a fi factorul de risc potențial în dezvoltarea manifestărilor neurologice severe, inclusiv afectarea conștienței și complicațiile cerebrovasculare[9].

Comparând rezultatele statistice a cohortei noastre cu studiile respective, observăm că vârsta înaintată este corelată cu o rată crescută de mortalitate la pacienții cu COVID-19, iar mai mulți factori pot contribui la acest risc de mortalitate, inclusiv diabetul zaharat, complicațiile pulmonare ale infecției COVID 19.

Un studiu de cohortă retrospectiv, care a fost realizat în New York, SUA, a arătat un risc crescut de mortalitate din cauza COVID-19 la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: vârstă înaintată, sex masculin, tahipnee, hipoxie, insuficiență renală, nivel crescut al troponinei și de D- dimerilor. Într-o meta-analiză care cuprinde 1558 de pacienți cu COVID-19 din totalul de 6 studii, boala cerebrovasculară a fost documentată ca un potențial factor de

risc. Într-un alt raport, manifestarea neurologică a fost considerată un factor de risc major la pacienții spitalizați cu COVID-19 în Chicago, SUA[9].

Concluzii.

Cohorta pacienților decedați cu COVID 19 și manifestări neurologice din Republica Moldova are o rată de mortalitate de foarte înaltă (34.3%). Au decedat în special pacienții cu comorbidități, patologii neurologice preexistente, care au prezentat complicații pulmonare ce au necesitat suport ventilator și tratament în terapie intensivă.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.01.

DEMENTA

Bibliografie.

1. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations among Patients Hospitalized with COVID-19 - A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open. 2021;
2. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. Vol. 9, Frontiers in Public Health. 2021.
3. Beghi E, Helbok R, Crean M, Chou SHY, McNett M, Moro E, et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. Eur J Neurol. 2021;28(10).
4. Popa V, Grosu O, Lisnic V, Gavriluc M, Odainic O, Manvelov A, et al. Preliminary results of the ENERGY study (Ean NEuro-covid ReGistrY) in the Republic of Moldova. 2021;64(September):2021.
5. Grosu O, Popa V, Manvelov A, Cebotari E. Stroke as the main presentation in the moldovan cohort of patients with covid and neurological manifestation. Int J Stroke. 2021;16(2):849.
6. Beghi E, Helbok R, Ozturk S, Karadas O, Lisnic V, Grosu O, et al. Short- and long-term outcome and predictors in an international cohort of patients with neuro-COVID-19. Eur J Neurol. 2022;29(6).
7. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A, Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O, et al. Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2021;21(1).
8. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review. Crit Care. 2020;24(1).
9. Geng JS, Yu XL, Bao HN, Feng Z, Yuan XY, Zhang JY, et al. Chronic Diseases as a Predictor for Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review With Cumulative Meta-Analysis. Vol. 8, Frontiers in Medicine. 2021.
10. Nath A, Smith B. Neurological complications of COVID-19: from bridesmaid to bride TT - Complicações neurológicas do COVID-19: de dama de honra à noiva. Arq neuropsiquiatr. 2020;78(8).

11. Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection*. 2020.
12. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Predictors of Severity and Mortality Among Patients with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. 2020;
13. Al Saleh M, Alotaibi N, Schrapp K, Alsaber A, Pan J, Almutairi F, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19: The Kuwait Experience. *Med Princ Pract*. 2022;31(2).
14. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajjighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. Vol. 350, *Journal of Neuroimmunology*. 2021.
15. Leven Y, Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract*. 2021;3(1).
16. Helbok R, Chou SHY, Beghi E, Mainali S, Frontera J, Robertson C, et al. NeuroCOVID: it's time to join forces globally. Vol. 19, *The Lancet Neurology*. 2020.
17. Cebotari E, Grosu O, Odobescu S, Rotaru L, Corcea G, Moldovanu I. Medication overuse in patients with headache during the COVID-19 pandemic. 2021;64(September):80009.
18. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2).
19. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). Vol. 268, *Journal of Neurology*. 2021.
20. Grosu O, Zolotco G, Corcea G. Subarachnoid hemorrhage associated with COVID-19 infection. *Int J Stroke [Internet]*. 2021;16(2 SUPPL):162. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636514382&from=export%0Ahttp://dx.doi.org/10.1177/17474930211041949>
21. Cazacu C, Caliga I, Moldovanu I, Odobescu S, Rotaru L, Corcea G, et al. Cerebral venous thrombosis after COVID-9 infection : case report. *Mold Med J*. 2021;64(September):2021.
22. Popa V, Grosu O, Manvelov A, Cebotari E. NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTIONS: RESULTS OF ENERGY STUDY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA. 2021;(1):207.
23. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. Vol. 58, *Molecular Neurobiology*. 2021.

C.Z.U.: 616.831.1-005.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.15>

CARACTERISTICA CLINICO - DEMOGRAFICĂ A COHORTEI INSTITUȚIONALE DE PACIENȚI CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC ÎN TERITORIUL POSTERIOR DE VASCULARIZARE

¹Oxana GROSU, dr. șt. med., cercet. șt.^{1,2}Gabriela NACU, medic rezident, cercet. șt. stagiar.¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Catedra Neurologie nr. 1, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Conform datelor literaturii prevalența accidentelor cerebrale în circulația posterioară reprezintă 20 - 30% din toate AVC-urile ischemice. Reprezintă un sindrom clinic asociat cu ischemie la nivelul teritoriului cerebral vascularizat de sistemul vertebrobazilar. Cele mai frecvente etiologii includ: ateroscleroza intrinsecă, cardioembolismul, dolicoectazia vertebro bazilară și disecția arterei cervicale spontană sau posttraumatică, sindromul de furt subclavicular, arterita cu celule gigante, boala Fabry.

Scopul cercetării - evaluarea și analiza particularităților clinico - demografice la pacienții cu accident vascular cerebral în circulația posterioară în cadrul unei cohorte instituționale.

Materiale și metode: A fost realizat un studiu retrospectiv de cohortă. Au fost analizate fișele medicale ale pacienților internați cu diagnosticul de accident vascular ischemic (coduri I64, I633) din cadrul registrului electronic instituțional de date al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din octombrie 2017 până în februarie 2022. Au fost selectați 367 pacienții care au prezentat accidente vasculare în teritoriul de vascularizare posterior.

Rezultate: Vârsta medie 66.8±10.6 ani, bărbați – 62%, femei – 38%, durata medie de spitalizare 10.3±5.0 zile pat. Din totalul pacienților incluși în studiu 71.4% au fost diagnosticați cu AVC primar și 28.6% - recurent. Factorii de risc identificați au fost: HTA – 96.4%, DZ - 35.4%, tulburări de ritm cardiac – 34.1%, boala ischemică coronariană – 27.8%, ateroscleroza vaselor magistrale - 59.9%, dislipidemie - 27.2%, obezitate - 18.5%, anamnestic evenimente cerebro-vasculare - 24.5%, fumat - 6.5%, anamnestic eredocolateral de patologii cerebrovasculare - 3.8%. Comorbidități au fost: infecție - 10.6%, cancer - 3.3%, reumatism - 1.6%. Sonodopplerografia vaselor extracraniene și intracraniene au depistat ateroscleroză stenoizantă a vaselor magistrale - 60.5%, ocluzie - 4.4%, hipoplazia a. vertebrale - 13.1%. Imagistica cerebrală: ischemie - 77.4%, leucoaraioză - 55%, plăci ateromatoase la nivelul sifoanelor carotidiene - 34.6%, atrofie cerebrală - 19.9%, focare vechi - 17.4% cazuri.

Concluzii: Acest studiu descrie spectrul factorilor de risc, caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic în circulația posterioară extrași din cohorta instituțională.

Cuvinte cheie: Accident vascular cerebral, circulația posterioară, factori de risc, cohortă instituțională.

Summary: Clinical - demographic characteristics of the institutional cohort of patients with ischemic stroke in the posterior territory.

According to literature data, the prevalence of stroke in the posterior circulation represents 20 - 30% of all ischemic strokes. It represents a clinical syndrome associated with ischemia in the cerebral territory vascularized by the vertebrobasilar system. The most common etiologies include intrinsic atherosclerosis, cardio embolism, vertebrobasilar dolichoectasia and spontaneous or posttraumatic cervical artery dissection, subclavian steal syndrome, giant cell arteritis, Fabry disease.

The purpose of the research - the evaluation and analysis of clinical-demographic characteristics in patients with stroke in the posterior circulation within an institutional cohort.

Materials and methods: A retrospective cohort study was performed. The medical records of patients hospitalized with the diagnosis of ischemic stroke (codes I64, I633) from the electronic institutional data register of the Institute of Neurology and Neurosurgery from October 2017 to February 2022 were analyzed and 367 patients were selected.

Results: Average age 66.8±10.6 years, men – 62%, women – 38%, average duration of hospitalization 10.3±5.0 bed days. Of all the patients included in the study, 71.4% were diagnosed with primary stroke and 28.6% - recurrent. The identified risk factors were arterial hypertension – 96.4%, DM – 35.4%, heart rhythm disorders – 34.1%, coronary ischemic disease – 27.8%, atherosclerosis of the major vessels – 59.9%, dyslipidemia – 27.2%, obesity – 18.5%, anamnestic cerebrovascular events - 24.5%, smoking - 6.5%. Comorbidities were infection - 10.6%, cancer - 3.3%, rheumatism - 1.6%. Doppler of the extracranial and intracranial vessels detected stenotic atherosclerosis of the main vessels - 60.5%, occlusion - 4.4%, hypoplasia of the vertebral artery - 13.1%. Brain imaging: ischemia - 77.4%, leucoaraiosis - 55%, atheromatous plaques at the level of carotid siphons - 34.6%, cerebral atrophy - 19.9%, old stroke - 17.4% cases.

Conclusions: This study describes the spectrum of risk factors, clinical and demographic characteristics of patients with ischemic stroke in the posterior circulation drawn from the institutional cohort.

Keywords: Stroke, posterior circulation, risk factors, institutional cohort.

Резюме: Клинико-демографическая характеристика институциональной когорты больных с инсультом в вертебробазилярном бассейне.

По данным литературы, распространенность поражений головного мозга в заднем отделе кровообращения составляет 20–30% всех ишемических инсультов. Он представляет собой клинический синдром, связанный с ишемией в вертебробазилярной территории. К наиболее частым этиологиям относятся: внутренний атеросклероз, кардиоэмболия, вертебробазилярная долихоэктазия и спонтанная или посттравматическая диссекция шейной артерии, синдром подключичного обкрадывания, гигантоклеточный артериит, болезнь Фабри.

Цель исследования - оценка и анализ клинико-демографических характеристик у больных с мозговым инсультом в заднем круге кровообращения в институциональной когорте.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное когортное исследование. Проанализированы медицинские карты пациентов, госпитализированных с диагнозом «ишемический инсульт» (коды I64, I633) из электронного реестра за период с октября 2017 г. по февраль 2022 г. Были включены 367 пациентов.

Результаты: Средний возраст 66.8 ± 10.6 года, мужчин – 62%, женщин – 38%, средняя продолжительность госпитализации 10.3 ± 5.0 койко-дня. Из всех больных, включенных в исследование, у 71.4% был диагностирован первичный инсульт и у 28.6% - повторный. Выявлены факторы риска: АГ – 96.4%, СД – 35.4%, нарушения сердечного ритма – 34.1%, ишемическая болезнь сердца – 27.8%, атеросклероз магистральных сосудов – 59.9%, дислипидемия – 27.2%, ожирение – 18.5%, анамнез. нарушения мозгового кровообращения – 24.5%, курение – 6.5%. Сопутствующие заболевания: инфекции – 10.6%, онкологические заболевания – 3.3%, ревматизм – 1.6%. УЗИ сосудов выявила стенозирующий атеросклероз магистральных сосудов – 60.5%, окклюзию – 4.4%, гипоплазию позвоночных артерий – 13.1%. Томография головного мозга: ишемия – 77.4%, лакуны – 55%, атероматозные бляшки на уровне сифонов сонных артерий – 34.6%, церебральная атрофия – 19.9%, старые очаги – 17.4% случаев.

Выводы: это исследование описывает спектр факторов риска, клинические и демографические характеристики пациентов с ишемическим инсультом в заднем круге кровообращения, взятых из стационарной когорты.

Ключевые слова: инсульт, задний кровоток, факторы риска, институциональная когорта.

Introducere.

Conform datelor literaturii prevalența accidentelor cerebrale (AVC) în circulația posterioară reprezintă circa 20 - 30% din toate AVC-urile ischemice [1,2]. Conform unui studiu australian, incidența anuală a ictusului posterior a fost estimată la circa 18 cazuri la 100 000 persoane/an [3].

Accidentul vascular cerebral ischemic în circulația posterioară reprezintă un sindrom clinic asociat cu ischemie la nivelul teritoriului cerebral vascularizat de sistemul vertebrobazilar (VB), ca rezultat al stenozelor, trombozei în situ sau ocluziei vasculare la acest nivel [3]. Cel mai afectat teritoriul de vascularizare al sistemului vertebro-bazilar este anume cel distal - poțiunea rostrală a trunchiului cerebral, superioară a cerebelului, lobii occipitali și temporali. Alte variații anatomice- anomalii vasculare (hipoplazia arterei vertebrale, poligonul Willis incomplet, fenestrarea joncțiunii vertebro-bazilare, artera Percheron, artera cerebrală posterioară fetală, absența unei sau ambelor artere comunicante posterioare) pot servi drept factori anatomici predispozanți pentru patologia vasculară intracraniană în unele cazuri [5].

Cele mai frecvente etiologii ale Accidentului Vascular Cerebral ischemic în circulația posterioară includ: ateroscleroza intrinsecă (predominant pentru vârstele 60-70 ani), fiind responsabilă în 35% cazuri, cele mai specifice locuri de depozitare a plăcilor

aterosclerotice fiind artera bazilară, urmată de ACI, ACM, AV, ACP, ACA [5]; cardioembolismul (predominant la adulții tineri), deoarece 1/5 din embolii cardiace ajung la acest nivel [4]; dolicoectazia vertebro bazilară și disecția arterei cervicale spontană sau posttraumatică [6]. Alte cauze mai puțin comune sunt sindromul de furt subclavicular, arterita cu celule gigante, boala Fabry[5].

Conform studiilor efectuate, factorii de risc pentru accident vascular în teritoriul posterior sunt: sexul masculin, vârsta tânără, fumatul și hipertensiunea arterială[1]. Un studiu efectuat pe 465 pacienți cu AVC, a demonstrat că pacienții cu ictusuri în teritoriul posterior au de 2,5 ori mai multe șanse de a fi diagnosticați greșit, comparativ cu cei cu AVC localizat în circulația anterioară. Aceasta îi predispune pe pacienții dați, la un risc mai mare pentru recurențe, complicații post-stroke, dizabilitate și mortalitate din cauza lipsei profilaxiei secundare pentru AVC și lipsei unui tratament specific al patologiei vasculare de bază [4].

Există mai mulți factori care predispun spre stabilirea incorectă a diagnosticului de accident vascular în teritoriul posterior, unul dintre care este punctajul mic acumulat pe scala NIHSS, pacienții pot avea punctaj scăzut cu deficite invalidante, astfel fiind propuse alte instrumente de diagnostic, cum ar fi scala POST-NIHSS cu specificitate mai mare pentru AVC posterior [7], scala de recunoaștere a accidentului vascular

cerebral în sala de primiri urgente (ROSIER), care utilizează și evaluarea câmpurilor vizuale[3]. Rezultatele imagistice obținute la tomografia computerizată (CT) cerebrală au o sensibilitate limitată pentru AVC cu localizare în circulația posterioară, prevalența crescută la adulții tineri, disecția de arteră vertebrală frecventă și prezența vertijului ca simptom clinic general, sunt alți factori care scad gradul de vigilență pentru accident vascular în teritoriul posterior [3].

Scopul cercetării - evaluarea și analiza particularităților clinico - demografice la pacienții cu accident vascular cerebral în circulația posterioară în cadrul unei cohorte instituționale.

Materiale și metode.

A fost realizat un studiu retrospectiv de cohortă. Au fost analizate fișele medicale ale pacienților internați cu diagnosticul de accident vascular ischemic (coduri I64, I633) din cadrul registrului electronic instituțional de date al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din octombrie 2017 până în februarie 2022. Au fost selectați pacienții care au prezentat accidente vasculare în teritoriul de vascularizare posterior. Datele pacienților au fost analizate prin completarea unui formular structurat - dosar statistic, care a inclus 34 puncte: date generale, scorul NIHSS, spectrul factorilor de risc și comorbidităților, tabloul clinic cu rezultatele neuroimagistice și descrierea localizării infarctului și teritoriului vascular afectat, analize de laborator (monitorizate pentru prezența sindromului inflamator, glicemie, profil lipidic), tratamentul efectuat în perioada acută, complicațiile apărute pe parcursul spitalizării. Datele au fost extrase din fișe, colectate și analizate folosind programul statistic SPSS, Versiunea 25.0.

Rezultate.

Au fost identificați 367 pacienți cu AVC în circulația posterioară cu vârsta medie 66.8 ± 10.6 ani [min 29, max 92], bărbați – 62%, femei – 38%, care au fost spitalizați în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie în mediu 10.3 ± 5.0 zile pat. Din totalul pacienților incluși în studiu au fost înregistrate 5 cazuri (1.4%) de deces, 262 pacienți (71.4% cazuri) au fost diagnosticați cu AVC primar și în 28.6% cazuri (105p) cu AVC recurent.

Factorii de risc identificați la pacienții care au suportat accident vascular cerebral în teritoriul de vascularizare posterior au fost: HTA – 96.4% (354p), DZ - 35.4% (130p), tulburări de ritm cardiac, cel mai frecvent fibrilație atrială – 34.1% (125p), boala ischemică coronariană – 27.8% (102p), ateroscleroza vaselor magistrale - 59.9% (220p), dislipidemie - 27.2% (100p), obezitate - 18.5% (68p), anamnestic evenimente cerebro-vasculare - 24.5% (90p), fumat - 6.5% (24p), anamnestic eredocolateral de patologii cere-

brovasculare - 3.8% (14p). Comorbidități înregistrate au fost: infecție - 10.6% (39p), cancer - 3.3% (12p), reumatism - 1.6% (6p).

La pacienții identificați, teritoriul vascular predominant afectat de AVC a fost: vertebro-bazilar în 71.9% cazuri (264 p), urmat de cel al arterei cerebrale posterioare în 27.2% cazuri (100 p). Localizarea afecțiunii este prezentată în fig.1.

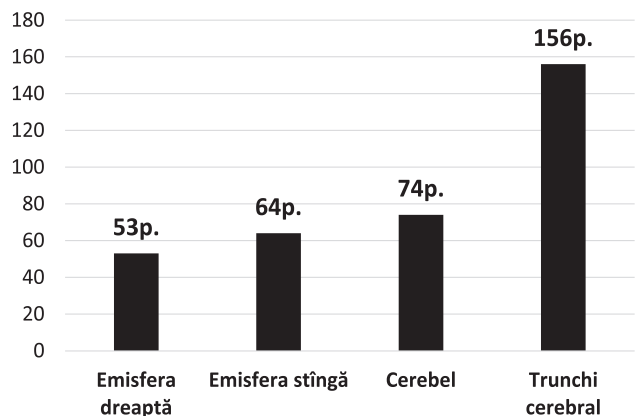


Figura 1. Localizarea focarului ischemic la pacienții din lotul de cercetare.

Fenomenele de debut descrise de pacienți și/sau rude au fost: deficit neurologic, vertij, cefalee, tulburări de conștiință, tulburări de vorbire, criză convulsivă, AIT, valoarea scorului NIHSS fiind de 7.48 ± 5.1 puncte (fig. 2). Manifestările clinice cea mai marcantă au fost prezentate în tabelul 1.

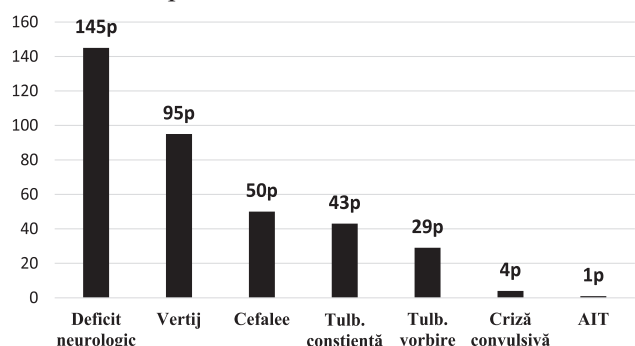


Figura 2. Fenomene de debut la pacienții din lotul de cercetare

Tabelul 1.

Tabloul clinic la pacienții cu AVC în circulația posterioară

Semne clinice	Frecvența
Tulb. vorbire	160 p. (43.6%)
Tulb. sensibilitate	104 p. (28,3%)
Afect. n. cranieni	152 p. (41.4%)
Tulb. motilitate (pareză/plegie)	243 p. (66.2%)
Tulb. sfincteriene	25 p. (6.8%)
Sd. bulbar/pseudobulbar	154 p. (42.0%)
Cefalee	134 p. (36.5%)
Tulb. cognitive	22 p. (6.0%)
Vertij /ataxie	211 p. (57.5%)

În rezultatele analizelor de laborator a fost depistat: sindrom inflamator manifestat prin VSH crescut la 216 pacienți (58.9%) cu valoarea medie 23.3 ± 15.4 mm/h; leucocitoza la 116 pacienți (31.6%) cu media valorii leucocitelor de $8.6 \pm 3,8 \times 10^9/L$. Glicemia 7.2 ± 3.6 mmol/l; colesterol total 5.5 ± 1.2 mmol/l; HDL 1.4 ± 0.3 mmol/l; Trigliceride 1.8 ± 0.7 mmol/l.

Pacienții din lotul de studiu au fost investigați prin Sonodopplerografia vaselor extracraniene și intracraniene, cu depistarea aterosclerozei stenozante a arterelor carotide la 222 pacienți (60.5%), cu media procentului de stenoză de 49.4 ± 14.5 , ocluzie a vaselor carotide la 16 pacienți (4.4% cazuri); hipoplazia a. vertebrale la 48 pacienți (13.1% cazuri) cu accent pe dreapta în 7.6% cazuri.

La imagistica cerebrală, a fost vizualizat: ischemie în 77.4% cazuri, leucoaraioză în 55% cazuri, plăci ateromatoase la nivelul sifoanelor carotidiene - 34.6% cazuri, atrofie cerebrală - 19.9% cazuri, focare vechi - 17.4% cazuri.

Au administrat tratament anterior episodului de accident vascular cerebral 70.8% (260p) dintre pacienții lotului de studiu, cu anticoagulante - 10.6% (39p) și dezagregante - 18.8% (69p).

Discuții.

Caracteristicile clinico- demografice ale cohorții instituționale ale pacienților cu accident vascular cerebral în teritoriul posterior din această cercetare coroborează cu cele din literatura de specialitate. Conform datelor unui registrul englez al pacienților cu AVC în teritoriul posterior (New England Medical Center Posterior Circulation Registry - NEMC-PCR), majoritatea pacienților au avut vârsta cuprinsă între 66 -75 de ani, într-o proporție mai mare bărbații fiind mai des afectați (63%) rezultate asemănătoare cu studiul nostru [9].

Analizând factorii predispozanți anatomici, conform datelor statistice, aproximativ 70% oameni prezintă o artera vertebrală dominantă, de obicei aceasta fiind din partea stingă, uneori AV hipoplazică non-dominantă terminându-se congenital în artera cerebeloasă posterioară inferioară (PICA) fără a se alătura arterei bazilare [5]. În studiul nostru, rezultatele investigației prin Ecografia Doppler a vaselor extracraniene și intracraniene a fost găsită hipoplazia AV la 48 pacienți, preponderent pe dreapta (28p). Într-un studiu de evaluare a corelației dintre asimetria arterei vertebrale și infarctele pontine, pacienții cu asimetrie a arterei vertebrale au avut de două ori mai multe infarctele pontine decât cei fără asimetrie, ischemia localizându-se mai frecvent ipsilateral de vasul mai mic [5]. Un studiu al mai multor registre referitor la AVC a constatat că boala aterosclerotică a vaselor mari este

responsabilă în 35% de AVC în circulația posterioară [5]. Studiul nostru, de asemenea a demonstrat o pondere crescută a aterosclerozei stenozante la 222 pacienți (60.5%), cu ocluzie totală în 16 cazuri.

Un studiu din China realizat de Shi et al. [9] care a analizat caracteristicile clinice la 216 pacienți cu Accident Vascular Cerebral în circulația posterioară, au constatat un procent relativ mare de pacienți cu tulburări de motilitate (81.9%), fapt observat și în studiul nostru- 243 p. (66.2%), ceea ce confirmă ponderea crescută de afectarea ischemică a mezencefalului și trunchiului cerebral (42.5%). Un alt semn clinic dominant evidențiat la circa 211 pacienți (57.5%) incluși în studiu a fost vertijul/ataxia, caracteristică clinică raportată și în cadrul unui studiu indian la 56.3% dintre pacienții cu AVC posterior [9]. Vertijul apărut în AVC-ul în circulație posterioară se datorează leziunii ischemice care afectează nucleul vestibular sau conexiunile acestuia. Vertijul este o caracteristică dominantă a sindromului medular lateral și a Accidentului Vascular Cerebelar, în special datorită implicării teritoriului PICA și AICA. Ataxia în AVC-ul în circulație posterioară se datorează localizării leziunii ischemice la nivelul cerebelului sau a conexiunilor acestuia [9].

Concluzii.

Acest studiu descrie spectrul factorilor de risc, caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic în circulația posterioară extrași din cohorta instituțională. Studiul nostru a demonstrat apariția AVC-ului în circulația posterioară la persoane cu vârsta relativ mai tânără, spre deosebire de țările dezvoltate. La pacienții implicați în studiu au fost scoși în evidență mai mulți factori de risc și o frecvență mult mai mare a acestora, comparativ cu datele din literatură: hipertensiune arterială, diabet zaharat, tulburări ale ritmului cardiac, dislipidemie, obezitate, ateroscleroză vasculară stenozantă, aceasta demonstrând un control slab sau insuficient asupra comorbidităților în cohorta dată. Aceste date sunt confirmate de procentul scăzut de pacienți care au administrat tratament de profilaxie în pofida prezenței factorilor de risc.

Contribuție. *Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.*

Bibliografie:

1. Frid P, Drake M, Giese A K, Wasselius J, Schirmer MD, Donahue K L, et al. Detailed phenotyping of posterior vs. anterior circulation ischemic stroke: a multi-center MRI study behalf of the Stroke Genetics Network (SiGN), the International Stroke Genetics Consortium (ISGC), and the MRI-Genetics Interface Exploration (MRI-GENIE) Study. 2020;267:649–58.

2. Sommer P, Posekany A, Serles W, Marko M, Scharrer S, Fertl E, et al. Is Functional Outcome Different in Posterior and Anterior Circulation Stroke? *Stroke*. 2018 Nov;49(11):2728–32.
3. Posterior circulation ischaemic stroke Áine Merwick stroke and metabolic medicine clinical fellow.
4. Gurley KL, Edlow JA. SYSTEMATIC REVIEWS (WITH OR WITHOUT META-ANALYSES) Avoiding Misdiagnosis in Patients With Posterior Circulation Ischemia: A Narrative Review. *Acad Emerg Med*. 2019;26:1273–84.
5. Nouh A, Remke J, Ruland S, Burns JD, Chang I. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. 2014;
6. Kayan Y, Meyers PM, Prestigiacomo CJ, Kan P, Fraser JF. Current endovascular strategies for posterior circulation large vessel occlusion stroke: report of the Society of NeuroInterventional Surgery Standards and Guidelines Committee. *J Neurointerv Surg*. 2019 Oct;11(10):1055–62.
7. Alemseged F, Rocco A, Arba F, Schwabova JP, Wu T, Cavicchia L, et al. Posterior National Institutes of Health Stroke Scale Improves Prognostic Accuracy in Posterior Circulation Stroke. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1247–55.
8. Republicii Moldova AL. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ŞI PROTECȚIEI SOCIALE Accidentul vascular cerebral ischemic Protocol clinic național PCN-13.
9. Mehndiratta M, Pandey S, Nayak R, Alam A. Posterior Circulation Ischemic Stroke—Clinical Characteristics, Risk Factors, and Subtypes in a North Indian Population: A Prospective Study.

C.Z.U.: 616.895

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.16>

DEPRESIA LA PACIENȚII CU BOALĂ PARKINSON. REZULTATELE PRELIMINARE ALE STUDIULUI DE COHORTĂ

Lilia ROTARU¹ - dr. șt. med., conf. cercet.

Olga GAVRILIUC^{1,2} - doctorand

Oxana GROSU¹ - dr. șt. med., cercet. șt.

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie nr. 1,

Chișinău, Republica Moldova

E-mail: liliarotaru@yahoo.com

Rezumat.

Depresia este una dintre cele mai frecvente tulburări psihologice la pacienți cu boala Parkinson (BP). Diagnosticul depresiei în BP ar putea fi dificil, deoarece multe dintre simptomele fizice asociate depresiei (de exemplu, modificarea somnului) se pot datora și bolii Parkinson propriu-zise, iar, uneori, simptomele depresive pot fi confundate cu semne clinice precum bradikinezia, apatia sau tulburările cognitive. În acest studiu am evaluat prezența simptomelor depresive la 102 pacienți consecutivi cu BP, ea fiind depistată la 55% din pacienți, mai frecvent întâlnită la pacienții cu o severitate mai mare a bolii.

Cuvinte cheie: boala Parkinson, depresia.

Summary: Depression in patients with Parkinson's disease. Preliminary results of the cohort study.

Depression is one of the most common psychological disorders in patients with Parkinson's disease (PD). The diagnosis of depression in PD is difficult because many of the physical symptoms associated with depression (e.g., change in sleep) may be due to the disease itself, and sometimes depressive symptoms can be confused with symptoms such as bradykinesia, apathy, or cognitive decline. In this study we assessed depressive symptoms in 102 patients with BP, and the presence of depression was detected in 55% of patients, being more common in patients with higher disease severity.

Keywords: Parkinson's disease, depression.

Резюме: Депрессия у больных болезнью Паркинсона. Предварительные результаты когортного исследования.

Депрессия является одним из наиболее распространенных психологических расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона. Диагностика депрессии при БП затруднена, поскольку многие физические симптомы, связанные с депрессией (например, изменение сна), могут быть обусловлены самим заболеванием, а иногда депрессивные симптомы можно спутать с такими симптомами, как брадикинезия, апатия или когнитивная трубка. В данном исследовании мы оценили депрессивные симптомы у 102 пациентов с БП, и наличие депрессии было выявлено у 55% пациентов, причем чаще у пациентов с более высокой тяжестью заболевания.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия.

Introducere.

Pentru diagnosticarea bolii Parkinson (BP) este necesară prezența bradikineziei și a cel puțin unuia dintre simptome precum tremorul și rigiditatea, totuși caracteristicile nonmotorii trebuie, de asemenea, să fie luate în considerare [1]. Acest lucru se datorează faptului că mulți pacienți, pe parcursul bolii, prezintă tulburări neuropsihiatrice, cele mai des întâlnite fiind depresia, anxietatea, tulburările de somn, psihoza, precum și modificări comportamentale și cognitive [2].

Depresia este una dintre cele mai frecvent raportate tulburări neuropsihologice la pacienți cu BP. Prevalența ei variază foarte mult de la un studiu la altul (între 2,7% și 90%), iar aproximativ 35% din pacienți

prezintă simptome depresive semnificative din punct de vedere clinic [3]. Deși depresia poate avea un impact imens asupra calității vieții pacienților afectați și a celor care îi îngrijesc, simptomele depresive în BP rămân adesea nerecunoscute și, prin urmare, netratate [4]. Pacienții cu BP prezintă frecvent simptome depresive, care au un impact asupra unei varietăți de alte caracteristici clinice ale afecțiunii. Respectiv, tulburările depresive au un efect dăunător asupra calității vieții, deficitelor motorii și cognitive, dizabilității funcționale și altor comorbidități psihiatrice, pe lângă suferința emoțională subiăcentă pe care o provoacă [4,5]. Cu toate acestea, depresia poate fi confundată cu simptome motorii, în special akinezia și alte

simptome non-motorii, cum ar fi apatia, anxietatea și demența [6]. În timp ce cunoștințele despre fiziopatologia depresiei în BP rămân limitate, studiile clinice demonstrează eficiența medicamentelor și a psihoterapiei pentru depresia BP, subliniind importanța detectării la timp și a gestionării corecte a acesteia [7]. Deși este general acceptat faptul că tulburările depressive semnificative din punct de vedere clinic apar la mulți dintre pacienții cu BP, nu este pe deplin studiată apariția depresiei în funcție de heterogenitatea subtipului de boală, alte simptome motorii și non-motorii, precum și a evoluției bolii [8,9].

Scopul cercetării a constat în evaluarea prezenței depresiei la pacienții cu boala Parkinson precum și studiul patricularităților clinice ale bolii Parkinson la pacienții cu depresie asociată.

Materiale și metode.

Studiul a cuprins 102 pacienți consecutivi cu BP, (vârsta medie $61.51 \pm 8,87$ ani; durata bolii $65,78 \pm 41,34$ luni; 55 femei (53,9%), 47 bărbați (46,1%)). Depresia a fost diagnosticată conform scalei de depresie Beck (Beck Depression Inventory), cu ajutorul căreia pacienții au fost evaluați pentru prezența depresiei și divizați în 2 grupuri: (1) „BP plus Depresie” și (2) „BP fără Depresie”, la un cut-off mai mare de 10 pentru prezența depresiei. Au fost evaluate date epidemiologice și clinice generale, simptomele motorii și non-motorii ale bolii Parkinson.

Rezultate și discuții.

Cu un barem mai mare de 10 pe scala Beck Depression Inventory, depresia a fost prezentă la 57 pacienți (56 %) din grupul de studiu, 57.9% fiind femei și 42.1% - bărbați. Vârstele pacienților din grupurile studiate au fost similare (60.58 ± 9.59 vs. $62,69 \pm 7.82$ ani, $p > 0.005$).

Conform studiilor existente prevalența depresiei variază foarte mult de la 2,7% la 90%, o treime dintre pacienți, prezentând simptome depressive clinic semnifi-

ficative [3]. În cercetarea curentă ponderea femeilor a fost mai mare decât cea a bărbaților, în acord cu rezultatele altor cercetări, care constată același lucru [10] și interpretează acest fapt prin aceea că bărbații nu sunt dispuși să manifeste depresie, originea biologică fiind mai probabilă, totuși, decât factorii psihosociali [11].

Referitor la relația dintre vârstă și depresie studiile anterioare au arătat rezultate contradictorii [2]

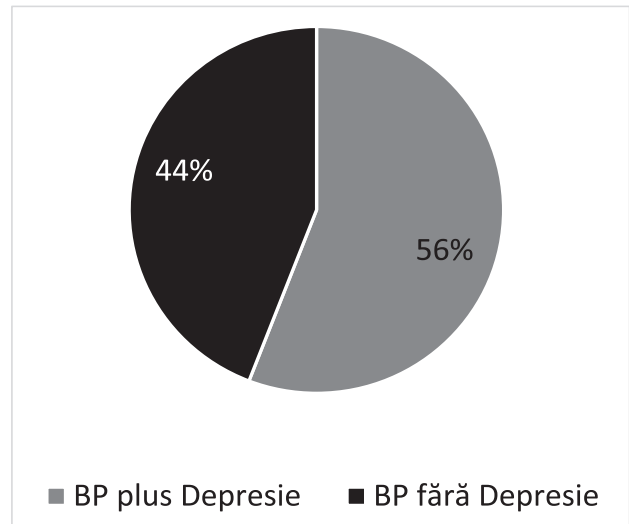


Figura 1. Incidența depresiei la pacienți cu boala Parkinson.

Pacienții „BP plus Depresie” au avut o durată mai mare a bolii (74.60 ± 44.64 vs. 54.36 ± 33.81 luni, $p=0.01$) și o doză echivalentă de levodopa mai mare (790.86 ± 495.34 vs. 625.50 ± 330.099 , $p=0.04$). Unele studii au raportat mai multă depresie la pacienții cu BP cu o durată mai lungă a bolii, în timp ce altele nu au arătat nicio relație [12].

Fenotipul akinetic-rigid al BP s-a asociat cel mai frecvent cu depresia, astfel 70.3% din acești pacienți în studiul nostru au avut depresie (vs. 44% din cei cu fenotipul tremorigen), scorul akinetic-rigid, fiind mai mare la pacienții „BP plus Depresie” (0.93 ± 0.89 vs. 0.54 ± 0.39 , $p=0.005$). Relația dintre depresie și

Tabelul 1.

Caracteristicile clinice a pacienților cu BP cu și fără simptome depressive

Caracteristica	BP plus Depresie	BP fără Depresie	Valoarea P
Vârsta (ani)	60.58 ± 9.59	$62,69 \pm 7.82$	>0.005
Durata bolii (luni)	74.60 ± 44.64	54.36 ± 33.81	0.01
DEL (mg)*	790.86 ± 495.34	625.50 ± 330.099	0.04
UPDRS-1	11.30 ± 4.66	5.64 ± 4.12	0.000
UPDRS-2	13.95 ± 9.28	$7,02 \pm 6,79$	0.000
UPDRS-3-off	41.73 ± 16.06	33.76 ± 12.50	0.007
UPDRS-3-on	25.36 ± 12.09	16.88 ± 8.54	0.000
UPDRS-4	3.68 ± 2.51	0.84 ± 0.44	0.001

*DEL= doză echivalentă de levodopa. Valorile sunt prezentate ca medie \pm deviație standard.

dizabilitate motorie este bimodală, întrucât dizabilitățile mai severe sunt considerate factor de risc pentru dezvoltarea depresiei la pacienții cu BP [13]; pe de altă parte, depresia însăși crește dizabilitățile motorii ale pacienților cu BP, ceea ce implică doze mai mari de levodopa [14]. Astfel, modificări ale dispoziției mai specifice bolii sunt legate de nivelurile de medicamente dopaminergice [14], fluctuațiile motorii fiind o consecință a acestor niveluri crescătoare și descrescătoare ale medicamentelor la pacienții cu BP avansată [15]. Respectiv, aceste niveluri de medicamente influențează și starea de spirit a pacienților [16], iar nivelurile scăzute și/sau crescute ale medicamentelor sunt adesea asociate cu simptome depresive mai pronunțate [4,17]. Depresie, în cercetarea curentă, au avut 80% dintre pacienții cu diskinezii și 75.9% din cei cu fluctuații motorii.

Diferențe statistice semnificative s-au înregistrat pentru scorurile: UPDRS-1 (11.30 ± 4.66 vs. 5.64 ± 4.12 , $p=0.000$), UPDRS-2 (13.95 ± 9.28 vs. 7.02 ± 6.79 , $p=0.000$), UPDRS-4 (3.68 ± 2.51 vs. 0.84 ± 0.44 , $p=0.001$), UPDRS-3-off (41.73 ± 16.06 vs. 33.76 ± 12.50 , $p=0.007$), UPDRS-3-on (25.36 ± 12.09 vs. 16.88 ± 8.54 , $p=0.000$), ele fiind mai mari la pacienții grupului „BP plus Depresie”.

Depresia a fost prezentă la 66.7% din pacienții cu istoric de insomnii, la 63% din cei cu acuze de anxietate, la 66.7% din cei cu tulburări de comportament în somnul REM, la 38.3% din pacienții cu mișcări periodice ale membrelor în somn. Durerea a fost evocată de către 81.8% din pacienții cu depresie. Scorurile pentru durerea medie evocată (4.20 ± 2.70 vs. 1.23 ± 0.88 , $p=0.000$) și pentru durerea maximă evocată (5.55 ± 3.27 vs. 1.98 ± 1.02 , $p=0.000$) au fost semnificativ mai mari la pacienții din grupul „BP plus Depresie”.

Depresia a fost înregistrată la 50% dintre pacienții cu BP și cogniție normală, la 56.3% din cei cu tulburări cognitive minore și la 85.7% dintre pacienții cu BP și tulburări cognitive majore, scorurile MoCA fiind similare în grupurile „BP plus Depresie” și „BP fără Depresie” (22.18 ± 3.83 vs. 22.84 ± 2.82 , $p>0.005$).

Semnificativ mai mari, la pacienții „BP plus Depresie”, au fost scorurile Apathy Score (15.07 ± 5.95 vs. 12.28 ± 5.37 , $p=0.016$), SCOPA-PS (12.28 ± 5.26 vs. 3.42 ± 1.28 , $p=0.000$) și NMS (77.7 ± 36.44 vs. 38.91 ± 27.13 , $p=0.000$).

Dintre pacienții cu BP și depresie, 17% au evocat capacitate de muncă fără restricții, 35.8% - cu restricții, 39.6% - cu restricții considerabile, iar 7.5% s-au declarat inapți de muncă.

Scorurile calității vieții PDQ39, deși mai mari la pacienții cu „BP plus Depresie” (63.05 ± 24.52 vs. 50.49 ± 20.77 , $p>0.005$), nu au atins semnificația statistică în acest studiu.

Doar 42.9% din pacienții cu depresie, administrau antidepresive la momentul intrării în studiu. Alegerea tratamentului pentru simptomele depresive care nu au legătură cu fluctuațiile motorii sau cu deteriorarea simptomelor motorii depinde în principal de severitatea depresiei [18]. Această abordare poate fi utilizată, de asemenea, la pacienții cu BP cu simptome depresive care sunt (sau au fost inițial) legate de fluctuațiile motorii [19] sau de deteriorarea simptomelor motorii, dar care persistă în ciuda optimizării tratamentului dopaminergic [20]. Astfel, depresia în BP este un fenomen complex care poate fi o consecință a patologiei BP [21], o reacție la dizabilitatea asociată BP [22], un fenomen separat sau o combinație a tuturor celor trei [23,24].

Concluzii.

Depresia este frecventă la pacienții cu boală Parkinson. Ea se asociază cu durata lungă a bolii, precum și scoruri motorii și non-motorii înalte – indicatori ai gravității bolii Parkinson. Depresia în PD este de obicei sub diagnosticată și, în general, netratată, deși are un impact semnificativ asupra calității vieții atât pentru pacienții afectați, cât și pentru îngrijitorii acestora.

Contribuție. Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.39.

Bibliografie

1. Schapira AH V, Chaudhuri KR, Jenner P (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Publ Gr* 18, 435–450.
2. Schrag A, Taddei RN (2017) *Depression and Anxiety in Parkinson's Disease*, Elsevier Inc.
3. Timmer MHM, Beek MHCT Van, Bloem BR, Eeslink RAJ (2017) What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease.
4. Buhmann JSPOC (2011) Depression in Parkinson's disease. 258, 336–338.
5. Sasikumar S, Strafella AP, Tan L, Strafella AP (2020) Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. 11, 1–8.
6. Leung IHK, Walton CC, Hallock H, Lewis SJG, Valenzuela M, Lampit A (2015) Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 85, 1843–1851.
7. Assogna F, Pellicano C, Savini C, Macchiusi L, Pellicano GR, Alborghetti M, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE (2020) Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. 277–287.
8. Santiago JA, Bottero V, Potashkin JA (2017) Biological and clinical implications of comorbidities in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 9, 1–16.
9. Dallé E, Mabandla M V (2018) Early Life Stress , Depression And Parkinson's Disease : A New Approach. 1–13.

10. Chuquilín-Arista F, Álvarez-Avellón T, Menéndez-González M (2020) Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 33, 207–213.
11. Farabaugh AH, Locascio JJ, Yap L, Weintraub D, McDonald WM, Agoston M, Alpert JE, Growdon J, Fava M (2009) Pattern of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Psychosomatics* 50, 448–454.
12. Khedr EM, Abdelrahman AA, Elserogy Y, Zaki AF, Gamea A (2020) Depression and anxiety among patients with Parkinson's disease: frequency, risk factors, and impact on quality of life. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 56, .
13. Becker C, Brobert GP, Johansson S, Jick SS, Meier CR (2011) Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur J Neurol* 18, 448–453.
14. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P (2012) Depression in Parkinson disease — epidemiology , mechanisms and management. *Nat Publ Gr* 8, 35–47.
15. Levy G (2007) The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol* 64, 1242–1246.
16. Lamberti VMJ, Pereira B, Lhommée E, Bichon A, Schmitt E, Pelissier P, Kistner A, Fraix V, Castrioto A, Esselink RAJ, Durif F, Krack P (2016) Profile of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease: Surgical Candidates Compared to Controls. *J Parkinsons Dis* 6, 133–142.
17. Nicoletti A, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Illiceto G, Lamberti P, Marconi R, Morgante L, Barone P, Quattrone A, Zappia M (2016) Clinical phenotype and risk of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neurol* 263, 888–894.
18. Poewe W, Mahlknecht P (2010) The clinical progression of Parkinson's disease. *Park Relat Disord* 15, S28–S32.
19. Hauser RA (2006) Factors Associated With the Development of Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 63, 1756.
20. Shannon KM (2008) Long-term outcome in Parkinson disease: no advantage to initiating therapy with dopamine agonists. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 590–591.
21. Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB (2017) Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: Biomarkers and longitudinal progression. *Brain* 140, 1959–1976.
22. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, Fabbri M, Adjei P, Akassi J, Bonetti A, Pezzoli G (2014) The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: Insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 137, 2731–2742.
23. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson ' s disease : a randomised , double-blind , placebo-controlled trial. 573–580.
24. Poewe W (2006) The natural history of Parkinson's disease. *J Neurol* 253, 2–6.

CZU: 614.2:616.25-003.219-07

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.17>

AUDIT OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PNEUMOTHORAX AT AL SHAAB TEACHING HOSPITAL

Omer Elgaili Yousif ELHAG¹, Associate professor

Yousif Omer Elgaili YOUSIF², Medical student

Amro Abdalmageed Altayeb MOHAMED², Medical student.

¹Faculty of medicine, Alneelain university, Khartoum North, Sudan

²Faculty of medicine, Alzaiem Alazhari university, Khartoum North, Sudan

Omerlhg1@neelain.edu.sd

Summary.

Introduction. A pneumothorax is defined as the presence of air within the pleural cavity, it is classified as spontaneous primary or secondary and traumatic iatrogenic and non-iatrogenic. Despite having Sudan national protocol for the management of pneumothorax, there appears to be wide variation in clinical practice in diagnosis and management of pneumothorax

Aims and objectives. The audit aims to study the initial management of primary and secondary pneumothorax at Al SHAAB teaching hospital.

Method. Data collection was made from patients' records with a diagnosis of pneumothorax

Results. Fifty-five patients who were admitted to the chest department were enrolled. The majority of patients were between 25-45 years of age (40%), male with a female ratio of 3:1. The main presenting symptoms were cough 50 (94.4%) and shortness of breath 44(80%) followed by chest pain 20(36.4). Twenty patients (36.4) were a smoker and 35 (63,6%) were a non-smoker. Pulmonary tuberculosis is the leading cause of pneumothorax 33(60,1%) and bronchial asthma 4(7.3%) while primary spontaneous were 9(16.4%). Clinically and radiologically the right side is more affected than the left side 34(61.8%) and 19(16.4%) respectively, pure pneumothorax in 29 (52.7%) and hydropneumothorax in 26(37.3%). The size of pneumothorax is large in 25 (45.5%), medium 18 (32.7), and small in 12(21.8%). Thirty-nine (70.9%) were managed with chest tube thoracostomy, 12 (21.8) by simple aspiration, and 4 (7.3%) responded to the observation of patients for two weeks.

Conclusion. There is suboptimal compliance to the Sudan protocol in the management of pneumothorax.

Recommendations. We recommended federal ministry of health to avail the protocol of diagnosis and management of pneumothorax in all emergency departments, also we recommended training of all registrars of chest medicine in the protocol of diagnosis and management of pneumothorax.

Keywords: Pneumothorax, management, protocol.

Rezumat. Auditul diagnosticului și managementului pneumotoraxului la Spitalul didactic al AL SHAAB.

Introducere. Un pneumotorax este definit ca prezența aerului în cavitatea pleurală, este clasificat ca spontan primar sau secundar și traumatic iatrogen și non-iatrogen. În ciuda faptului că există un protocol național Sudan pentru gestionarea pneumotoraxului, pare să existe o variație largă în practica clinică în diagnosticul și managementul pneumotoraxului.

Scopuri și obiective. Auditul își propune să studieze managementul inițial al pneumotoraxului primar și secundar la spitalul didactic Al SHAAB.

Metodă. Colectarea datelor s-a făcut din fișele pacienților cu diagnostic de pneumotorax

Rezultate. Au fost înrolați cincizeci și cinci de pacienți care au fost internați în secția de piept. Majoritatea pacienților aveau vârste cuprinse între 25-45 de ani (40%), bărbați cu un raport feminin de 3:1. Principalele simptome de prezentare au fost tuse 50 (94,4%) și dificultăți de respirație 44 (80%) urmate de durere în piept 20 (36,4). Douăzeci de pacienți (36,4) au fost fumători și 35 (63,6%) au fost nefumători. Tuberculoza pulmonară este cauza principală a pneumotoraxului 33(60,1%) și a astmului bronșic 4(7,3%), în timp ce primar spontan au fost 9(16,4%). Clinic și radiologic partea dreaptă este mai afectată decât partea stângă 34(61,8%) și respectiv 19(16,4%), pneumotorax pur în 29 (52,7%) și hidropneumotorax în 26 (37,3%). Dimensiunea pneumotoraxului este mare la 25 (45,5%), medie 18 (32,7) și mică la 12 (21,8%). Treizeci și nouă (70,9%) au fost tratați cu toracostomie cu tub toracic, 12 (21,8) prin aspirație simplă și 4 (7,3%) au răspuns la observarea pacienților timp de două săptămâni.

Concluzie. Există o conformitate suboptimă la protocolul Sudan în gestionarea pneumotoraxului.

Recomandări. Am recomandat Ministerului Federal al Sănătății să folosească protocolul de diagnostic și management al pneumotoraxului în toate departamentele de urgență, de asemenea, am recomandat instruirea tuturor registratorilor de medicină toracică în protocolul de diagnostic și management al pneumotoraxului.

Cuvinte cheie: pneumotorax, management, protocol.

Резюме: Аудит диагностики и лечения пневмоторакса в Учебной больнице АЛЬ-ШААБ.

Введение. Пневмоторакс определяется как наличие воздуха в плевральной полости, он классифицируется как спонтанный первичный или вторичный, травматический ятрогенный и неятрогенный. Несмотря на наличие суданского национального протокола по лечению пневмоторакса, клиническая практика, по-видимому, сильно различается в диагностике и лечении пневмоторакса.

Цели и задачи. Аудит направлен на изучение начального лечения первичного и вторичного пневмоторакса в клинической больнице Альшааб.

Метод. Сбор данных производился из историй болезни пациентов с диагнозом пневмоторакс.

Полученные результаты. В исследование были включены 55 пациентов, госпитализированных в грудное отделение. Большинство пациентов были в возрасте от 25 до 45 лет (40%), мужчины с соотношением женщин 3:1. Основными симптомами были кашель 50 (94,4%) и одышка 44 (80%), сопровождаемая болью в груди 20 (36,4%). 20 пациентов (36,4) были курильщиками и 35 (63,6%) не курили. Туберкулез легких является ведущей причиной пневмоторакса 33 (60,1%) и бронхиальной астмы 4 (7,3%), тогда как первичный спонтанный - 9 (16,4%). Клинически и рентгенологически правая сторона больше поражена, чем левая 34 (61,8%) и 19 (16,4%) соответственно, чистый пневмоторакс у 29 (52,7%) и гидропневмоторакс у 26 (37,3%). Размер пневмоторакса большой у 25 (45,5%), средний у 18 (32,7) и малый у 12 (21,8%). Тридцать девять (70,9%) лечились с помощью плевральной торакостомии, 12 (21,8) — с помощью простой аспирации и 4 (7,3%) ответили на наблюдение за пациентами в течение двух недель.

Вывод. Существует субоптимальное соблюдение суданского протокола при лечении пневмоторакса.

Рекомендации. Мы рекомендовали федеральному министерству здравоохранения использовать протокол диагностики и лечения пневмоторакса во всех отделениях неотложной помощи, а также мы рекомендовали обучение всех регистраторов легочной медицины протоколу диагностики и лечения пневмоторакса.

Ключевые слова: Пневмоторакс, менеджмент, протокол.

Literature Review

A pneumothorax is an abnormal collection of air in the pleural space between the lung and the chest wall (1), A primary spontaneous pneumothorax is one that occurs without an apparent cause and in the absence of significant lung diseases, A secondary spontaneous pneumothorax occurs in the presence of existing lung disease(2), Smoking increases the risk of primary spontaneous pneumothorax, while the main underlying causes for secondary pneumothorax are COPD, asthma, and tuberculosis(3).

A primary spontaneous pneumothorax tends to occur in a young adult without underlying lung problems, and usually causes Chest pain and mild breathlessness(4), Secondary spontaneous pneumothorax, Hypoxemia is usually present and may be observed as cyanosis. Hypercapnia is sometimes encountered, The sudden onset of breathlessness in someone with chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, or other serious lung diseases should therefore prompt investigations to identify the possibility of a pneumothorax(5), physical examination, breath sounds may be diminished on the affected side, partly because air in the pleural space dampens the transmission of sound. the conduction of vocal vibrations to the surface of the chest may be altered. Percussion of the chest may be perceived as hyperresonant, and vocal resonance and tactile fremitus can both be noticeably decreased. Importantly, the volume of the pneumothorax may not be well correlated with the intensity of the symptoms experienced by the victim, and physical signs may not be apparent if the pneumothorax is relatively small(6).

Tension pneumothorax is generally considered to be present when a pneumothorax leads to significant

impairment of respiration and/or blood circulation. This causes a circulatory shock. tends to occur in clinical situations such as ventilation, resuscitation, trauma, or in people with lung disease, It is a medical emergency and may require immediate treatment without further investigations(7).

Two general categories of histopathologic changes can be identified: (1) nonspecific changes, reflecting the lung's acute and chronic response to localized injury, and (2) changes suggesting an underlying lung disease that may have played an etiologic role in the development of pneumothorax(8),

Sub atmospheric pleural pressure, which is approximately -3 to -5 cmH₂O at functional residual capacity makes pleura a unique organ in the human body. The negative Pressure is critical for maintaining the lungs in a properly inflated state and for proper blood circulation within the thorax. Significant and sudden pleural pressure changes associated with major pleural pathologies, as well as therapeutic interventions may be associated with life-threatening complications(9)

Regarding the choice between conservative treatment and chest drainage in the first episode, there is no evidence on whether one option is superior to the other. Video-assisted thoracic surgery represents the most common and preferred surgical approach. A primary surgical approach to patients with their first PSP seems to guarantee a lower recurrence rate than that of a primary approach consisting of a chest drainage positioning; conversely, the percentage of futile surgical interventions that would entail this aggressive attitude must be carefully evaluated. Surgical pleurodesis is recommended and frequently performed to limit recurrences; talc poudrage offers

efficient pleurodesis, but a considerable number of surgeons are concerned about administering this inert material to young patients.(10)

Material and method:

- *Study design:* Observational analytic cross-sectional hospital-based study.

- *Study area:* The study was conducted at Al-Ashaab Teaching Hospital – in Khartoum City, Sudan. AL-Ashaab Teaching Hospital is a tertiary hospital that specializes in cardiac and pulmonary diseases. It has an emergency department working all days of the week, basic laboratory, pulmonary function testing, sleep lab, diagnostic and therapeutic bronchoscope, cardiac catheter lab, and surgical theater. It is a training center for medical registrars and higher specialists. It has a respiratory intensive care unit and asthma care unit as well as cardiac care unit.

- *Study population:* Registered confirmed with pneumothorax patients 18 years of age and more, who attended Al-Ashaab Teaching Hospital, for follow-up in the referred clinic and those who attended the emergency department during the study period.

- *Inclusion Criteria:* Patients who were diagnosed by a physician with pneumothorax.

- *Sample size:* All patients diagnosed with pneumothorax attending Al-Shaab Teaching Hospital refer clinic and emergency department.

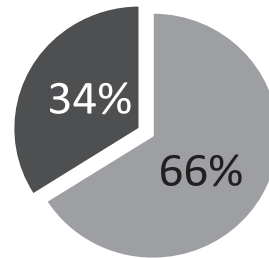
- *Tools of data collection:* Data were collected from patients by a questionnaire, demographic data, and questions about specific domains of interest, and co-morbidities.

-*Statistical analysis:* Was conducted by computer using an excel sheet

- *Ethical consecration:* The study was approved by the ethics review committee of the Sudan Medical Specialization Board and local committee at Alshaab hospital.

Results and Discussion:

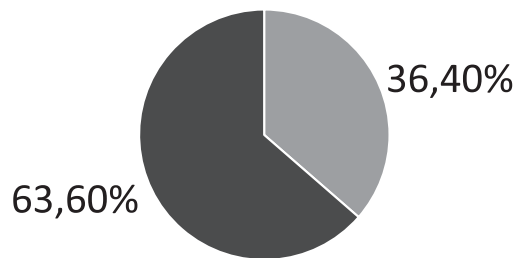
Fifty-five patients who were admitted to the chest department were enrolled. The majority of patients were between 25-45 years of age (40%), male with a female ratio of 3:1 (fig 1).



■ Male ■ Female

Figura 1. Distribution by gender.

In this study 20 patients (36.4%) were a smoker and 35 (63,6%) were a non-smoker in contrast to Larson R.et al(11) It is much higher in smokers (12% vs. 0.1% lifetime risk) (fig 2).



■ Smoker ■ Non Smoker

Figura 2. Smoking status.

The main presenting symptoms were cough 50 (94.4%)and shortness of breath 44(80%)followed by chest pain 20(36.4) in contrast to Karima R. et al(12) the most common presenting symptoms are chest pain and shortness of breath (64 to 85%) (fig 3).

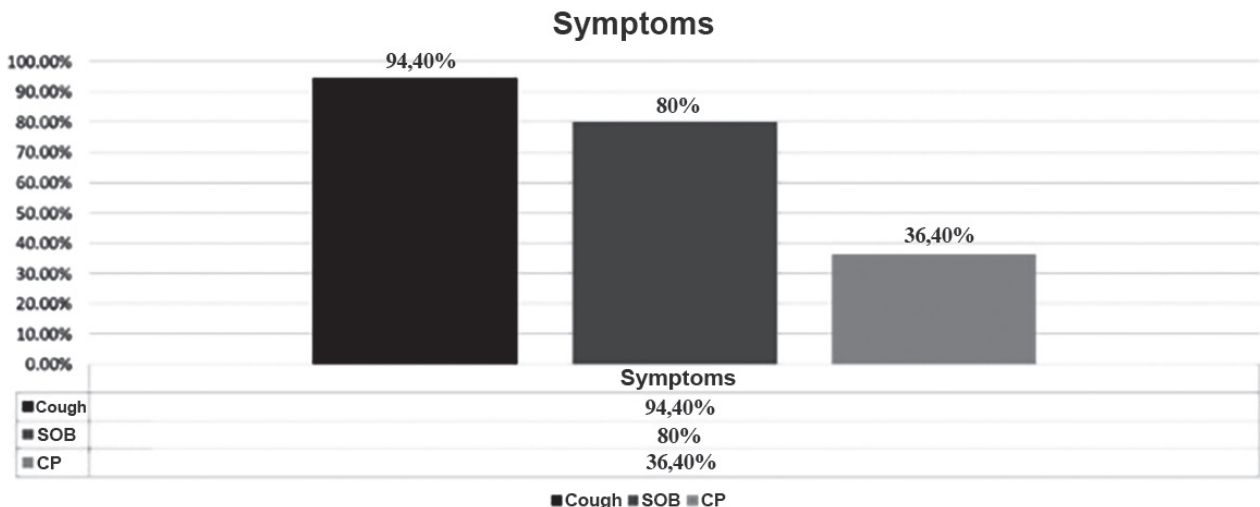


Figura 3. Symptoms

Pulmonary tuberculosis is the leading cause of pneumothorax 33(60,1%) and bronchial asthma 4(7.3%) while primary spontaneous were 9(16.4%) which is coincide with Syed Fayyaz Hussain from Pakistan(13) B was the commonest cause of secondary pneumothorax, closely followed by COPD (fig. 4).

Thirty-nine (70.9%) were managed with chest tube thoracostomy, 12 (21.8)by simple aspiration, and 4 (7.3%) responded to the observation of patients for two weeks in contrast to Hany Hasan Elsayed from Egypt (14) Patients randomized to NA (65 patients) were treated by a maximum of two aspirations and

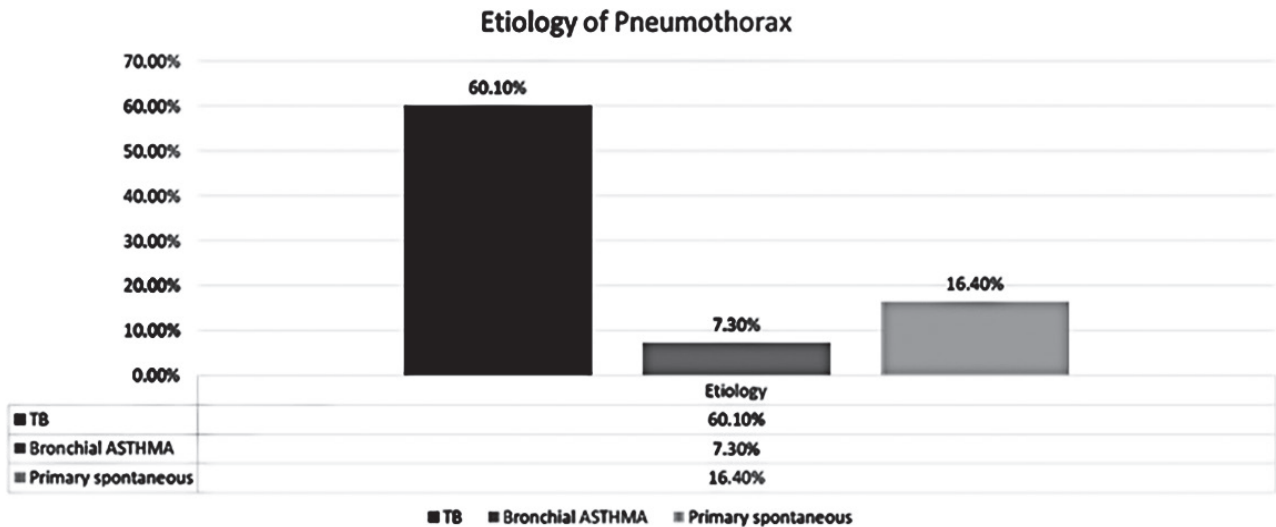


Figura 4. Etiology of pneumothorax.

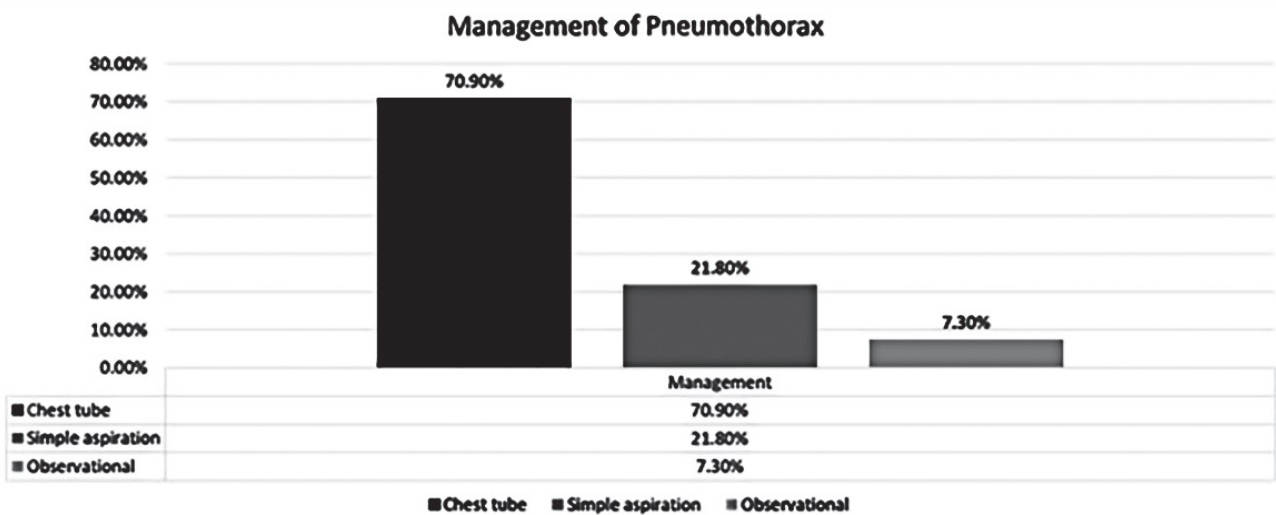


Figura 5. Management of Pneumothorax.

adequate response was guided by a pneumothorax of less than 20% on an X-ray and absence of any symptoms of breathlessness (fig. 5).

Absence of either criteria would shift the patient to having a CTD (31.2% of NA patients eventually needed CTD). Patients randomized to CTD (63 patients) had a 12–28 Ch chest tube connected to a chest drainage system inserted in the 4th or 5th intercostal space in the mid axillary line (the 5th space is always outside the safe triangle for CTD as recommended by the BTS guidelines).

Conclusion. There is suboptimal compliance to the Sudan protocol in the management of pneumothorax.

Recommendations. We recommended federal ministry of health to avail the protocol of diagnosis and management of pneumothorax in all emergency departments, also we recommended training of all registrars of chest medicine in the protocol of diagnosis and management of pneumothorax.

References:

1. Bintcliffe O, Maskell N. *Spontaneous pneumothorax*. BMJ. 2014;348.
2. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. *Principles of Pulmonary Medicine E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
3. Al-Chalaby JM. *Management of pneumothorax*. 2019.
4. Tschopp J-M, Bintcliffe O, Astoul P, Canalis E, Driesen P, Janssen J, et al. *ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax*. Eur Respir J. 2015;46(2):321-35.
5. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. *Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010*. Thorax. 2010;65(Suppl 2):ii18-ii31.
6. Noppen M, De Keukeleire T. *Pneumothorax*. Respiration. 2008;76(2):121-7.
7. Leigh-Smith S, Harris T. *Tension pneumothorax—time for a re-think?* Emergency medicine journal: EMJ. 2005;22(1):8.
8. Schneider F, Murali R, Veraldi KL, Tazelaar HD, Leslie KO. *Approach to lung biopsies from patients with pneumothorax*. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(2):257-65.
9. Zielinska-Krawczyk M, Krenke R, Grabczak EM, Light RW. *Pleural manometry—historical background, rationale for use and methods of measurement*. Respir Med. 2018;136:21-8.
10. Mendogni P, Vannucci J, Ghisalberti M, Anile M, Aramini B, Congedo MT, et al. *Epidemiology and management of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review*. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;30(3):337-45.
11. Larson R. *Primary spontaneous pneumothorax presenting to a chiropractic clinic as undifferentiated thoracic spine pain: a case report*. The Journal of the Canadian Chiropractic Association. 2016;60(1):66.
12. Sajadi-Ernazarova KR, Martin J, Gupta N. *Acute pneumothorax evaluation and treatment*. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
13. Hussain SF, Aziz A, Fatima H. *Pneumothorax: a review of 146 adult cases admitted at a university teaching hospital in Pakistan*. Journal of Pakistan Medical Association. 1999;49(10):243.
14. Elsayed HH. *Is chest tube drainage losing ground in management of patients with spontaneous pneumothorax?* J Thorac Dis. 2017;9(10):3518.

CZU: 615.453:616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.18>

THE PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND THE STATE OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH AND WITHOUT RELAPSE

¹Elena TUDOR, PhD, MD, associate professor, mem-corr ASMM,

¹Serghei GHINDA, dr. habilitate in st. med., professor,

²Valentin GUDUMAC, dr. habilitate in st. med., professor.

¹Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republic of Moldova

²Public Institution State University of Medicine and Pharmacology named after Nicolae Testemitanu, Republic of Moldova.

tel.: +373 79707031; email: eltudor@yandex.ru

Summary.

The purpose of the study was to conduct a comparative study of the synthesis of pro-inflammatory cytokines, the state of cellular immunity, free radical oxidation reactions and antioxidant protection in patients with pulmonary tuberculosis with and without relapse.

Material and methods. The study was carried out on two groups of patients: the first group - basic which included 39 patients with relapsed pulmonary tuberculosis (TBR); 2nd control group - 39 patients with non-relapsed pulmonary tuberculosis (TB). Pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-2 IL-6), CD-3 lymphocyte content, lymphocyte blast transformation response to phytohemagglutinin and tuberculin, NBT-test, AOPP, SOD, and catalase were determined in patients of both groups and healthy people.

Results. In patients with tuberculosis with relapses, compared with patients without relapses, complaints of cough and dyspnea were more often presented, a longer duration of hospitalization, late abacillation. In patients with relapses, a pronounced suppression of the functional and specific activity of lymphocytes and neutrophils was noted, which is confirmed by high levels of lipid peroxidation (Advanced Oxidation Protein Products - AORP) and low levels of the antioxidant system (SOD and catalase). The high content of pro-inflammatory cytokines in patients with relapses indicates a higher activity of the inflammatory process in these patients and corresponds to a low blast formation rate for both phytohemagglutinin and tuberculin.

Conclusion. Changes in the content of pro-inflammatory cytokines, the state of cellular immunity and the characteristics of reactions of free radical oxidation and antioxidant protection indicate a higher activity of the inflammatory process in patients with pulmonary tuberculosis with relapses compared to patients without relapses, which led to a longer duration of hospitalization, late abacillation.

Keywords: Proinflammatory cytokines, tuberculosis, relapse, cellular immunity

Rezumat. Producția de citokine proinflamatorii și starea imunității celulare la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă.

Scopul a fost realizarea unui studiu comparativ al sintezei citokinelor proinflamatorii, al stării imunității celulare, al reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi și al protecției antioxidante la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu și fără recidivă.

Material si metode. Studiul a fost realizat pe două loturi de pacienți: I lotul de bază - 39 de pacienți cu tuberculoză pulmonară cu recidivă (TBR); al 2-lea - lot de control - 39 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără recidivă (TB). Citokinele proinflamatorii (TNF- α , IL-2 IL-6), conținutul de limfocite CD-3, răspunsul la transformarea blastică a limfocitelor la fitohemaglutinină și tuberculină, testul NBT, AOPP, SOD și catalaza au fost determinate la pacienții din ambele loturi și persoane sanatoase.

Rezultate. La pacienții cu tuberculoză cu recidive, comparativ cu pacienții fără recidive, s-au prezentat mai des plângeri de tuse și dispnee, o durată mai lungă de spitalizare, abacilare tardivă. La pacienții cu recidive s-a observat o suprimare pronunțată a activității funcționale și specifice a limfocitelor și neutrofilelor, ceea ce este confirmat de niveluri ridicate de peroxidare lipidică (Advanced Oxidation Protein Products - AORP) și niveluri scăzute ale sistemului antioxidant (SOD și catalaza). Conținutul ridicat de citokine proinflamatorii la pacienții cu recidive indică o activitate mai mare a procesului inflamator și corespunde unei rate scăzute de formare a blastului atât pentru fitohemaglutinină, cât și pentru tuberculină.

Concluzie. Modificările conținutului de citokine proinflamatorii, starea imunității celulare și caracteristicile reacțiilor de oxidare a radicalilor liberi și protecție antioxidantă indică o activitate mai mare a procesului inflamator la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu recidive comparativ cu pacienții fără recidive, ceea ce a condus la o durată mai lungă de spitalizare, abacilare tardivă.

Cuvinte cheie: Citokine proinflamatorii, tuberculoză, recidivă, imunitate celulară

Резюме. Продукция провоспалительных цитокинов и состояние клеточного иммунитета у больных туберкулезом легких с рецидивом и без рецидива.

Цель исследования – провести сравнительное исследование синтеза провоспалительных цитокинов, состояния клеточного иммунитета, реакций свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных с туберкулезом легких с рецидивом и без рецидива.

Материал и методы. Исследование проводили на двух группах больных: 1-я основная группа – 39 больных туберкулезом легких с рецидивом; 2-я контрольная группа – 39 больных туберкулезом легких без рецидива. У больных обеих групп и здоровых определяли провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-2 IL-6), содержание CD-3 лимфоцитов, реакцию бласттрансформации лимфоцитов на фитогемагглютинин и туберкулин, NBT-test, AOPP, SOD и каталаза.

Результаты. У больных туберкулезом с рецидивами по сравнению с больными без рецидивов чаще предъявлялись жалобы на кашель и одышку, больший срок госпитализации, поздняя абацилляция. У больных с рецидивами отмечено выраженное подавление функциональной и специфической активности лимфоцитов и нейтрофилов, что подтверждается высокими показателями перекисного окисления липидов (Advanced Oxidation Protein Products - AOPP) и низкими показателями антиоксидантной системы (SOD и каталаза). Высокое содержание провоспалительных цитокинов у больных с рецидивами свидетельствует о более высокой активности воспалительного процесса у этих больных и соответствует низкому показателю бластообразования как на фитогемагглютинин, так и на туберкулин.

Заключение. Изменения содержания провоспалительных цитокинов, состояния клеточного иммунитета и особенностей реакций свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты свидетельствуют о более высокой активности воспалительного процесса у больных с туберкулезом легких с рецидивами по сравнению с больными без рецидивов, что обусловило большую продолжительность лечения в стационар, позднее абацилирование.

Ключевые слова: Провоспалительные цитокины, туберкулез, рецидив, клеточный иммунитет.

Introduction.

Tuberculosis is classified as a cytokine-dependent disease with a pronounced imbalance of T-lymphocyte subpopulations and changes in the cytokine network. The course of tuberculosis at the present stage is characterized by a variety of clinical and morphological features, which may be associated with the emerging secondary immunodeficiency, which is detected in the vast majority of patients with pulmonary tuberculosis (Erokhin V.V., 2009).

Like other mediators, cytokines serve for intercellular signaling during the development of the inflammatory process. In its initial stages, local tissue cells can secrete cytokines such as IL-6, but as soon as lymphocytes and mononuclear phagocytes appear in the focus of inflammation, they can, when activated by the action of an antigen, secrete their own cytokines (TNF- α , INF- γ), which, acting on the endothelium of local vessels, further enhance cell migration. (Kitaev M.I., et al. 2016; Shovkun L.A. et al. 2016). Cytokines act according to the relay principle, in the form of a cytokine cascade. They are secreted by cells only under external influences, providing homeostasis and immune protection. The main activity of cytokines is the regulation of the immune response. The cytokine system plays an important role in the regulation of inflammatory processes. Tuberculosis is accompanied by pronounced changes in the cytokine system (Urdahl K.B., et al. 2003). One of the reasons for the unfavorable course of tuberculosis may be the high production of pro-inflammatory cytokines.

Anti-inflammatory cytokines are able to suppress the cytotoxic activity of immunocompetent cells [Bowssiotis V. et al., 2000].

One of the reasons for the unfavorable course of tuberculosis may be the high production of pro-inflammatory cytokines. Anti-inflammatory cytokines are able to suppress the cytotoxic activity of immunocompetent cells [Bowssiotis V. et al., 2000].

The human immune system uses oxidative stress to fight pathogens, and some reactive oxygen species can serve as mediators in cellular signaling pathways. However, the most dangerous component of oxidative stress, the formation of reactive oxygen species (ROS), is very unfavorable for the immune system. To combat this adverse factor, there is an antioxidant system. Antioxidant levels and ensuring good protection from antioxidant systems are very important in preventing oxidative stress. Enzymes such as superoxide dismutase and catalase are involved in the complex mechanisms of antioxidant defense, which are released to reduce ROS levels.

Changes in the system of free radical oxidation and antioxidant protection also affect the course of the tuberculosis process (Shepelev A.P. et al., 2012).

The purpose of the study was to conduct a comparative study of the synthesis of pro-inflammatory cytokines, the state of cellular immunity, free radical oxidation reactions and antioxidant protection in patients with and without relapse of pulmonary tuberculosis.

Material and methods. The study was carried out on two groups of patients: the first group - basic which included 39 patients with relapsed pulmonary tuberculosis (TBR); 2nd control group - 39 patients with non-relapsed pulmonary tuberculosis (TB), and 100 healthy people.

In patients of both groups and healthy people, the content of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-2 IL-6) was determined in an enzyme immunoassay using kits from Vector-Best, the content of CD-3 lymphocytes, the severity of the reaction of blast transformation of lymphocytes to phytohemagglutinin (RBTL -fga) and tuberculin (RBTL-tub) according to the method of Ghinda S.S. (1982). NBT-test, as an indicator of neutrophil activity according to the Park B.H. et al. (1968). Marker AOPP (end products of deep oxidation of proteins) according to the method of Witko-Sarsat V. et al. (1996). SOD and catalase according to the method of Gudumac V., et al., (2010).

Results. In both groups there were patients comparable in sex and age. In both groups (table 1) there were significantly fewer women ($p<0.05$). Compared to TB patients, TBR patients had a significantly longer duration of hospital treatment ($p<0.01$), abacillation ($p<0.01$) occurred significantly later.

Compared to TB patients, TBR patients significantly (Table 2) more often complained of cough ($p<0.05$) and dyspnoea ($p<0.05$).

The content of CD-3 lymphocytes (table 3) in patients with TBR was $56.3\pm 1.33\%$. In patients with TB - $61.1\pm 1.28\%$, that is, significantly more ($p<0.001$). The content of CD-3 lymphocytes in both groups was significantly lower than in healthy people (from $p<0.05$ to $p<0.001$).

In RBTL, the rate of blast formation (table 3) for phytohemagglutinin in patients with TBR was $56.8\pm 0.96\%$, and for tuberculin $3.0\pm 0.19\%$. In patients with TB, phytohemagglutinin was $64.1\pm 0.77\%$, and tuberculin was $4.4\pm 0.28\%$, that is, in both cases it was significantly higher ($p<0.001$). The indices of blast formation for phytohemagglutinin and tuberculin in all cases significantly differed from those of healthy individuals (from $p<0.05$ to $p<0.001$).

NBT-test as an indicator of neutrophil activity, in patients with TBR was 0.11 ± 0.003 , which is significantly less than in patients with TB - 0.12 ± 0.004 ($p<0.05$). The NBT-test indicators in both groups were significantly lower than in healthy people ($p<0.001$).

Thus, in patients with TBR, both the activity of lymphocytes (functional and specific) and the activity of neutrophils are suppressed.

Table 1

Distribution of patients by sex, age and duration of treatment (M \pm m)

Indicators	Group 1 - TBR	Group 2 - TB
Age (years)	42,2 \pm 1,73	44,3 \pm 2,00
Gender: men (abs./%)	25 / 64,1 \pm 7,85	25 / 64,1 \pm 7,85
women (abs./%)	14 / 35,9 \pm 7,85●	14 / 35,9 \pm 7,85●
Duration of treatment (days)	93,9 \pm 7,81	64,6 \pm 3,88□
Abacillated (days)	79,6 \pm 9,19	49,2 \pm 3,66□

● - statistically significant difference between the indicators of men and women

□ - statistically significant difference between the indicators of groups 1 and 2

Table 2

Symptoms (M \pm m)

Indicators	Group 1 - TBR	Group 2 - TB
Cough (days)	38,8 \pm 6,23	22,9 \pm 2,82□
Sputum (days)	23,2 \pm 4,10	20,0 \pm 2,97
Shortness of breath (days)	30,9 \pm 6,27	15,2 \pm 2,71□
Chest pain (days)	9,2 \pm 2,80	4,11 \pm 1,61

□ - statistically significant difference between the indicators of groups 1 and 2

Table 3

Peculiarities of cellular immunity in the examined groups (M \pm m)

Indicators	Healthy	Group 2 - TBR	Group 1 - TB
CD-3 (%)	26,7 \pm 1,37	56,3 \pm 1,33Δ	61,1 \pm 1,28Δ□
РБТЛ (фра) (%)	78,4 \pm 0,72	56,8 \pm 0,96Δ	64,1 \pm 0,77Δ□
РБТЛ (руб) (%)	1,34 \pm 0,080	3,0 \pm 0,19Δ	4,4 \pm 0,28Δ□
NBT-test (усл.ед)	0,14 \pm 0,006	0,11 \pm 0,003Δ	0,12 \pm 0,004Δ□

□ - statistically significant difference between the indicators of groups 1 and 2

Δ - statistically significant difference between the indicators of healthy and sick people

Table 4

Peculiarities of the content of proinflammatory cytokines in the examined groups (M±m)

Indicators	Healthy	1st group - TBR	2nd group - TB
IL-2 (pg/ml)	4,2±0,23	23,6±1,25Δ	28,8±2,60Δ
IL-6 (pg/ml)	6,2±0,42	46,3±2,23Δ	36,8±2,17Δ□
TNF-α (pg/ml)	26,7±1,37	221±30,1Δ	118±10,5 Δ□

□ - statistically significant difference between the indicators of groups 1 and 2

Δ- statistically significant difference between the indicators of healthy and sick people

Table 5

Lipid peroxidation and the antioxidant system

Indicators	Healthy	1st group - TBR	2nd group - TB
AOPP (μM/l)	25,6±1,03	42,5±2,57Δ	33,5±2,76Δ□
SOD (u.c.)	831 ±29,2	717±101,3Δ	1086±146,9Δ□
Catalase (μM/l)	13,6±0,60	9,2±0,59 Δ	16,6±2,18Δ□

□ - statistically significant difference between the indicators of groups 1 and 2

Δ- statistically significant difference between the indicators of healthy and sick people

The content of IL-2 in patients with TBR (Table 4) was 23.6±1.25 pg/ml, and in patients with TB it was 28.8±2.60 pg/ml, that is, it did not differ significantly. The content of IL-6 in patients with TBR was 46.3±2.23 pg/ml, and in patients with TB it was 36.8±2.17 pg/ml, i.e. significantly lower ($p<0.05$). The content of TNF-α in patients with TBR was 221±30.1 pg/ml, and in patients with TB it was 118±10.5 pg/ml, i.e. significantly lower ($p<0.05$). The content of TNF-α, IL-2, IL-6 in all cases significantly differed from that of healthy people (from $p<0.05$ to $p<0.001$).

The high content of proinflammatory cytokines in patients with TBR indicates a higher activity of the inflammatory process in these patients.

The indicator (Table 5) of lipid peroxidation (AOPP) was most pronounced in patients with TRR 42.5±2.57 μM/l, which was significantly higher than in TB patients 33.5±2.76 μM/l ($p<0.05$). The indicator of the system of antioxidants (SOD), on the contrary, was significantly higher in patients with TB - 1086±146.9 u.c. vs. 717±101.3 u.c. in patients with TBR ($p<0.05$). The indicator of the antioxidant system (catalase), on the contrary, was significantly higher in patients with TB - 16.6±2.18 μM/l, versus 9.2±0.59 μM/l in patients with TBR ($p<0.05$).

The values of AOPP, SOD, catalase in all cases significantly differed from those of healthy people (from $p<0.05$ to $p<0.001$).

Conclusion. In patients with relapses, a pronounced suppression of the functional and specific activity of lymphocytes and neutrophils was noted, which is confirmed by high levels of lipid peroxidation

(AOPP) and low levels of the antioxidant system (SOD and catalase).

The high content of proinflammatory cytokines in patients with relapses indicates a higher activity of the inflammatory process in these patients and corresponds to a low blast formation rate for both phytohemagglutinin and tuberculin.

Changes in the content of pro-inflammatory cytokines, the state of cellular immunity and the characteristics of reactions of free radical oxidation and antioxidant protection indicate a higher activity of the inflammatory process in patients with pulmonary tuberculosis with relapses compared to patients without relapses, which led to a longer duration of hospitalization, late abacillation.

Publication realised within the project with the cipher 20.80009.8007.23, State Program 2020-2023.

Bibliography.

- Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. *Investigații biochimice*. Elaborare metodică. Micrometode, Vol. II. Tipografia Elena V. SRL. Chișinău, 2010, 98 p.
- Bowssiotis V., Tsai E., Ynis E. *IL-10 – producing T-cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patient*. Y. Clin. Invest. 2000. V. 105. № 9. P. 1317–1325.
- Park B.H. et al. *Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils*. The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532–534.
- Urdahl K.B., Liggitt D., Bevan M.J. et al. *CD8+ T cells accumulate in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected mice, but provide minimal protection*. J. Immunol. 2003. Vol. 170. № 2. P. 1987–1994.
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. *Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia*. Kidney Int. 1996 May;49(5):1304-1313].

6. Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. *Лабораторное дело.* – 1982. – № 8. – С. 23–25.
7. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза. *Проблемы туберкулеза.* – 2009. – № 11. – С. 3–9.
8. Китаев М.И., Алишеров А.Ш., Дуденко Е.В., Сыдыкова С.С., Чонорова О.А. Цитокиновый профиль больных лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом легких. *Вестник КРСУ.* 2012. Том 12. № 2, С. 75-79.
9. Шепелев А. П., Шовкун Л. А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии: монография. – Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 364с.
10. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной). *Медицинский вестник Юга России.* № 2, 2016. С. 79-81.

CZU: 616.2-002.5-053.2-07:576.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.19>

MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA ACTUALĂ AL BACILARITĂȚII ÎN TUBERCULOZA APARATULUI RESPIRATOR LA COPII PE FUNDALUL TEHNOLOGIILOR NOI DE DETECȚIE A MICOBACTERIILOR ȘI SCHEMELOR DE TRATAMENT

^{1,2}Constantin IAVORACHI, dr. hab. în șt. în med., prof. cerc., acad. al AȘMM,²Stela KULCIȚKAIA, dr. în în șt. med., conf. univ.,¹Alexandru CODREANU, microbiolog,¹Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru cor. al AȘMM,¹Valentina BOLOTNICOVA, dr. în șt. med., conf.cercet.,¹Albina BRUMARU, dr. în șt.med., conf.cercet.¹Andrei CORLOTEANU, master în managementul sănătății publice¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganuic”, Chișinău, Republica Moldova²IP USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*email: eltudor@yandex.ru*

Rezumat.

Problema emisiei bacteriene în tuberculoza aparatului respirator reprezintă o problemă actuală și semnificativă din punct de vedere practic pentru fiziologia pediatrică modernă.

Interesul sporit pentru această temă se datorează creșterii constante în ultimii ani a numărului de cazuri de tuberculoză (TB) cauzată de tulpini rezistente la medicamente ale agentului patogen și tehnologiilor inovatoare de laborator pentru determinarea sensibilității *Mycobacterium tuberculosis* la medicamente, precum și dificultăților în diagnosticul microbiologic al TB și tactica de tratament a copiilor bolnavi care nu elimină micobacterii. Este demonstrată eficacitatea tratamentului empiric.

Cuvinte-cheie: copii, tuberculoză, sensibilitate la medicamente, rezistență, selectarea empirică a medicamentelor antituberculoase.

Summary: Modern monitoring and evaluation of bacterial emission on the background of new micobacteria detection technologies and tuberculosis treatment schemes for respiratory tuberculosis in children.

The problem of bacterial emission in tuberculosis of respiratory sistem is a current and significant problem from a practical point of view for modern pediatric phthisiology.

Increased interest in this topic is due to the steady increase in tuberculosis (TB) cases in recent years due to drug-resistant strains of the pathogen and innovative laboratory technologies for determining the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs, as well as difficulties in microbiological diagnosis. TB and treatment tactics for sick children who do not eliminate mycobacteria. The effectiveness of empirical treatment is demonstrated.

Keywords: children, tuberculosis, drug sensitivity, resistance, empirical selection of anti-tuberculosis drugs.

Резюме: Современный мониторинг и оценка бактерио-выделения на фоне новых лабораторных технологий и схем лечения туберкулёза органов дыхания у детей.

Актуальной и практически значимой проблемой для современной фтизиатрии детского возраста является бактериовыделение при туберкулезе органов дыхания.

Повышенный интерес к данной теме обусловлен неуклонным ростом в последние годы числа случаев туберкулеза (ТБ), вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя и инновационными лабораторными технологиями определения лекарственной чувствительности МБТ, а также сложностями микробиологической диагностики ТБ и тактики лечения больных детей, не выделяющих микобактерии. Показана результативность эмпирического лечения.

Ключевые слова: дети, туберкулез, лекарственная чувствительность, устойчивость, эмпирический выбор противотуберкулезных препаратов.

Introducere.

Pentru Republica Moldova, fiind un teritoriu defavorizat din punct de vedere al epidemiologiei tuberculozei (TB) cu multirezistență a micobacteriilor (MDR MBT), în prezent, printre multitudinea de provocări actuale și de importanță capitală în problematica fiziologiei copilăriei și adulților sunt prezentate de către bacilaritate, generarea și extinderea rezistenței medicamentoase primare și dobândite (secundare) a micobacteriilor la unul, două sau mai multe medicamente, cu excepția izoniazidei (INH) și rifampicinei (RMP), precum și a (MDR) [2,11]. În același timp, cea mai mare semnificație clinică și epidemiologică este răspândirea rezistenței la cele mai eficiente medicamente principale de I-a linie - izoniazida și rifampicina.

În general este acceptat că pentru copii, fiind grupul vulnerabil al populației, pericolul epidemic este reprezentat în primul rând de "baciliferi" - pacienții cu tuberculoză activă a organelor respiratorii, eliminând în mediu micobacterii din complexul tuberculos (*Mycobacterium tuberculosis* complex), a cărui proprietate comună este creșterea lentă pe mediile de cultură solide - mai mult de 2 săptămâni. În același timp, cea mai mare amenințare vine de la pacienții cu TB MDR.

În contextul celor expuse mai sus, atenția sporită a cercetătorilor față de această problemă se datorează faptului că toate programele și proiectele epidemiologice se bazează pe o evaluare a poverii TB aparatului respirator, prezența sau absența cantitativă a emisiei bacteriene și caracteristica acesteia, iar acest lucru este imposibil fără metodele de laborator [3]. Așa cum este cunoscut, metodele și principiile de organizare a diagnosticului etiologic al TB includ 3 obiective:

- asigurarea confirmării/infirmării prezenței agentului cauzal al TB în materialul patologic;
- determinarea masivității emisiei bacteriene (gradul de pericol infecțios al pacientului);
- confirmarea/infirmarea agentului patogen TB MDR.

Cu toate acestea, metodele de examinare microbiologică sunt necesare nu doar pentru identificarea pacienților cu TB, verificarea diagnosticului și determinarea nivelului de extindere a rezistenței la medicamente, dar și pentru monitorizarea și corectarea chimioterapiei și evaluarea rezultatelor acesteia. Tratamentul și controlul TB este considerat a fi mai dificil dacă infectarea copiilor cu tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la medicamentele antituberculoase ale sursei de infecție cu apariția și dezvoltarea TB cu rezistență primară. Dezvoltarea rezistenței micobacteriilor la medicamentele antituberculoase în timpul tratamentului merită o atenție specială. În primul rând, acest lucru este aplicabil în cazurile de MDR/XDR TB.

De asemenea, este necesar de menționat că diagnosticul microbiologic al TB la copii este de obicei mai dificil decât la adulți. Acest lucru se datorează adesea absenței sputei sau dificultăților în colectare sau a altor probe legate de material patologic pentru diagnostic (spălături ale căilor respiratorii, spălări bronșice, lavaj bronhoalveolar). În plus, în cazurile copiilor deseori este absentă creșterea complexului *Mycobacterium tuberculosis* sau oligobacillaritate (mai puțin de 100 de celule MBT prezente în 1 ml de specimen examinat). Astăzi, în Republica Moldova, depistarea *Mycobacterium tuberculosis* se realizează în laboratoare bacteriologice de referință și toate regiunile țării au acces la diagnostic microbiologic de înaltă calitate. Trebuie remarcat faptul că următoarele metode directe sunt utilizate pentru a detecta *Mycobacterium tuberculosis*. Tradițional, se efectuează o microscopie cu frotiu dublu cu colorație Ziehl-Nelsen pentru a detecta bacteriile acido-rezistente, metoda de însămânțare (metoda culturală pentru detectarea și identificarea micobacteriilor) pe medii nutritive solide (mediu Levenshtein-Jensen) și lichide cu cultivare în sistem automat BACTEC MGIT 960. Metodele de însămânțare permit identificarea cu 20-40% mai multe cazuri de TB cu emisie bacteriană comparativ cu metoda microscopică, precum și obținerea culturii *Mycobacterium tuberculosis* necesară pentru determinarea sensibilității la întregul spectru de medicamente antituberculoase.

Metodele de cercetare moleculară bazate pe reacția de polimerază în lanț au fost utilizate pe scară largă și oferă o eficiență înaltă în obținerea rezultatelor. De asemenea, pentru detectarea rapidă (în decurs de 2 ore) a ADN-ului *Mycobacterium tuberculosis* și determinarea susceptibilității/rezistenței la medicamente, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat, începând cu anul 2011, utilizarea testului Xpert. În legătură cu importanța crescândă a supravegherii epidemiologice a rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* la medicamentele antituberculoase și a necesității unei abordări personalizate a chimioterapiei, a crescut și necesitatea de testare a sensibilității la medicamente. A devenit posibilă corecția tratamentului în timp util conform rezultatelor testului de sensibilitate la medicamente. Prin urmare, testarea sensibilității la medicamente (DS) este obligatorie pentru pacienții cu TB al căror material patologic de diagnostic conține ADN *Mycobacterium tuberculosis* sau cultură *Mycobacterium tuberculosis* (prin însămânțare).

Până în prezent, arsenalul laboratoarelor microbiologice dispun de două grupe de teste pentru aprecierea DS/DR: culturale (fenotipice) și moleculare (genetice). În același timp, la descrierea metodelor de laborator utilizate care vizează diagnosticarea infecți-

ei cu tuberculoză, trebuie subliniat că aceste tehnologii semnificativ se completează reciproc [1,10].

O atenție deosebită, un studiu detaliat și aprofundat este impus și de acel fapt că TB rezistentă la medicamente la copii se dezvoltă de obicei ca urmare a infectării cu un agent patogen rezistent, de aceea este important să se cunoască DS sursei de infecție, care permite administrarea unui tratament adecvat copilului [4,5,8].

Rezumând cele expuse, putem spune că analiza literaturii străine și a rapoartelor OMS [4,6,7,9] privind starea problemei emisiei *Mycobacterium tuberculosis* la copii și pacienții adulți cu TB organelor sistemului respirator prezintă un interes științific și practic major, crescând din an în an. Desigur, acest lucru se observă și în Republica Moldova, unde de asemenea se impune un studiu detaliat al situației epidemice și ameliorarea acțiunilor de control al acestei boli în rândul populației pediatrice.

Scopul studiului.

Prezentarea datelor științifice actuale privind frecvența și caracteristica emisiei de bacterii la copiii cu TB organelor sistemului respirator în epoca formării și extinderii nivelului de rezistență a agentului patogen la medicamente conform rezultatelor supravegherii epidemiologice și ale cercetărilor efectuate în Laboratorul Național de Referință de Microbiologie a TB al Institutului de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc” în perioada aa. 2015-2021. Evaluarea performanței clinice și demonstrarea posibilităților tacticii inovatoare (empirice) de tratament în cazurile de TB cu rezultat negativ al examenului microbiologic în materialul bronhopulmonar de diagnostic.

Material si metode.

Subiectul studiului a prezentat gradul și caracteristica emisiei de bacterii la copiii cu ”caz nou” și ”recidivă” de TB aparatului respirator. Obiectul studiului au fost acești pacienți în perioada anterior indicată.

Pentru atingerea scopului stabilit, la determinarea DS și stratificarea rezultatelor testelor de laborator s-a folosit clasificarea rezistenței la medicamente care este în vigoare din a. 2006 cu schimbări introduse în a. 2020. În același timp, s-au distins următoarele categorii de rezistență a *Mycobacterium tuberculosis*:

- monorezistentă - rezistentă la un singur medicament antituberculos (ATD);

- polirezistență - rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase, excluzând rezistența la Isoniazidă și la Rifampicină;

- multirezistență (MDR) - tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* sunt rezistente la cel puțin Rifampicina și Isoniazida.

Pre-XDR-TB: Tuberculoză cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care cuprinde definiția MDR/RR-TB și sunt, de asemenea, rezistente și la orice fluorochinolonă. Acestea sunt Levofloxacin și Moxifloxacin, deoarece sunt recomandate în prezent de OMS pentru includerea în regimuri mai lungi.

TB cu rezistență extinsă la medicamente (XDR-TB): Tuberculoză cauzată de tulpini de *Mycobacterium tuberculosis* care îndeplinesc definiția MDR/RR-TB și sunt, de asemenea, rezistente la orice fluorochinolonă și la cel puțin un medicament suplimentar din grupul A. Medicamentele din gr A includ: Lfx / Mfx, Bdq, Lzd. Prin urmare, XDR-TB este MDR/RR-TB cu rezistență la o fluorochinolonă și la cel puțin Bedaquiline sau Linezolid (sau ambele). Această definiție se va aplica în viitor oricăror medicamente din grupa A.

Pentru perioada anilor 2015-2021, 167 de copii au fost incluși în lista baciliferilor cu DS *Mycobacterium tuberculosis* stabilită, inclusiv 148 de pacienți cu tuberculoza organelor sistemului respirator diagnosticați ”caz nou” și 19 cu ”recidive” ale bolii. Separat este prezentat un grup (220) de copii, în care a fost utilizată o metodă moleculară genetică (testul Xpert) pentru a detecta prezența micobacteriilor și sensibilitatea la medicamente.

Pentru indicatorii care prezintă caracteristicile calitative s-au indicat numărul absolut și valoarea relativă procentuală (%). Recunoscând preocuparea actuală cu privire la bacilaritate, nu a fost lăsată fără atenție și una dintre problemele complexe și frecvent observate - tactica de tratament pentru TB respiratorie fără emisie bacteriană la copiii care trăiesc în focare de infecție tuberculoasă sensibilă la medicamente sau cu rezistență a sursei de infecție.

Posibilitățile de tratament eficient și sigur al TB în baza utilizării chimioterapiei empirice sunt prezentate pe exemplul de tratament în aa. 2019-2021 a 61 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0 - 17 ani diagnosticat cu ”caz nou” și ”recidive” ale bolii, care nu eliminău micobacterii și au fost în contact familial sau apropiat cu un pacient adult cu TB rezistentă la medicamente - RR/MDR/XDR TB. În structura formelor clinice la acești copii a predominat TB ganglionilor limfatici intratoracici - 44 de copii (72,1%). Complexul tuberculos primar a fost stabilit la 8 pacienți, TB pulmonară infiltrativă - la 8 copii, TB diseminată - la 10 copii. Faza evolutivă cu distrucție pulmonară detectată la 4 copii.

Având în vedere absența spectrului propriu de susceptibilitate la medicamente sau a rezistenței agentului patogen la medicamentele antituberculoase principale și de rezervă, copiilor li s-a atribuit un regim de tratament empiric, ținând cont de spectrul sensibilității la medicamente ale sursei de infecție.

Rezultate.

Distribuția baciliferilor în funcție de susceptibilitate/rezistența medicamentoasă este prezentată în Tabelul 1.

în materialul patologic examinat și determinarea DS comparativ cu metodele culturale.

Având în vedere faptul cât de dificilă și uneori controversată este problema semnificației diagnosti-

Tabelul 1.

Caracteristica bolnavilor baciliferi.

Anii 2015-2021	TB cazuri noi		TB recidive		Total	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Total pacienții	148		19		167	
Sensibili la preparate linia 1	114	77,0	12	63,2	126	75,4
INH	32	21,6	7	36,8	39	23,4
RMP	25	16,9	5	26,3	30	18,0
EMB	7	4,7	1	5,3	8	4,8
Total orice rezistență	34	23,0	7	36,8	41	24,6
Mono rezistență la INH	9	6,1	2	10,5	11	6,6
Mono rezistență la RFP	2	1,4	0	0,0	2	1,2
Mono rezistență la EMB	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total mono rezistență	11	7,4	2	10,5	13	7,8
INH+RMP	16	10,8	4	21,1	20	12,0
INH+RMP+EMB	7	4,7	1	5,3	8	4,8
Total MDR	23	15,5	5	26,3	28	16,8
INH+EMB	0	0,0	0	0,0	0	0,0
RMP+EMB	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Altă rezistență	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelul 2.

Rezultatele testării sensibilității la medicamente pentru *Mycobacterium tuberculosis* prin metode moleculare genetice.

Anii 2015-2021	TB cazuri noi		TB recidive		Total	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Total pacienți	196		24		220	
Xpert Sensibili	172	87,8	20	83,3	192	87,3
Xpert rezistență	24	12,2	4	16,7	28	12,7

Prin analiza și evaluarea sensibilității la medicamente a *Mycobacterium tuberculosis* la copiii cu TB organelor respiratorii conform tab. 1, trebuie remarcat faptul că majoritatea copiilor (75,4%) cu un rezultat pozitiv al emisiei bacteriene au rămas sensibili la preparatele de linia 1. Printre tulpini rezistente la medicamentele diagnosticate, rata TB MDR a fost de 16,8%, ceea ce, desigur, indică o vulnerabilitate epidemiologică.

Conform studiului nostru, metoda moleculară genetică a fost de o importanță deosebită în identificarea *Mycobacterium tuberculosis* și determinarea SD (tabelul 2).

Rezumând rezultatele studiului, poate fi menționat că diagnosticul molecular genetic a fost mai eficient pentru detectarea *Mycobacterium tuberculosis*

ce și clinice a bacilarității la copiii cu TB sistemului respirator din focarele de infecție tuberculoasă, rezultatele studiului nostru prospectiv privind utilizarea unui regim empiric de tratament antituberculos s-au dovedit a fi foarte valoroase.

Experiența acumulată până în prezent indică faptul că regimul empiric de tratament pentru cazurile noi și recidivele de TB a sistemului respiratorii permite obținerea unei recuperări clinice și morfologice maxime a pacienților, precum și îmbunătățirea calității vieții și prevenirea riscului de reapariție a bolii în stadiile precoce de monitorizare la pacienții diagnosticați cu "caz nou" de TB. În timpul studiului, a fost confirmată afirmația deja cunoscută - eficacitatea tratamentului și prognosticul bolii depind în cele din urmă de corectitudinea selectării empirice a medicamentelor antituberculoase.

Interpretarea clinică a rezultatelor chimioterapiei și evaluarea dinamicii proceselor au arătat că eficacitatea tratamentului pacienților în regimul empiric a fost mai înaltă comparativ cu pacienții la care li sau administrat tratament conform regimurilor standarde. S-a observat o accelerare evidentă a dinamicii pozitive: o reducere a timpului necesar pentru dispariția simptomelor respiratorii și de intoxicație, normalizarea leucohemogramei, resorbția modificărilor inflamatorii în țesutul pulmonar și ganglionii limfatici și închiderea cavității de distrucție. Nu poate fi neglijată și trebuie remarcată toleranța satisfăcătoare a medicamentelor antituberculoase, precum și un nivel înalt de aderență la tratament.

Concluzie.

Astfel, multidimensionalitatea bacilarității în TB sistemului respiratorii la copii este o problemă majoră terapeutică și de diagnostic. Trebuie remarcat în special că metodele moderne de diagnostic microbiologic genetice și molecular-genetice al TB sunt extrem de importante și solicitate, în ciuda abacilarității sau oligobacilarității la copii, deoarece permit nu doar argumentarea etiologiei procesului, ci și efectuarea de teste pentru a determina sensibilitatea la medicamente a agentului cauzal al bolii. Introducerea metodelor moleculare genetice rapide și extinderea algoritmilor de diagnostic au fost deosebit de semnificative pentru îmbunătățirea controlului extinderii tot mai largi a rezistenței la medicamente (RR/MDR/XDR) în TB la adulți și copii. În aceste condiții, au devenit relevante tactici noi de tratament a pacienților, cum ar fi selecția empirică a medicamentelor antituberculoase în efectuarea chimioterapiei.

Publicație realizată în cadrul proiectului Program de Stat 2020-2023, cu cifrul 20.80009.8007.23.

Bibliografie.

1. Crudu V., Sain D., Bortă V., *Principiile de interpretare a rezultatelor testării rezistenței M.tuberculosis prin metode molecular genetice: Xpert MTB/RIF*. Recomandări Metodice, 2016, 62p.

2. Tuberculoza la copii. Protocol clinic national, Chișinău, 2020.

3. ВОЗ. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью с на основе применения современных быстрых молекулярных методов. 2017- 27 с.;

4. ВОЗ. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза 2017 - 208с.

5. Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А., Хитева А.Ю., Виечелли Е.А. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких, 2018; том 96. №6, с.17-20. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-6-17-20.

6. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Химиотерапия туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков: новые вызовы-новые решения. Вестник ЦНИИТ, 2021; №1, с.58-64. DOI:10.7868/52587667821010076.

7. Партнеры во имя здоровья. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Международное издание, 2003, 173 с.

8. Стерликов С.А., Самойлова А. Г., Тестов В.В., Глебов К.А., Васильева И.А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких, 2018; том 96. №11, с.28-33. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33.

9. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. Под редакцией А.Э.Эргешова, Е.С. Овсянкиной, М.Ф. Губкиной. М.2019, 520 с.

10. Чумакова Е.С., Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Одинец В.С. Роль теста *GeneXpert MTB/RIF* в повышении эффективности лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом в Ставропольском крае Российской Федерации. Вестник ЦНИИТ, 2018; №1, с-76-83. DOI:10.7868/52587667818010090.

11. Яворский К.М., Александров С.М., Вильк В.В., Тудор Е.М., Доника А.Ф., Болотникова В.А., Московчук А.Ф., Брумариу А.Г., Корлотяну А.А. Современные возможности и приоритетные задачи по противодействию распространения туберкулеза в Республике Молдова (к 60-летию Института Фтизиопульмонологии «Кирилл Драганюк». Вестник ЦНИИТ, 2019; №4, с-70-75. DOI:10.7868/52587667819040083.

CZU: 616.24-002.5-036.65-616.89-008.441.13
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.20

PATOGENEZA ŞI CARACTERISTICA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A RECIDIVELOR TUBERCULOZEI PULMONARE LA PACIENȚII CU DEPENDENȚĂ DE ALCOOL ŞI LA PERSOANELE FĂRĂ ADĂPOST

¹Elena TUDOR, dr. în şt. med., conf. cercet., membru cor. al AŞMM,

^{1,2}Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în şt. med., prof. cercet., acad. al AŞMM,

¹Albina BRUMARU, dr. în şt. med., conf. cercet.,

²Stela KULCIŢKAIA, dr. în şt. med., conf. univ.,

¹Valentina BOLOTNICOVA, dr. în şt. med., conf. cercet.,

¹Anna MOSCOVICIUC, dr. în şt. med., conf. cercet.,

¹Galina CRIVENCO, dr. în şt. med., conf. cercet.,

¹Andrei CORLOTEANU, master în managementul sănătăţii publice.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldova

²IP USMF “Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, Republica Moldova

email: eltudor@yandex.ru

Rezumat.

Articolul este dedicat unui subiect actual – comorbidităţii recidivelor tuberculozei pulmonare şi dependenţa de alcool, fiind un factor de risc cel mai semnificativ pentru dezvoltarea şi prognosticul recăderilor.

Pentru a studia particularităţile patogenetice, caracteristica clinico-epidemiologică şi eficacitatea tratamentului recidivelor TB pulmonare asociate cu etilismul şi vagabondajul (persoane fără adăpost) a fost analizată structura demografică, socială şi clinică a 139 de pacienţi.

S-a stabilit că managementul acestor pacienţi este foarte dificil din cauza relaţiei şi influenţei reciproce a TB pulmonare, abuzului de alcool şi modului de viaţă. Efectul dăunător al abuzului de alcool a condiţionat un nivel ridicat de polymorbiditate şi riscul potenţial asociat de efecte adverse, complianţa slabă a pacientului şi întreruperi frecvente ale tratamentului, care scad eficacitatea tratamentului şi impun prognostic nefavorabil. Aşadar, problemele de depistare, diagnostic, consiliere şi corectare a modului de viaţă la pacienţii comorbizi cu recidive ale TB pulmonare necesită o atenţie deosebită şi un studiu detaliat de către o gamă largă de specialişti, iar pacienţii au nevoie de o abordare personalizată, datorită semnificaţiei lor sociale şi epidemiologice.

Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară, recădere, etilism, comorbiditate, persoane fără adăpost.

Summary. Pathogenesis, clinical and epidemiological characteristics of relapses of pulmonary tuberculosis in patients with alcohol addiction and homeless people.

The article is dedicated to a current topic today - the comorbidity of recurrences of pulmonary tuberculosis and alcohol dependence as the most significant risk factor for the development and prognosis of relapses.

In order to study the pathogenetic peculiarities, the clinical-epidemiological characteristic and the effectiveness of the treatment of pulmonary TB recurrences associated with alcoholism and homelessness (homeless people), the demographic, social and clinical structure of 139 patients was analyzed.

It has been established that the management of these patients is very difficult due to the relationship and mutual influence of pulmonary TB, alcohol abuse and lifestyle. The harmful effects of alcohol abuse have led to high levels of polymorbidity and the potential risk of side effects, poor patient compliance, and frequent treatment interruptions, which reduce the effectiveness of treatment and lead to an unfavorable prognosis. Therefore, the problems of detecting, diagnosing, counseling and correcting the lifestyle of comorbid patients with recurrent pulmonary TB require special attention and a detailed study by a wide range of specialists, and patients need a personalized approach, due to the significance their social and epidemiological.

Keywords: pulmonary tuberculosis, relapse, alcoholism, comorbidity, homelessness.

Резюме. Патогенез и клиничко-эпидемиологическая характеристика рецидивов туберкулёза лёгких у больных с алкогольной зависимостью и бездомных лиц.

Статья посвящена актуальной теме сегодняшнего дня - коморбидности рецидивов туберкулеза лёгких (ТБЛ) и алкоголизма как наиболее значимого фактора риска развития и прогноза рецидива. Для изучения патогенетических особенностей, клиничко-эпидемиологической характеристики и эффективности лечения рецидивов ТБЛ, сочетанных с алкоголизмом и бродяжничеством (лица БОМЖ), проанализирована демографическая, социальная и клиническая структура 139 больных. Установлено, что ведение таких пациентов представляет большие слож-

ности из-за взаимосвязи и взаимовлияния ТБЛ, алкоголизма и образа жизни. Пагубное действие злоупотребления алкоголя сказалось на высоком уровне полиморбидности и связанным с ним потенциальном риске развития побочных эффектов, неудовлетворительном комплаенсе больных и частых отрывов от лечения, снижающих эффективность лечения и ухудшающих прогноз. Поэтому вопросы выявления, диагностики, курации и коррекции образа жизни у коморбидных больных с рецидивами ТБЛ требуют пристального внимания и детального изучения со стороны широкого круга специалистов, а больные – персонифицированного подхода, ввиду их социально-эпидемиологической значимости.

Ключевые слова: туберкулез легких, рецидив, алкоголизм, коморбидность, лица БОМЖ.

Introducere.

Conform datelor literaturii de specialitate [3,8,11,13], printre factorii semnificativi de risc medicali și sociali care afectează sănătatea respiratorie a populației, în special tuberculoza (TB) pulmonară, majoritatea cercetătorilor disting alcoolismul și vagabondajul. În același timp, frecvența recidivelor TB pulmonare este unul dintre indicatorii importanți pentru evaluarea eficacității asistenței specializate antituberculoase. Deoarece pacienții cu dependență de alcool ocupă un loc important în epidemiologia tuberculozei, problema recăderilor TB pulmonare și a comorbidității rămâne foarte relevantă, întrucât prezintă un interes științific și practic în situația epidemiologică actuală și merită o atenție deosebită a diverșilor specialiști cu scopul unui studiu mai aprofundat [2,6,12]. Importanța unui dialog interdisciplinar între medicii ftiziopulmonologi, narcologi și medici de familie a devenit deosebit de evidentă în timpul pandemiei de COVID-19. Dar chiar și în perioada pre-epidemică, s-a demonstrat că există o influență reciprocă directă între TB pulmonară și etilism. Abuzul de alcool și etilismul cronic reduc drastic rezistența macroorganismului la multe boli, inclusiv și la TB pulmonară. S-a observat că la marea majoritate a pacienților, TB se dezvoltă pe fondalul etilismului, și mai rar îl precede [2,5,9,10].

În plus, dezorientarea socială a acestor pacienți impune un management social-determinant, consolidând abilitățile și resursele care ar permite oamenilor să preia controlul asupra propriei stări de sănătate. Un rol cheie în acest sens se atribuie combaterii stigmatizării pacienților [1,4,7,13].

De asemenea, este esențial de subliniat că problema TB pulmonare, alcoolismului și vagabondajul nu este pur medicală, dar conține și aspecte etice, psihologice și socio-economice. Și nu este surprinzător faptul că interesul științific față de acesta este încă mare. Rezolvarea unui număr de probleme științifice legate de posibilitatea combinației acestor două maladii va permite nu doar reducerea acumulării unor astfel de pacienți în contingente prin corecție și reabilitare, dar și dezvoltarea măsurilor de prevenire a tuberculozei și recidivelor în rândul persoanelor social dezadaptate (persoane fără adăpost).

Scopul.

Studierea și evaluarea impactului etilismului asupra dezvoltării, evoluției clinice și prognosticului recidivelor TB pulmonare. Ameliorarea eficienței depistării și tratamentului pacienților cu recidive ale TB asociată cu etilismul, prin optimizarea monitorizării epidemiologice și intensificarea complexului de măsuri antituberculoase.

Material și metode.

Acest studiu științific se bazează pe datele monitorizării privind recidivele TB pulmonare asociată cu etilismul și vagabondajul, precum și datele privind analiza datelor din formularele statisticilor oficiale de stat. A fost realizat un studiu de cohortă retrospectiv și prospectiv al particularităților clinice și epidemiologice ale recidivelor TB la pacienții care suferă de etilism - 139 de pacienți, inclusiv persoane fără adăpost - 32, înregistrați în sectorul civil al regiunii malului drept al râului Nistru și UTA Găgăuzia în anul 2019-2021. Au fost studiate datele clinice, anamnestic și fizice, tabloul social al pacienților, evoluția recidivelor și rezultatele tratamentului în condiții de spitalizare și de ambulator în managementul pacientului.

Rezultate și discuții.

O analiză retrospectivă și operațională a problemei combinației TB pulmonare și etilismului a demonstrat că complexitatea și particularitățile managementului pacienților care suferă de dependență de alcool constă în versatilitatea acestuia. Medicii trebuie să coordoneze nu doar problemele pur ftiziopneumologice, dar și de probleme narcologice, psihologice și sociale.

Pe fondalul suprimării reactivității generale a macroorganismului, în incidența TB la persoanele care suferă de dependență de alcool, un rol important îl joacă afectarea toxică a sistemului bronhopulmonar (pneumonii frecvente, bronșită, dezvoltarea pneumosclerozei, emfizem, atelectazie). Hemoragia pulmonară și hemoptizia sunt complicații frecvente ale TB pulmonare atunci când este asociată cu etilismul. Și în tratamentul TB la pacienții cu etilism se observă adesea modificări reziduale pronunțate în țesutul pulmonar, ceea ce creează condiții pentru apariția și dezvoltarea recidivelor bolii, în special în cazurile cu statut social decăzut al pacientului, neglijarea reco-

mandărilor medicale, condiționate de degradarea personalității sau a indisciplinei. Majoritatea pacienților din această categorie se caracterizează printr-o scădere a proceselor cognitive, motiv pentru care nu consideră simptomele bronhopulmonare alarmante sau cu pericol pentru viață. Fiind expuși riscului de apariție a TB, ei se dezic deseori de examinările profilactice și apelează târziu la medic. Trebuie remarcat faptul că abuzul de alcool și etilismul au o acțiune toxică nu doar asupra plămânilor, dar și asupra sistemului cardiovascular, ficatului, pancreasului, rinichilor și sistemului nervos. Printre complicațiile abuzului de alcool, în primul rând, este necesar să se evidențieze sindromul de sevraj la alcool care apare ca urmare a opririi consumului sau a reducerii dozei de alcool. Și acest lucru ar trebui inclus în planul de conduită a pacienților cu TB. Fără deliverarea pacientului de sindromul de sevraj, menționează E.V. Filippova et al. [14] tratamentul nu va avea succes.

Distribuția pacienților care suferă de recidiva TB și etilism, în funcție de statutul medical și social, este prezentată în tabelul 1.

Durata recidivelor, formele clinice și faza procesului tuberculos sunt prezentate în tabelul 2.

Majoritatea pacienților cu recidive ale TB pulmonare, care sufereau de etilism, au fost diagnosticați cu diferite boli cronice concomitente, care au afectat negativ evoluția tuberculozei pulmonare și eficacitatea chimioterapiei. Mai mult, frecvența bolilor concomitente depinde nu numai de vârsta pacientului, de caracteristica procesului specific, dar și de stadiul etilismului. În stadiile mai avansate ale etilismului, a fost stabilită o combinație de trei sau mai multe boli concomitente. Pe lângă tuberculoză, din infecții au fost identificate hepatitele virale B și C, infecția cu HIV, boli ale sistemului cardiovascular, ale organelor digestive și patologia bronhopulmonară nespecifică (tabelul 3).

Tabelul 1.

Caracteristica social-demografică a pacienților.

Parametri	Anul de studiu și NR. Pacienților comorbizi					
	a.2019 n=45		a.2020 n=37		a.2021 n=57	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Domiciliu:						
urban	18	40,	14	37,8	26	45,6
rural	27	60,0	23	62,2	31	54,4
Fără domiciliu stabil	12	26,7	7	19,0	13	22,8
Sex: masculin	35	77,8	33	89,0	49	86,0
femenin	10	22,2	4	10,8	8	14,0
Asigurat	15	33,3	12	32,4	17	29,8
Nu asigurat	30	66,7	25	67,6	40	70,1
Ocupație :						
angajat	6	13,3	1	2,7	6	10,5
invalid	4	8,9	5	13,5	6	10,5
pensionar	2	4,4	6	16,2	4	7,0
student	0	0,0	0	0,0	0	0,0
neangajat	33	73,3	25	67,6	41	71,9
Salariat (idemnizații, burse, pensii)	10	22,2	12	32,4	16	28,0
nu salariat	33	73,3	23	62,2	36	63,2
Alte venituri	2	4,4	2	5,4	5	8,8
Studii:						
primare	20	44,0	18	48,6	11	19,3
medii (învățământ secundar)	15	33,3	10	27,0	36	63,2
medii specialitate	6	13,3	5	13,5	5	8,8
superiore	2	4,4	1	2,7	1	1,8
fără studii	2	4,4	3	8,1	4	7,0
Condiții de viață: satisfăcătoare	7	15,6	13	35,1	9	15,8
nesatisfăcătoare	38	84,4	24	64,9	48	84,2
Sa aflat în detenție ultime 2 ani	1	2,2	2	5,4	0	0,0

Tabelul 2.

**Distribuția pacienților conform formelor clinice și fazelor tuberculozei,
structura rezistenței micobacteriilor.**

Parametri	Anii de studii și frecvența apariției					
	a.2019 n=45		a.2020 n=37		a.2021 n=57	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Durata recidivei: (termeni de observație în grupul inactiv) – până la 1 an	5	11,1	5	13,5	4	7,0
Mai mult de 1 an	40	88,9	32	86,5	53	93,0
Formele clinice de TB: infiltrativă	37	82,2	34	91,9	47	82,5
nodulară	1	2,2	0	0,0	0	0,0
fibro-cavitară	5	11,1	1	2,7	7	12,3
diseminată	2	4,4	2	5,4	3	5,3
Faza distructivă: unilaterală	13	28,9	11	29,7	16	28,1
bilaterală	11	24,4	8	21,6	11	19,3
Bacilaritatea:	27	60,0	20	54,1	29	50,9
DR rezistent	7	15,6	4	10,8	10	17,5
monorezistent	3	6,7	3	8,1	3	5,3

Tabelul 3.

Frecvența și structura comorbidităților.

Boli concomitente	Anii de studii.					
	a.2019 n=45		a.2020 n=37		a.2021 n=57	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
HIV/SIDA	2	4,4	4	10,8	5	8,8
Hepatita virală cronică B	2	4,4	1	2,7	1	1,8
Hepatita virală cronică C	1	2,2	1	2,7	4	7,0
Infecția COVID 19	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Patologia cardio-vasculară	3	6,7	4	10,8	3	5,3
Patologia sistemului respirator	5	11,1	1	2,7	6	10,5
Patologia tractului gastro-intestinal și hepatică	6	13,3	3	8,1	4	7,0
UDI și bolile psihice	11	24,4	6	16,2	6	10,5
Patologia renală	1	2,2	0	0,0	1	1,8

Tabelul 4.

Eficacitatea și rezultatele tratamentului.

Rezultate	Anii de studiu					
	a.2019 n=45		a.2020 n=37		a.2021 n=57	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Vindecat	16	35,6	13	35,1	*	
Tratament încheat	10	22,2	10	27,0	*	
Eșec	2	4,4	1	2,7	*	
Pierdut din supraveghere TB	6	13,3	7	18,9	*	
Deces progresare TB	9	20,0	2	5,4		
Deces alt motiv	2	4,4	3	8,1		
Nu s-a inițiat tratament			1	2,7		

Notă* prelungesc tratamentul și monitorizarea

În plus, mulți dintre pacienții cu TB asociată cu etilism sufereau și de alte boli cronice, pentru care au fost nevoiți să administreze diverse tratamente medicamentoase. Desigur, acest lucru a dus la polipragmatism și la dezvoltarea reacțiilor adverse, a contribuit la scăderea complianței. Pe fondalul autoevaluării inadecvate a stării de sănătate, pacienții deseori au întrerupt tratamentul. Polimorbiditatea inerentă a pacienților cu etilism cronic i-a făcut mai puțin adaptați social, iar imaginea medico-socială a fost foarte nefavorabilă.

Studierea particularităților evoluției și al rezultatelor finale a permis să se stabilească că combinația dintre etilism și TB pulmonară este un factor de prognostic nefavorabil pentru vindecare. Există o dependență directă între caracterul (severitatea) procesului tuberculos și gravitatea exprimării etilismului cronic. La pacienții care suferă de etilism, procesul tuberculozei în timpul recidivelor bolii se caracterizează printr-o evoluție mai severă comparativ cu cei diagnosticați cu cazuri noi de tuberculoză. În plus, simptomele cumulative ale etilismului concomitent, care maschează manifestările clinice ale TB, determină o natură calitativ nouă a bolii și necesită abordări inovatoare pentru diagnosticarea și tratamentul acestor pacienți.

În ceea ce privește eficacitatea tratamentului și rezultatele, conform analizei datelor, acestea s-au dovedit a fi nefavorabile din motivele indicate mai sus. Acest lucru s-a reflectat în eșecurile tratamentului, întreruperile frecvente și un procent mare de progresare a tuberculozei, a complicațiilor sale cu un rezultat fatal (tabelul 4). Totodată, trebuie menționat că în condițiile actuale managementul pacienților care suferă atât de TB pulmonară, cât și de etilism prevede tratamentul acestor bolnavi în instituții medicale specializate convenționale, obținând și unele succese.

Notă* prelungesc tratamentul și monitorizarea

De interes cunoscut este ponderea (rata) recidivelor comorbide (TB pulmonară+etilism) în rapoartele statistice privind recidivele tuberculozei pulmonare în regiunea menționată a Republicii Moldova. S-a constatat 430 recidive ale TB pulmonare în 2019; recidive combinate (TB+etilism) au fost înregistrate la 45 de pacienți (10,5%); în 2020 din 285 recidive TB pulmonară în 37 (13,5%); în 2021, din 339 de recidive ale TB pulmonare, 57 au avut etilism (16,8%).

Concluzie.

Astfel, o analiză clinică și epidemiologică multi-dimensională a recidivelor TB pulmonare asociate cu etilismul și vagabondajul a arătat că, în pofida succesului evident în controlul TB în ultimii ani, problema medicală globală a tandemului pathologic: tubercu-

loză-etilism, necesită o atenție deosebită și un studiu aprofundat de către o gamă largă de specialiști. Complexitatea identificării și diagnosticării, particularităților evoluției, problemele de management, corijarea modului de viață al pacienților comorbizi și neadaptați social ocupă un loc special în schemele de gestionare și organizare a tratamentului și îngrijirii preventive. Analiza datelor prezentate indică faptul că pacienții cu comorbidități, la care există un risc mai mare de evoluție nefavorabilă, precum și persoanele din grupurile de risc social (persoane fără adăpost), necesită o abordare personalizată. Totodată, având în vedere importanța influenței reciproce a TB și etilismului, pare oportună dezvoltarea interacțiunii și continuității în activitatea organizațiilor medicale și sociale. Realizarea unei probleme urgente identificată, este necesar să se consolideze desfășurarea activităților de informare și explicație în rândul populației cu privire la prevenirea și controlul tuberculozei, etilismului și vagabondajului. Datorită naturii multifactoriale a patogenizei tuberculozei și a recidivelor acesteia, pentru a atinge obiectivele principale ale strategiei OMS de eliminare a epidemiei acestei boli, o componentă importantă a acesteia ar trebui să fie identificarea unor legături suplimentare în patogeneză și discuție a tuturor mecanismelor posibile de interacțiune reciprocă a diversilor factori de risc.

Publicație realizată în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.23, Program de Stat 2020-2023.

Bibliografie:

1. Craig G.M., Daftary A., Engel N., O Driscoll S., Joannaki A., *Tuberculosis stigma as a social determinant of health systematic mapping review of research in low incidence countries*. Int. J.Infect. Dis. 2017, 56:90-100 (<http://www.science-direct.com/science/article/pii/S120197121631195X>, accessed 10 May 2017).
2. Daxini A.B., Pandey A.C., Vasava J.N., *Alcohol abuse; A cause of default in tuberculosis treatment in rajkot*. J. Res.Med.Dental Science. 2015, vol.3, n3, p.182-184.
3. Ince K., Jumuk Z., Ozturk G., *The effect of alcohol use on course of tuberculosis disease*. Europ. Resp. Journ., 2003, v.22, suppl.45, s.22.
4. Rotaru Doina-Maria. *Influența factorilor medico-sociali asupra sănătății persoanelor neasigurate din Republica Moldova*. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 2016, 29 p.
5. Zakoska M. *Risc factors for relapses of tuberculosis*. Europ. Resp. Journ., 2003, v.22, suppl.45, s.2172.
6. Аллилуев А.С., Филинюк О.В., Шнайдер Е.Е., Голубчиков П.Н., Амичба Д.Э. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких, 2018; том 98. №11, с.21-26. [HTTP://DOI:ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26](http://DOI:ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26).

7. ВОЗ. Модель противотуберкулезной помощи, ориентированной на нужды людей. Концептуальный проект для стран Восточной Европы и Центральной Азии, 2017, 55 с.

8. Кирик Ю.В. Научное обоснование оптимизации медицинского обслуживания лиц без определенного места жительства. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Хабаровск, 2008, 26 с.

9. Менделевич В.Д. Проблема коморбидности туберкулеза и алкогольной зависимости: от клинических корреляций к организации интегративной помощи. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева, 2015, Т. XLVII, № 4, с. 71-78.

10. Плиева С.А. *Прогнозирование рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях*. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 2017, 26 с.

11. Сагалбаева Г.Ж., Мордык А.В., Кортусова Л.Н., Евдокименко С.И. Причины формирования и структу-

ра клинических форм туберкулеза ранних и поздних рецидивов заболевания. Туберкулез и болезни легких, 2015, №5, с.163-164.

12. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И. Артюшкевич В.С., Недзведь М.К., Скрыгина Е.М. Туберкулез на фоне хронической алкогольной интоксикации: структура летальности, причины смерти и морфологические особенности. Туберкулез и болезни легких, 2014, №10, с.38-42.

13. Турсунходжаева Л.А., Баймирова Л.Т. Оценка эффективности тренинга развития социального интеллекта у лиц, страдающих алкогольной зависимостью. Лечащий врач, 2021; том 24, № 10, с. 22-27. DOI: 10.51793/OS.2021.24.10.004.

14. Филиппова Е.В., Кондрашова Ю.К., Тагоев Ю.Ш. Хронофармакология алкоголизма. Лечащий врач, 2021; том 24, № 11, с. 64-66. DOI: 10.51793/OS.2021.24.11.010.

УДК 616.24-002.5-07-053

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.21>

СОПОСТАВЛЕНИЕ ТЕСТОВ С АНТИГЕНАМИ ESAT6-CFP10 IN VIVO И IN VITRO ПРИ ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Марина Эдуардовна ЛОЗОВСКАЯ – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой

Наталья Александровна НИКИФОРЕНКО – аспирант

Елена Борисовна ВАСИЛЬЕВА – доцент

Юлия Анатольевна ЯРОВАЯ – доцент

Людмила Владимировна КЛОЧКОВА – доцент

Анастасия Владимировна ШОРИНА – клинический ординатор

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России. Кафедра Фтизиатрии.

e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Резюме:

Исследование посвящено сравнению результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), содержащим белки ESAT-6 и CFP-10 и теста QuantiFERON (QFT) у детей с различными формами туберкулезной инфекции. Результаты пробы с АТР и QFT совпадали у 164 детей (82,4%) случаев. Оба теста были положительны у 140 (70,4%) пациентов, оба отрицательны – у 24 (12,0%). Противоположные результаты наблюдались у 35 (17,6%) детей. Наиболее частой была комбинация результатов АТР-положительный/QFT-отрицательный – 23 (11,6%), реже встречалось сочетание АТР-отрицательный/QFT-положительный – 12 (6,0%). Сделано заключение, что тест с АТР предпочтителен при скрининге детей на туберкулез как более простой и дешевый. Дополнительно применение QFT показано в сложных диагностических случаях, при недавнем сроке заражения, у детей раннего возраста, при наличии иммунодефицитов.

Ключевые слова: кожный тест, аллерген (АТР), дети.

Abstract: Comparison of tests with antigens ESAT6-CFP10 in vivo and in vitro in latent infection and local forms of tuberculosis in children

Study aimed to compare the results of skin test with allergen tuberculosis recombinant (ATR), containing proteins ESAT-6 and CFP-10 and QuantiFERON test (QFT) in children with different forms of tuberculosis infection.

The results of test with ATR and QFT coincided with 164 (82.4%) children. Both tests were positive in 140 (70.4%) patients, both tests were negative in 24 (12.0%). The opposite results were obtained in 35 (17.6%) children. The most common combination was ATR -positive/QFT-negative – 23 (11.6%), the less common type was ATR-negative/QFT-positive – 12 (6.0%). It was concluded that test with ATR has advantages in screening children for tuberculosis since it is simpler and cheaper. Additionally, the use of QFT is indicated in difficult diagnostic cases, with a recent infection, in young children, in the presence of immunodeficiency.

Keywords: skin test, allergen (ATR), children.

Введение.

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и туберкулеза (ТБ) у детей используется внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР или Диаскинтест) [1, 2, 6], содержащим антигены микобактерии туберкулеза (МБТ): ESAT6-CFP10. Вместе с тем, в зарубежных странах с высоким уровнем экономики используются тесты *in vitro*, основанные на индукции интерферона-гамма под воздействием тех же антигенов Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) [7, 8, 9]. К ним относится, в частности, QuantiFERON-тест (QFT), который сертифицирован в нашей стране, но применяет-

ся ограничено в связи с высокой стоимостью и сложностью исполнения. Однако в ряде случаев (наличие противопоказаний к постановке внутрикожных проб, различные варианты иммунодефицитов, желание родителей и др.) использование QFT оправдано наряду с АТР или вместо него [3, 4, 5]. В связи с этим целью нашего исследования стал анализ результатов одновременного применения тестов АТР и QFT для определения особенностей реагирования организма ребенка *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы

В исследование включены 199 детей (100 мальчиков, 99 девочек) в возрасте от 6 мес. до 14 лет с различными вариантами туберкулезной инфекции, в зависимости от которых они были раз-

делены на три группы: I группа: с ЛТИ – 78 детей, II группа: с локальными формами ТБ – 88 детей, III группа: с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) в виде кальцинатов в органах дыхания – 33 ребенка. У детей, больных туберкулезом (II группа – 88 детей), отмечались следующие формы: туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) – 54 (61,4%), в том числе осложненный (очаги отсева, туберкулез бронхов, бронхолегочное поражение) – 18 случаев (33,3%), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 18 (20,5%), инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – 4 (4,5%), плеврит – 4 (4,5%), генерализованный туберкулез легких – 8 (9%), в том числе менингит – 1 (1,1%). Все дети прошли комплексное фтизиатрическое обследование, включающее компьютерную томографию органов грудной полости. Бактериовыделение было обнаружено у шестерых детей. Пробы с АТР и QFT проводились до начала химиотерапии с интервалом не более 1 недели, причем QFT выполнялся первым. Использовалась тест-система QuantiFERON-TB Gold (QFT) ELISA, содержащая пептидные антигены ESAT6, CFP10 и TB7.7 производство QIAGEN Германия. Полученные данные обрабатывались при помощи лицензионной программы Statistica 6.1. При определении достоверности разности относительных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Взаимосвязь показателей изучалась методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r).

Результаты

Результаты параллельной постановки пробы с АТР и QFT представлены в таблице. Положительные результаты пробы с АТР отмечались в целом у 163 детей (82,0%), в I группе у 74 детей (94,9%), во II группе у 72 детей (81,7%), в III группе у 17 детей (51,5%). Положительные результаты QFT отмечались у 152 ребенка (76,4%), в I группе 66

детей (84,6%), во II группе 71 ребенок (80,6%), в III группе 15 детей (45,7%). Сопоставление результатов пробы с АТР и QFT выявило их совпадение у 164 детей (82,4%) случаев. Оба теста положительные были у – 140 детей (70,4%), оба отрицательных – у 24 детей (12,0%). Разнонаправленные тесты были у 35 детей (17,6%) (см. таблицу), они встречались во всех трех группах наблюдения. Среди 35 детей с противоположными результатами двух тестов в большинстве случаев положительный тест с АТР сочетался с отрицательным QFT – 23 (11,6%): в I группе (ЛТИ) отличия между вариантами расхождения тестов были статистически значимы ($\chi^2=5,2$, $p < 0,02$) (см. таблицу). У 12-ти (6%) детей при отрицательной пробе с АТР наблюдался положительный QFT. Корреляция между уровнями проб с АТР и QFT в их количественных значениях отсутствовала ($r=0,15$). В группе детей с отрицательным QFT и положительным АТР (23 ребенка) проанализированы размеры папул в пробе с АТР, они оказались гиперергическими – 6 (26,0%), выраженными – 8 (34,8%), умеренно выраженными – 5 (21,8%), слабо выраженными – 4 (17,4%). Таким образом, преобладали гиперергические и выраженные реакции (60,8%). Средний размер папулы пробы с АТР при отрицательных значениях QFT составил $10,2 \pm 1,0$ мм. При отрицательных реакциях на АТР и положительных QFT (12 человек) мы рассмотрели количественные показатели уровня гамма-интерферона, они составили от 0,384 МЕ/мл до 4,355 МЕ/мл. В «серую зону», которая составляет 0,2-0,6 МЕ/мл (при официальном пороговом значении 0,35МЕ/мл), вошли результаты двух детей.

Отрицательные результаты обоих тестов у больных туберкулезом детей (II группа) – 10 (11,5%) наблюдались при сочетании ТБ/ВИЧ, при генерализованных формах туберкулеза, остро текущем плеврите и были связаны с анергией. У больных с остаточными посттуберкулезными изменениями (III группа) – 14 (42,2%) отрицатель-

Таблица 1

Проба с АТР и QFT у детей с различными вариантами туберкулезной инфекции

Группы детей	Положительные оба теста	Отрицательны оба теста	Разнонаправленные результаты тестов	
			АТР-положит. QFT- отрицат.	АТР-отрицат. QFT-положит.
I гр. ЛТИ, n=78	62 (79,5%)	0	12 (15,4%)	4 (5,1%)
$\chi^2=5,2$ $p < 0,02$				
II гр. Туберкулез активный, n=88	65(73,8%)	10 (11,5%)	7 (7,9%)	6 (6,8%)
III гр. ОПТИ, n=33	13 (39,4%)	14 (42,2%)	4 (12,1%)	2 (6,3%)
Всего n=199	140 (70,4%)	24 (12%)	23 (11,6%)	12 (6,0%)

ные результаты двух тестов были обусловлены затиханием активности туберкулезного процесса. Наибольший интерес представляют случаи разнонаправленных результатов, так как от их трактовки зависит выбор тактики ведения ребенка.

Сопоставлены дети с двумя положительными и разнонаправленными результатами тестов по возрасту, туберкулезному контакту, сопутствующей патологии, клинической форме туберкулеза (для II группы), сроком инфицирования (для I группы).

Детей раннего возраста (от 0 до 3х лет) среди пациентов с разнонаправленными результатами было 14/35 (40%) человек, с двумя положительными – 25/140 человек (17,8%; $\chi^2=8,5$, $p<0,003$) (рисунок 1). У детей с двумя положительными результатами тестов и разнонаправленными результатами туберкулезный контакт встречался с одинаковой частотой – 46,4% (65/140) и 40% (14/35) соответственно.

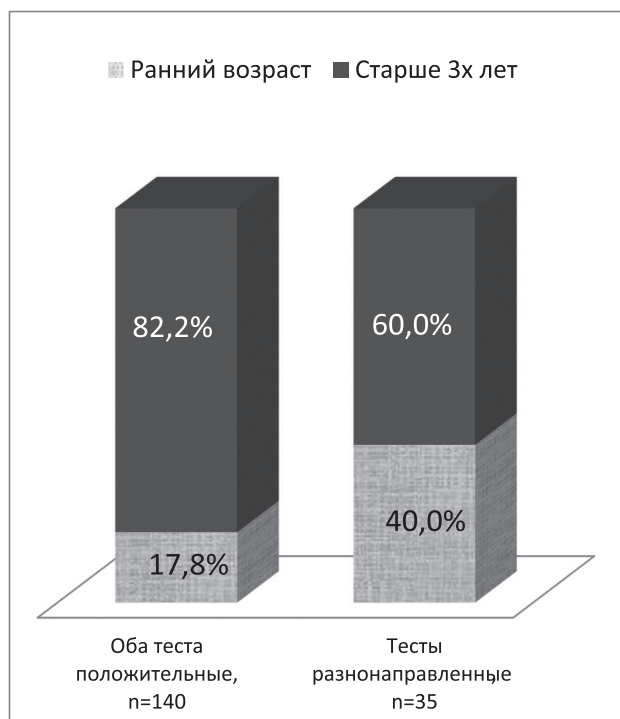


Рисунок 1. Доля детей раннего возраста среди пациентов с однонаправленными и разнонаправленными результатами тестов

Сопутствующая патология у детей с двумя положительными реакциями была представлена: аллергическими заболеваниями – 27/140(19,2%), ЛОР-патологии 19/140 (13,5%), гельминтозами – 42/140(30,0%), неврологической патологией – 5/140 (3,5%), ВИЧ – 1/140 (0,7%), другие заболевания встречались в единичных случаях. У детей с разнонаправленными результатами: аллергические заболевания – 13/35 (37,1%; $\chi^2=5,7$, $p<0,05$), ЛОР-патология 1/35 (2,8%), гельминтозы – 7/35

(20,0%), неврологическая патология – 2/35 (5,7%), ВИЧ – 4/35 (11,4%; $\chi^2= 9,5$, $p<0,002$). Таким образом, у детей с разнонаправленными результатами тестов достоверно чаще встречались аллергические заболевания и ВИЧ-инфекция.

Среди клинических форм у детей с разнонаправленными результатами пробы с АТР и QFT преобладающая форма является ТВГЛУ – 6 случаев (46,2%), из них осложненными являются 2 случая (33,3%), остальные формы: ПТК – 4 (30,8%), ИТЛ – 1 (7,6%), генерализованный туберкулез – 2 (15,4%). Аналогичная структура клинических форм имела место у пациентов с двумя положительными результатами тестов, за исключением отсутствия у них случаев генерализованного туберкулеза.

Сроки инфицирования рассмотрены у детей с ЛТИ (I группа, 78 человек). Установленный ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) имел место у детей с разнонаправленными пробами АТР и QFT в 8 случаях из 16 (50,0%) и у пациентов с положительными результатами обоих тестов в 14 случаях из 62 (22,5%; $p<0,05$) (рисунок 2).

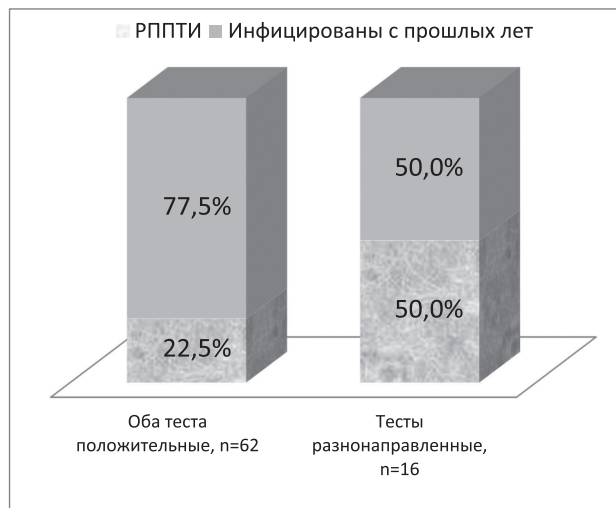


Рисунок 2. Доля детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции в группах пациентов с однонаправленными и разнонаправленными результатами тестов.

Обсуждение и выводы

У детей с различными вариантами туберкулезной инфекции результаты проб с АТР и QFT совпадают в большинстве случаев (82,4%). Среди разнонаправленных результатов преобладает вариант АТР-положительный/QFT-отрицательный, особенно в группе с ЛТИ, где он составляет 15,4% ($p<0,05$). Средний размер папулы пробы с АТР при отрицательных значениях QFT составил $10,2 \pm 1,0$ мм. Корреляции между количественными значениями двух тестов не прослеживается. Среди па-

циентов с разнонаправленными результатами с большей частотой встречаются дети раннего возраста (40,0%), а также дети, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию (11,4%), по сравнению с пациентами, имеющими положительными результатами двух тестов. У детей с ЛТИ при разнонаправленных результатах тестов достоверно чаще диагностируются РППТИ, чем у пациентов с положительными результатами обоих тестов. Таким образом, наиболее вероятная причина разнонаправленных результатов тестов *in vitro* и *in vivo* состоит в том, что иммунный ответ на инфекцию не сформирован полностью или находится в процессе угасания (для пациентов с ОПТИ). Проба с АТР предпочтительна при массовом скрининге на туберкулез детского населения, так как она более простая и дешевая. Дополнительно применение QFT показано в сложных диагностических случаях, при недавнем сроке заражения, у детей раннего возраста, при наличии иммунодефицитов.

Список литературы.

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России - прошлое, настоящее, будущее. Туб. и болезни легких, 2019; 9(97): 59-67.
2. Лозовская М.Э., Захарова О.П., Никифорова Н.А., Курова А.С. Влияние скрининга туберкулезной инфекции методом диаскинтеста на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения Санкт-Петербурга. Вестник Академии наук Молдовы. Медицина, 2019; 3 (63): 92-96.
3. Лозовская М.Э., Никифорова Н.Н., Клочкова Л.В., Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге. Педиатр, 2018, №5(9): 5-12.
4. Слогоцкая Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туб. и болезни легких, 2019; 11 (97): 46-58.
5. Плеханова М. А., Аксенова В. А., Кривцова Л. А. Персонафицированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. Туб. и болезни легких, 2021; 1(99): 33-39.
6. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Носкова О.М., Быкова И.А. Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей. Педиатр, 2017; 3(8): 62-68.
7. Arend S., Andersen P., van Meijaarden K. *Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted anti-genic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10*. J. Infect. Dis., 2000; 181: 1850-1854.
8. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K.R., Metcalfe J.Z., Date A., Coleman C., Marston B.J., Huang L., Hopewell P.C., Pai M. *Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis*. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2011; 3(56): 230-238.
9. Menzies D., Pai M., Comstock G. *Meta-analysis: New test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann. Intern. Med., 2007; 146: 340-354.

CZU: 616.65-002-036.12-085.324:595.7

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.22>

INFLAMAȚIA CRONICĂ ȘI SCLEROZA PROSTATEI. FACTORI PREDISPOZANȚI AI COMPLICAȚIILOR CHIRURGICALE A PROSTATITEI CRONICE

Artur COLȚA - student-doctorand.

Vitalii GHICAVÎI - doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova.

e-mail: arturcolta@gmail.com

Rezumat.

Prostatita cronică abacteriană categoria III/sindromul cronic dureros pelvin se depistează la 90-95% dintre bolnavi și în dependență de dereglările proceselor proteolitice din sânge și prostată se subîmparte în inflamatoare (categoria IIIA) și neinflamatoare (categoria IIIB). Tratatamentul bolnavilor cu prostatită cronică trebuie să fie complex, strict diferențiat și să prevadă în mod obligatoriu acțiunea asupra tuturor verigilor etiologice și metode de tratament al PC. În lucrare s-a determinat eficiența preparatelor entomologice în PCAB și aportul în prevenirea complicațiilor la necesitatea acestei categorii de pacienți. S-a constatat că administrarea adenoprosinului în asociere cu fizioterapia complexă standard a PCAB categoria IIIA și B (inflamatoare și neinflamatoare) a preparatului entomologic crește semnificativ eficiența tratamentului aplicat, previne sau stopează evoluția consecințelor PCAB.

Cuvinte cheie: prostatita, abacteriană, scleroză, adenoprosin.

Summary: Chronic prostatitis and sclerosis of prostate. Predisposing factors for surgical complications.

Chronic nonbacterial prostatitis category III/chronic pelvic pain syndrome is detected in 90-95% of patients and depending on the disorders of proteolytic processes in the blood and prostate is subdivided into inflammatory (category IIIA) and non-inflammatory (category IIIB). The treatment of patients with chronic prostatitis must be complex, strictly differentiated and must provide for action on all etiological links and methods of treatment of CP. The paper determined the efficiency of entomological medication in chronic nonbacterial prostatitis and the contribution in preventing complications in this category of patients. It has been found that the administration of adenoprosine in combination with the standard complex physiotherapy of chronic nonbacterial prostatitis category IIIA and B (inflammatory and non-inflammatory) of the entomological preparation significantly increases the efficacy of the applied treatment, prevents or stops the evolution of chronic nonbacterial prostatitis consequences.

Keywords: Chronic, non-bacterial, prostatitis, adenoprosin, prostate, sclerosis.

Резюме: Хронический простатит и склероз простаты. Предполагающие факторы операционных осложнений.

Хронический абактериальный простатит (ХАП) III категории / синдром хронической тазовой боли выявляется у 90-95% пациентов и в зависимости от нарушений протеолитических процессов в крови и простате, подразделяется на воспалительный (категория IIIA) и невоспалительный (категория IIIB). Лечение больных с хроническим простатитом должно быть комплексным, строго дифференцированным и предусматривать действие всех этиологических звеньев и методов лечения ХП. В статье определена эффективность энтомологических препаратов при ХАП и их вклад в профилактику осложнений. Установлено, что введение аденопросина в сочетании со стандартной комплексной физиотерапией ХАП категории IIIA и B (воспалительной и невоспалительной) энтомологического препарата значительно повышает эффективность применяемого лечения, предотвращает или останавливает развитие последствий ХАБ.

Ключевые слова: Хронический, абактериальный, простатит, аденопросин, склероз.

Introducere.

Prostatita este un proces inflamator la nivelul prostatei a cărei etiologie rămâne neclară, iar metodele de diagnostic și tratament nu sunt suficient determinate [1, 5, 10]. Cu toate acestea prostatita continuă să fie considerată una dintre cele mai frecvente boli urologice la bărbații cu vârsta sub 45 de ani și al treilea cel mai frecvent diagnostic urologic la

bărbații peste 45 de ani urmând hiperplazia benignă (BPH) și cancerul de prostată, reprezentând 14-18% dintre vizitele în ambulatoriu la medic [2, 4]. Prevalența prostatitei conform diferitor surse din literatură variază între 25-35 și 60-80% din cazuri. Frecvența îmbolnăvirii crește odată cu vârsta: adică după 40 de ani 35% dintre bărbați suferă de prostatită, după 40 de ani - 45%, după 50 de ani - 55% etc. [9, 6, 12].

Vârsta tânără și medie a pacienților, scăderea funcției reproductive, cursul persistent al patologiei în ciuda tratamentului precum și frecvențele recidive dau motive să se considere această patologie nu numai ca o problemă medicală, ci și ca una socială [7]. Cei mai comuni agenți patogeni ai prostatitei bacteriene sunt microorganismele familiei Enterobacteriaceae, *E. fecalis*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* [1, 15], iar în ultimul deceniu, există o tendință pronunțată de creștere a rolului atât a microorganismelor atipice (chlamydia, micoplasma, ureaplasma), cât și a stafilococilor [11, 14, 15]. Rolul anaerobilor, gonococilor, trichomonadelor în dezvoltarea prostatitei nu a fost studiat în mod suficient. Sursa de infecție poate fi uretra anterioară și posterioară, alte părți ale tractului urinar. Factorii predispozanți contribuie la dezvoltarea modificărilor inflamatorii (tulburări trofice, de microcirculație și congestive) la nivelul prostatei, iar factorii de risc la infectarea glandei prostatice și deteriorarea integrității epiteliului uretral (cateter uretral, utilizarea bujiilor uretrale, instilații uretrale, uretrocistoscopia, chirurgia endoscopică).

Prostatita cronică se caracterizează prin simptome clinice mai puțin severe, care persistă mai mult de 3 luni: durere și disconfort în perineu și dureri supra-vezicale, urinare dificilă, urinare frecventă, scăderea potenției și a calității vieții. Prostatita acută însă, manifestată prin simptomele sale clinice diferă de cea cronică fiind mult mai pronunțate și face ca pacientul să se adreseze direct la urolog.

Patogeneza prostatitei cronice nu este cunoscută definitiv, dar (inflamația prostatei) este într-o măsură mai bine determinată prin studiile patomorfologice ale materialului chirurgical sau de biopsie efectuate pentru hiperplazia benignă de prostată sau cancer. S-a constatat o corelație între intensitatea inflamației și severitatea simptomelor tractului urinar inferior [1-4]. Se presupune că principalul motiv pentru aceasta este scăderea elasticității țesuturilor datorată sclerozei excesive ca etapă finală a procesului inflamator cronic [5, 6]. Evoluția inflamației implică includerea mecanismelor fiziologice de vindecare prin producerea excesivă de fibroză și deteriorarea și degradarea colagenului, în cazul în care inflamația nu este rezolvată în faza acută [9, 14]. Colagenul reprezintă principalul component al unui grup mare de proteine extracelulare și reprezintă cele mai multe subtipuri de formare a fibrelor [13]. Acestea, la rândul său, joacă un rol important în formarea „scheletului tisular”, care asigură rezistența și extensibilitatea țesuturilor, migrația și adeziunea celulelor, repararea țesutului după deteriorare [14, 15, 16]. Există două procese multidirecționale echilibrate de sinteză de colagen și degradarea acestuia, iar în caz de dezechilibru, are loc

formarea excesivă de țesut fibros, perturbând funcția organului afectat [3, 4].

Fibroza care apare în urma inflamației cronice a glandei prostatice reprezintă una dintre principalele consecințe sau cauze ale tulburărilor urinare ulterioare [8, 9, 10] și contribuie la răspândirea ei asupra colului vezicii urinare, demonstrată experimental [14]. O analiză retrospectivă a rapoartelor de caz la bărbații operați pentru hiperplazie benignă de prostată și cancer de prostată a arătat o corelație semnificativă între gradul de fibroză și dezvoltarea tumorală malignă a prostatei, iar gradul de agresivitate tumorală era mai pronunțat în cazul predominării procesului inflamator [10, 13]. E de menționat că fibroza prostatică afectează nu numai procesul urinării, dar agravează și rezultatele intervențiilor chirurgicale. Conform datelor din literatură s-a demonstrat posibilitatea obținerii potențiale de regresie a consecințelor inflamatorii datorată efectului enzimatic al medicamentelor care provoacă reducerea biodegradării colagenului și a fibrozei stromale cu micșorarea elementelor de scleroză periglandulară și perivasculară și măririi rețelei și lumenul vaselor microcirculației sangvine a prostatei [7, 16, 17, 18].

Mai multe publicații cu utilizarea preparatului Adenoprosin au arătat că prostatită bacteriană acută tratată cu Adenoprosin a cauzat o regresie a modificărilor inflamatorii și ca rezultat denaturarea de colagen a fost nesemnificativă [11, 17, 18]. Astfel, prin studii experimentale s-a constatat că inflamația acută a glandei prostatice poate provoca fibroză minimă, atunci când inflamația cronică este urmată de dezvoltarea modificărilor sclerotice până la cicatrizarea completă a parenchimului prostatic, iar tratamentul acordat în fazele inițiale ale inflamației sporește eficacitatea tratamentului. O selecție individuală de tratament pentru pacienții cu scleroza prostatei devine posibilă datorită apariției și dezvoltării tehnicilor de diagnostic cu ultrasunet care permite nu numai de a diagnostica patologia, ci și evaluează dereglarea fluxului de sânge în glanda prostatei, urmărește dinamica acesteia și identifică, de asemenea, prognosticul dopplerografic al tulburărilor fluxului sanguin în vasele prostatei sclerozate și prezice eventualul risc de complicații postoperatorii [3, 7, 18]. Folosind valorile indicatorilor cantitativi ai fluxului de sânge în vasele regionale ale prostatei, se pot calcula indicatorii calitativi care indică natura fluxului sanguin regional al organului afectat, cum ar fi indicele de pulsare și viteza venoasă a fluxului de sânge, care caracterizează starea tonusului venulelor, venelor și prezența dereglării venoase a organelor pelvine, inclusiv a glandei prostatice [4, 11, 17].

Material și metode.

Scopul lucrării date a fost determinarea gradului de influență a inflamației cronice și fibrozei de prostată asupra urodinamicii și microcirculației locale prostatice și posibilitatea de corecție și ameliorare a lor prin tratament medicamentos.

Investigațiile obligatorii de diagnostic includ teste de laborator care ar trebui efectuate în stadiul asistenței medicale primare (analiza generală de sânge și urină, test de urină cu trei pahare (pentru prostatita cronică e caracteristic creșterea numărului de leucocite în a treia porțiune de urină și un test microbiologic de urină) și metode instrumentale: ecografia transrectală a prostatei, examenul rectal digital. Testele diagnostice suplimentare includ: metode serologice, diagnostica PCR (detectarea micoplasmei și chlamydiei), urofloumetria, biopsia prostatei (la necesitate).

Fluxul de sânge a fost evaluat folosind doplerografia cu ultrasunet transrectală cu echipamentul General Electric LOGiQP9 care utilizează un senzor la o frecvență de 4-10 MHz cu identificarea indicatorilor precum: rata sistolică maximă a fluxului de sânge, viteza diastolică minimă a fluxului sangvin, indicii de rezistență și pulsație, dimensiunea lumenului venelor plexului venos periprostatic și fluxul de sânge în ele, evaluat folosind doplerografia transrectală.

O dependență directă a gradului de perturbare a fluxului sanguin în vasele prostatei a fost stabilită atât în perioada pre-, cât și posttratament. Astfel, la pacienții cu scleroza prostatei și colului vezicii urinare, există o dereglare a fluxului de sânge în țesuturile glandei prostatei, care creează condiții favorabile pentru complicații în perioade diferite de tratament. Pentru a confirma influența corelației dintre inflamația cronică și fibroza prostatei asupra urodinamicii și microcirculației la nivelul glandei prostatice, a fost efectuat un studiu comparativ retrospectiv. Studiul a inclus 58 de pacienți cu simptome clinice pronunțate (dizurie, strangurie, polachiurie nocturnă 2-4 ori, urina reziduală în medie 50ml) caracteristice sclerozei de prostată ca consecință a prostatitei cronice. S-a efectuat inițial o ecografie transrectală pentru a determina structura glandei, volumul ei și prezența fibrozei prostatei cu sau fără semne de inflamație acută sau cronică. Totodată din studiu au fost excluși pacienții cu formațiuni de volum caracteristice hiperplaziei benigne de prostată sau cu suspjecție de cancer prostatic. Urofloumetria a fost, de asemenea, efectuată la toți pacienții, la care s-a apreciat viteza urinară maximă (Q_{max}), rata medie a vitezei urinei (Q_{med}) și timpul urinării. În baza rezultatelor investigațiilor efectuate pacienții au fost repartizați în două grupe: grupa 1 – 26 pacienți cu inflamație și fibroză severă a țesutului prostatic și grupa a 2-a – 32 pacienți cu

inflamație și fibroză mai puțin exprimată, acestea în baza datelor ecografice și celor clinice, au fost evaluate în puncte: de la 0 (fără modificări) la 3 puncte (modificări pronunțate). Ulterior, tuturor pacienților le-a fost prescris un curs de tratament cu Adenoprosin 250 mg (în formă de supozitoare) pe o perioadă de trei săptămâni. La sfârșitul tratamentului la 21 de pacienți s-au diminuat acuzele și au întrerupt tratamentul. Acestor pacienți (6 (23,1%) din grupul cu inflamație și fibroză cu evoluție severă și 15 (46,9%) din grupul cu inflamație și fibroză inițială) li s-a recomandat o evidență ambulatorie în dinamică la medicul urolog. La ceilalți 37 de pacienți, cu toate că s-a apreciat o îmbunătățire a stării lor, exprimate atât prin diminuarea acuzelor, cât și prin îmbunătățirea parametrilor clinici și paraclinici s-a decis de continuat tratamentul conservativ cu Adenoprosin supozitoare încă pe o perioadă de 30 zile cu efectuarea ulterioară a investigațiilor de control. Doar trei pacienți rămași în studiu (corespunzător 2 în I-ul grup și 1 în grupul II) au fost supuși inciziei transuretrale, bipolare endoscopice a colului vezicii urinare și a prostatei (ITUPBip) sub anestezie rahidiană, cu preluarea materialului histologic pentru examinarea patomorfologică.

Rezultatele cercetării.

Datele obținute în investigațiile pre- și posttratament cu Adenoprosin 250 mg supozitoare au fost comparate, astfel a fost determinată corelația dintre dereglările urodinamicii și microcirculației în dependență de gradul de inflamație și fibroză din prostată.

Gradul de fibroză în prima grupă (pacienți cu fibroză severă a prostatei) a scăzut nesemnificativ cu 0,1 puncte comparativ cu 0,4 puncte în grupul cu scleroza ușoară. Gradul de inflamație s-a redus semnificativ în ambele grupe 0,8 și 1,0 puncte respectiv, ceea ce demonstrează eficacitatea tratamentului antiinflamator cu Adenoprosin 150 mg supozitoare. Anume acest rezultat este confirmat și prin rezultatele analizelor patomorfologice (trei pacienți) cu diminuarea zonelor țesutului fibros mai pronunțată la pacienții grupului II și dispariția zonelor de inflamație acută în probele histologice din ambele grupe. La toți cei 37 de pacienți s-a înregistrat o ameliorare a vitezei maxime și medii de urinare în ambele grupe spre sfârșitul tratamentului și o micșorare nesemnificativă a volumului de prostată ca rezultat a reducerii procesului inflamator din prostată în urma tratamentului cu adenoprosin.

Conform datelor ecografice, la toți cei 37 pacienți supuși tratamentului suplimentar s-au evidențiat unele modificări structurale ale prostatei: neomogenitate ecogenă, focare de creștere și scădere a densității ecoului. În primul grup gradul fibrozei s-a micșorat cu doar 0,1 puncte, iar gradul de inflamație cu 0,8 punc-

te. În grupa a 2-a, fibroza și inflamația s-au modificat mai semnificativ: 0,4 și respectiv 1,0 puncte. În primul grup de pacienți cu fibroză severă a prostatei Qmax a înregistrat o creștere de 1,5 ml/s, iar Qmed doar cu 0,5 ml/s. În lotul 2 (cu fibroză minimă a prostatei), valorile uroflowmetriei au devenit semnificativ mai bune cu 3,9-4,0 și 4 ml/s respectiv. Dereglările microcirculației au fost, de asemenea, mai accentuate în primul grup comparativ cu pacienții din grupa a II-a cu modificări moderate fibrotice. Indicatorii de dereglare a microcirculației au fost de 3 ori mai mari în primul grup, comparative cu al doilea. Până la tratament a fost stabilită dilatarea venelor plexului venos periprostatic până la $3,5 \pm 0,6$ mm la 17 (46,0%) pacienți din cei 37 de pacienți cu o viteză a fluxului de sânge până la $6,2 \pm 1,3$ cm/s. Respectiv, după tratament s-a apreciat o diminuare a dilatării venelor plexului venos periprostatic până la $2,5 \pm 0,2$ mm la 9 (24,3%) pacienți cu ameliorarea vitezei fluxului de sânge până la $9,1 \pm 0,3$ cm/s. Datele comparative până și după tratament sunt prezentate în tabelul 1.

Studiile ultrasonore cu senzorul transrectal au constatat o micșorare neînsemnată a volumului mediu al prostatei datorită reducerii edemului prostatic și diminuării procesului inflamator. La studiul patomorfologic al materialului obținut prin tratamentul endoscopic a celor 3 pacienți s-a confirmat o fibroză a stromei cu elemente de scleroză paravasculară mai pronunțată la cei doi pacienți din primul grup.

Astfel, s-a constatat că inflamația cronică ce se asociază cu fibroză, agravează de 2 ori microcirculația locală și de 2,3 ori urodinamia. Prostatita cronică, complicată avansat prin țesutul fibros, duce la o deteriorare semnificativă ireversibilă a parenchimului prostatic și a microcirculației locale. Totodată deteriorarea moderată a parenchimului prostatic posedă posibilitatea de restabilire parțială și ameliorare a urodinamiei și microcirculației. Prin urmare, prevenirea formării și regresia fibrozei formate prin tratament

conservativ, inclusiv cu Adenoprosin 250 mg supozitoare sunt argumentate patogenetic.

Concluzie.

Conform rezultatelor studiului, putem concludi că starea microcirculației și urodinamia afectată indică indirect nivelul fibrozei prostatei. Acest proces în prostatită cronică este reversibil prin utilizarea tratamentului medicamentos antifibrotic și antiinflamator supliment cu Adenoprosin 250 mg supozitoare.

Bibliografie:

1. Bushman W. A., Jerde T. J. *The role of prostate inflammation and fibrosis in lower urinary tract symptoms*. Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 311(4): F817–F821.
2. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et al. *Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study*. Urology. 2013; 81(5):1018–1023.
3. Ghicavii V., Ciuhrii C., Ceban E., Dumbraveanu I. *New Direction in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia Using Adenoprosin: Biologically Active Entomological Medicine* In Urology, 2011, 78(3), OI10.1016/j.urology.2011.07.209 (IF - 1,18)
4. Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. *Chronic inflammation and fibrosis as risk factors for prostatic intraepithelial neoplasias and prostate cancer*. Modern technology in medicine. 2011; 1:79–83.
5. Gordon M.K., Hahn R.A. *Collagens*. Cell Tissue Res. 2010; 339:247–257.
6. He Y., Zeng H.Z., Yu Y., Zhang J.S. et al. *Resveratrol improves prostate fibrosis during progression of urinary dysfunction in chronic prostatitis*. Environ Toxicol Pharmacol. 2017; 54:120–124.
7. Hu Y., Niu X., Wang G. et al. *Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model*. Andrology. 2016;4(6):1209–1216. DOI: 10.1111/andr.12273.
8. Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. *Collagens at a glance*. J Cell Sci. 2007; 120:1955–1958.
9. Ma J., Gharaee-Kermani M., Kunju L. et al. *Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms*. J Urol. 2012; 188:1375–1381.

Tabelul 1.

Datele investigațiilor în dependență de gradul fibrozei și inflamației până și după tratament cu Adenoprosin 250 mg supozitoare (37 pacienți)

Indicii		Qmax, ml/s	Qmed, ml/s	Gradul de fibroză	Gradul de inflamație	Nivelul fibrozei (ecografice)	V prostatei cm ³
Grupele							
I grupă 20 pac.	Pîna la trat	10,8±2,5	6,3±0,4	2,5±0,2	2,6±0,25	Avansată >70%	36±0,2cm ³
	Dupa trat	12,3±2,3	6,8±0,1	2,4±0,1	1,8±2,3	>60%	35,5±0,03 cm ³
II grupă 17 pac.	Pîna la trat	15,6±1,2	9,4±1,5	0,6±0,01	2,2±0,15	Moderată 50-70%	37,6±0,52
	Dupa trat	19,5±1,5	13,4±1,5	0,2±0,15	0,2±0,13	>30%	36,4±0,01

Notă: Veridicitatea valorilor după tratament comparativ cu cele inițiale: ±p<0.05;xx-p<0.01;xxx-p<0.001

10. Neimark A.I., Kiptilov A.V., Lapiy G.A. *Clinical and pathological features of chronic prostatitis in chemical production workers*. *Urology*. 2015; 3:68–73.
11. Nickel J.C., Roehrborn C.G., O’Leary M.P. et al. *The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the reduce trial*. *Eur Urol*. 2008; 54:1379–1384.
12. Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. *Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH*. *Nat Rev Urol*. 2013; 10(9):546–550.
13. Wight T.N., Potter-Perigo S. *The extracellular matrix: an active or passive player in fibrosis?* *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 301: G950–955.
14. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. *Prostatic inflammation induces fibrosis in a mouse model of chronic bacterial infection*. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100770.
15. Wong L., Hutson P.R., Bushman W. *Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis*. *Prostate*. 2015; 75(1):23–32.
16. Zaitsev A.V., Pushkar D. Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. *Chronic bacterial prostatitis, urinary disorders in men and prostate fibrosis*. *Urology*. 2016; 4:114–120.
17. Думбравяну И., Банов П., Ариан Ю., Тэнасе А. Применение энтомологических препаратов в комплексном лечении больных хроническим простатитом и эректильной дисфункцией. 18 Конгресс ассоциации андрологов России. Дагомыс 23-25 мая 2019.
18. Думбрэвяну И., Гикавый В., Чебан Е., Тэнасе А. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы и воспалительных процессов простаты препаратом Аденопросин. В: Андрология и генитальная хирургия. 2010, 2, с. 136-137, ISSN 2070 -9781.

CZU: 616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.23>

PROCEDEU DE DETERMINARE A SEVERITĂȚII ȘI TIPURILOR PERTUBĂRILOR IMUNE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN DEPENDENȚĂ DE SPECTRUL REZISTENȚEI MEDICAMENTOASE

Evelina LESNIC¹, dr. în șt. med.,
Serghei GHINDA² dr. hab. în șt.med.,
Elena PRIVALOVA² dr. în șt.med.,

¹IP Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²IMPS Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Republica Moldova
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Rezumat.

Scopul studiului a constat în evaluarea perturbărilor imunității mediate celular, rezistenței naturale și imunității umorale imune la pacienții diagnosticați cu TB pulmonară în dependență de spectrul de sensibilitate a agentului etiologic pentru elaborarea unui procedeu de identificare a gradului severității și tipurilor patogenetice. Material și metodologie: a fost realizat un studiu prospectiv, selectiv, de tip caz-control, care a inclus 129 cazuri noi de TB diagnosticate în perioada 2017-2018, distribuite în grupuri în dependență de spectrul rezistenței medicamentoase. Rezultate: deficitul statutului imun este mai evident la pacienții cu TB-MDR, în special la cei cu rezistență secundară, fiind mai evident suprimată imunitatea mediată celular, urmată de rezistența naturală. Hiperfuncția sistemului imun umoral s-a constatat la două treimi din toate grupele evaluate. Procedeu propus poate fi aplicat în evaluarea statutului imun la pacienții cu TB.

Cuvinte-cheie: răspuns imun, tuberculoză, management.

Summary. Method of the assessment of the degree of immune disturbances in patients with pulmonary tuberculosis depending on the spectrum of drug resistance of the etiological agent

The aim of the study was to evaluate the disturbances of cell-mediated immunity, natural resistance and humoral immunity in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis depending on the drug susceptibility spectrum of the etiological agent in order to develop a procedure to identify the degree of severity and pathogenetic types. Material and methodology: a prospective, selective, case-control study was performed, which included 129 new cases of tuberculosis diagnosed during 2017-2018, distributed in groups depending on the spectrum of the drug resistance. Results: immune deficiencies were more evident in patients with MDR-TB, especially in those who acquired the resistance, and cell-mediated immunity was more suppressed, followed by natural resistance. Hyperfunction of the humoral immunity was confirmed in two thirds of all groups. The proposed method can be applied in the evaluation of the immune state in TB patients.

Keywords: immunity, tuberculosis, management.

Резюме. Метод определения степени иммунных нарушений у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной резистентности возбудителя.

Цель исследования — оценить нарушения клеточного иммунитета, естественной резистентности и гуморального иммунитета у больных туберкулезом (ТБ) легких в зависимости от спектра лекарственной чувствительности этиологического агента с целью разработки методики выявления степени тяжести и патогенетических видов. Материал и методология: проведено проспективное выборочное исследование, в которое включено 129 новых случаев ТБ, диагностированных в течение 2017-2018 гг., распределенных по группам в зависимости от спектра лекарственной устойчивости. Результаты: иммунодефицит был более выражен у больных МЛУ-ТБ, особенно у тех, кто приобрел резистентность, клеточный иммунитет был более подавлен и последовала естественная резистентность. Гиперфункция гуморального иммунитета была выявлена в двух третях всех групп. Предлагаемый метод может быть использован при оценке иммунного статуса больных ТБ.

Ключевые слова: иммунитет, туберкулез, лечение

Introducere.

Tuberculoza (TB) reprezintă o prioritate a sistemului de sănătate a Republicii Moldova. Tratamentul standardizat al tuberculozei aparatului respirator determinată de germeni convenţionali sensibili constă din regimuri terapeutice care include cel puţin 4 medicamente de linia întâi cu efect predominant bactericid asupra agentului patogen, administrat cel puţin 6 luni [1]. TB multidrog-rezistentă (TB-MDR) este un specific de rezistenţă, care se defineşte prin rezistenţa tulpinilor micobacteriene la izoniazidă (HIN) şi rifampicină (RIF), fiind primară sau dezvoltată pe durata tratamentului (secundară) [1]. Schema standardizată a tratamentului TB-MDR include medicamente de linia a doua, inclusiv cele noi, cu o administrare pe o durată de 18-24 luni [1]. Tratamentul patogenetic al TB pulmonare indiferent de spectrul de sensibilitate include metode de reducere a intoxicaţiei endogene, de diminuare a reacţiilor inflamatorii şi alergice, de restabilirea a drenajului bronşilor, cât şi de imunocorecţie. În pofida aplicării unui tratament complex rata succesului terapeutic rămâne mult sub cea recomandată (85% pentru TB sensibilă, 75% pentru TB-MDR), iar rata TB-MDR secundară se menţine la nivel înalt (75% la cazurile anterior tratate) [2]. Durata îndelungată a tratamentului antituberculos este adesea însoţită de imunodeficienţa iatrogenă, care duce la diminuarea eficacităţii terapeutice. În prezent, nu există vreo clasificare general acceptată a perturbărilor rezistenţei imune în TB pulmonară, care a constituit premiza studiului actual.

Scopul studiului a constat în evaluarea perturbărilor imunităţii mediate celular, rezistenţei naturale şi imunităţii umorale imune la pacienţii diagnosticaţi cu tuberculoză pulmonară în dependenţă de spectrul de sensibilitate a agentului etiologic pentru elaborarea unui procedeu de identificare a gradului severităţii modificărilor statutului imun. În corepunere cu scopul cercetării au fost stabilite obiectivele:

Identificarea gradului perturbărilor rezistenţei mediate celular, rezistenţei umorale şi rezistenţei na-

turale la pacienţii cu TB pulmonară în dependenţă de spectrul de sensibilitate a *M. tuberculosis*.

Modelarea unui procedeu de identificare a gradului severităţii şi tipului patogenetic a perturbărilor statutului imun cu studierea fezabilităţii implementării.

Material şi metode

A fost realizat un studiu prospectiv, selectiv, de tip caz-control care a evaluat perturbările imunităţii mediate celular, rezistenţei naturale şi imunităţii umorale la 129 pacienţi cazuri noi cu TB pulmonară diagnosticaţi în perioada anului 2017-2018. Criteriile de includere în studiu au fost: caz nou de TB pulmonară infiltrativă, confirmată bacteriologic, cu rezultatele testelor de sensibilitate medicamentoasă valabile, înregistrat în perioada 01.01.2017-31.12.2018. Toţi pacienţii selectaţi au fost diagnosticaţi conform Protocolului Clinic Naţional – 123 „Tuberculoza la adulţi” [3]. Criteriile de diagnostic au fost: clinice, radiologice şi microbiologice. Lotul general format din 129 de pacienţi, a fost distribuit în: 57 de cazuri noi de TB pulmonară sensibilă - incluse în grupul de control (GC) şi 72 de cazuri de TB-MDR, care au fost incluse în grupul de studiu. Grupul de studiu a fost redistribuit în grupul de studiu 1 (GS1) format din 41 de cazuri cu MDR-TB primară şi al 2-lea grup de studiu (GS2) cu 31 de cazuri de MDR-TB secundară. Pentru a evalua activitatea funcţională a imunităţii celulare a fost utilizată reacţia de transformare blastică a limfocitelor (RTBL) la mitogenii fitohemaglutinină (PHA) şi tuberculină (PPD); pentru cuantificarea limfocitelor CD3+ şi CD19+ s-a efectuat fenotiparea celulelor imune. Pentru a evalua rezistenţa naturală, s-au calculat indicii fagocitar (PI) şi numărul fagocitar (PF). Pentru a evalua activitatea funcţională a neutrofilelor, a fost utilizat un test de reducere a sării nitro-albastru-tetrazoliu (NBT). Concentraţia de anticorpi IgE, IgA, IgG, IgM şi antimicobacterieni a fost determinată utilizând testul imunisorbţiei enzimatic.

Rezultate şi discuţii

Distribuind pacienţii în dependenţă de sex a fost stabilit predominarea pacienţilor de sex masculin faţă

Tabel 1.

Distribuţia pacienţilor în dependenţă de sex şi vârstă

Indicatori	GC (N=57)	GS (N=72)	GS1 (N=41)	GS2 (N=31)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Bărbaţi	34 (59%)	46 (64%)	27 (66%)	18 (58%)
Femei	23 (41%)	26 (36%)	13 (31%)	13 (42%)
18-44 ani	20 (35%)	42 (58%)□	29 (71%)●	10 (32%)◇
≥45 ani	37 (65%)	30 (42%)□	12 (29%)●	21 (67%)◇

Notă: □ - diferenţă semnificativă între GC şi GS; ● - diferenţă semnificativă între GC şi GS1;

◇ - diferenţă semnificativă între GS1 şi GS2.

de cei de sex feminin în toate grupurile, fără diferență semnificativă între grupuri. Distribuind pacienții în grupuri de vârstă am stabilit predominarea pacienților din grupul de vârstă de până la 44 de ani în GS1 29 (71%) cazuri vs. 20 (35%) în GC și 10 (32%) în GS2 ($p < 0,001$), iar cei cu vârstă de peste 45 de ani au predominat fiind în aceeași proporție în GC 37 (65%) și GS2 – 21 (67%) vs. 12 (29%) în GS1, ($p < 0,001$), (Tabel 1).

Ponderea limfocitelor CD3+ a fost semnificativ mai redusă în GS2 vs. GC ($p < 0,001$) și GS1 ($p < 0,05$). Activitatea funcțională a limfocitelor T evaluată prin RTBL la PHA a fost semnificativ mai mică la pacienții din GS2 vs. GS ($p < 0,001$), fără diferențe semnificative între grupuri. RTBL la PPD a stabilit indicatori semnificativ diminuați în GS1 vs. GC ($p < 0,001$) și vs. GS2 ($p < 0,05$), (Tabel 2).

Ponderea limfocitelor B (CD19+) a fost semnificativ mai mare în toate grupurile cu TB-MDR față

de GC ($p < 0,001$ pentru toate grupurile). Concentrația imunoglobulinelor IgG și IgA au variat nesemnificativ în grupurile de studiu comparativ cu GC. Concentrația IgM a fost semnificativ mai mare la pacienții din GS vs. GS1 ($p < 0,05$). Concentrația anticorpilor antituberculoși (AAT) a fost semnificativ mai mare la pacienții în GS2 vs. GC ($p < 0,05$), fără diferențe semnificative între grupuri (Tabel 3).

Numărul de fagocite (NF) a fost semnificativ mai redus în GS2 vs. GC ($p < 0,001$) și GS1 ($p < 0,05$). Activitatea fagocitară a neutrofilelor a fost evaluată prin indicele fagocitar (IF) a fost cel mai diminuat în GS1 vs. GC, ($p < 0,001$) și față de GS2 ($p < 0,01$). Activitatea funcțională a neutrofilelor evaluată conform testului de reducere a sării de nitro-blue-tetrasolium (NBT) a fost aproximativ aceeași în toate grupele de pacienți (Tabel 4).

Tabel 2.

Caracteristica perturbărilor imunității celulare

Indicatori	GC (N=57)	GS (N=72)	GS1 (N=41)	GS2 (N=31)
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
Limfocitele CD3 %)	61,6±0,96	54,6±0,74□	53,7±1,00●	56,2±1,01○◇
RTBL cu PHA (%)	62,8±0,72	57,8±0,78□	58,0±1,05●	60,1±1,16
RTBL cu PPD (%)	5,0±0,34	4,2±0,22□	3,9±0,27●	4,5±0,36◇

Notă: □ – diferență semnificativă între GC și GS; ● - diferență semnificativă între GC și GS1;

◇ - diferență semnificativă între GS1 și GS2.

Tabel 3.

Caracteristica perturbărilor imunității umorale

Indicatori	GC (N=57)	GS (N=72)	GS1 (N=41)	GS2 (N=31)
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
CD19+ (%)	12,8±0,49	16,0±0,65□	15,6±0,79●	16,6±1,11○
IgG (g/L)	18,0±0,31	17,7±0,24	17,6±0,31	17,5±0,37
IgA (g/L)	3,2±0,11	3,3±0,06	3,4±0,08	3,3±0,09
IgM (g/L)	1,9±0,08	2,0±0,06	1,7±0,07	1,9±0,10◇
AAT (u.c.)	4,6±0,15	4,9±0,15	4,9±0,20	5,0±0,23◇

Notă: □ – diferență semnificativă între GC și GS; ● - diferență semnificativă între GC și GS1;

○ – diferență semnificativă între GC și GS2; ◇ - diferență semnificativă între GS1 și GS2.

Tabel 4.

Caracteristica perturbărilor rezistenței naturale.

Indicatori	GC (N=57)	GS (N=72)	GS1 (N=41)	GS2 (N=31)
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD
NF (%)	81,2±0,61	73,2±1,10□	72,1±1,20●	75,2±1,96○
IF (u.c.)	5,0±0,14	4,4±0,22□	4,1±0,14●	4,7±0,20◇
Testul de reducere a NBT (u.c.)	0,12±0,003	0,12±0,003	0,12±0,004	0,12±0,005

Notă: □ – diferență semnificativă între GC și GS; ● - diferență semnificativă între GC și GS1;

○ – diferență semnificativă între GC și GS2; ◇ - diferență semnificativă între GS1 și GS2.

Zemskov A.M. și coaut. (1995) (A.M. Земсков и соавт., 1995) au propus o metodă de evaluare a gradului de severitate a dereglărilor imune: Indicele pacientului/Indicele de referință (IR) pentru persoanele sănătoase - 1×100 [4]. Dacă valoarea calculată este negativă se determină „deficiența imună”, dacă valoarea este pozitivă se determină „hiperfuncția” sistemului imunitar. Plasarea valorilor în intervalul de la 1 la 33% corespunde gradului I (ușor perturbat), în intervalul de la 34 la 66% corespunde gradului II (moderat perturbat) al dereglărilor imune și mai mari de 66% - gradului III (sever perturbat), care necesită administrarea tratamentului imunocorector. În acest context propunem următorul procedeu de evaluarea a gradului perturbărilor rezistenței imune: A) conform duratei evoluției perturbărilor imune: perturbări fiziologice temporare ale reacțiilor imune (PFTRI), cu caracter fiziologic, ceea ce demonstrează capacitatea sistemului imun de a răspunde la antigene prin modificarea stării funcționale a celulelor imune, activității imunității naturale (fagocitoza) și/sau transferul imunității spre rezistența mediată celular cu activarea imunității specifice; deficiența sistemului imun (DSI) condiționată de perturbarea severă a funcționalității celulelor imune când acestea devin deficitare în a răspunde la acțiunea agenților imunostimulatori și au un caracter de durată; hiperfuncția sistemului imunitar (HSI) condiționată de modificarea semnificativă a reactivității imune, în rezultatul căreia funcția imună se intensifică. B) conform severității perturbărilor imune, deficitul se clasifică în: DSI gradul I – indicele este diminuat și variază în intervalul 17-33% față de valoarea medie a IR; DSI gradul II pentru intervalul 34-66% față de valoarea medie a IR; DSI de grad III pentru indicii mai mari de 66% față de valoarea medie a IR. Similar, hiperfuncția a fost clasificată în: HSI de grad I – indicele este mărit în intervalul 17-33% față de IR; HSI gradul II – pentru intervalul valoric 34-66%; HSI gradul III – indicii este mai mare de 66% față de IR. C) conform componentelor sistemului imun și rezistenței naturale implicate: celular, umoral, fagocitar și mixt. În cadrul procedurii descrise am propus stratificarea severității deficitului sistemului imun în: ușoară, fiind *induse* de antigenele micobacteriene, care în „formă pură” se identifică la pacienții pe un fundal premorbid neagravată; gravitate medie, convențional definite *premorbide*, deoarece se manifestă pe un fundal premorbid cu patologii/condiții inunosupresive ușoare; severă-se dezvoltă pe un fundal de inunosupresie gravă, cel mai frecvent *iatrogenă*, care apare sub acțiunea tratamentului cu inunosupresoare, glucocorticoizi sau medicamente antituberculoase. Pentru diferențierea perturbărilor imune am diferențiat hiperfuncția sistemului imun

(HSI) în două tipuri: ușoară, fiind compensatorie, caracterizată prin compensarea deficienței sistemului imun celular prin hiperfuncția sistemelor care conferă rezistență naturală (sistemul fagocitar) și imunității umorale; severă, cel mai frecvent fiind de tip alergic prin apariția manifestărilor de hiperstimulare compensatorie a sistemului imun umoral.

Fezabilitatea procedurii de determinare a gradului severității și tipurilor perturbărilor imune a fost evaluat pe întreg contingentul pacienților selectați. Am stabilit că în GC la 6 (10,5%) pacienți s-au identificat perturbări fiziologice ale reacțiilor imunologice, la 1 (2,4%) caz din GS2 și la 2 (6,5%) pacienți din GS1. Deci, PFSI sunt mai frecvente la pacienții cu TB sensibilă comparativ cu TB-MDR. Deficitul sistemului imun (DSI) s-a identificat la 23 (40,4%) cazuri din GC, la toți de gradul I, la 60 (83,3%) din GS, inclusiv 49 (81,7%) de gradul I, 10 (16,7%) de gradul 2 și la 2 (3,3%) de gradul 3. În GS1 s-a stabilit DSI la 34 (82,9%) pacienți, inclusiv la 27 (79,4%) de gradul 1, 8 (23,5%) de gradul 2 și 2 (5,5%) de gradul 3. În GS2- 26 (88,9%) pacienți au dezvoltat DSI, inclusiv 22 (84,6%) de gradul 1 și 2 (7,7%) de gradul 2. După nivelul de implicare a diferitor componente ale sistemului imun în GC la 21 (91,3%) s-a stabilit supresia sistemului imun celular (conform CD3+), asemenea la 54 (90,0%) din GS, 32 (94,1%) din GS1 și la 22 (84,6%) din GS2. Deficitul sistemului imun umoral (conform CD19+) s-a stabilit la 2 (8,7%) cazuri din GC, la 6 (10,0%) din GS, la 3 (8,8%) din GS1 și la 3 (11,5%) din GS2. Deficitul rezistenței naturale (conform numărului fagocitar) s-a constatat doar la pacienții cu TB-MDR, respectiv la 14 (23,2%) din GS, 9 (26,4%) din GS1 și 5 (19,2%) cazuri din GS2. De asemenea deficitul mixt s-a stabilit doar la pacienții cu TB-MDR, într-o proporție majoritară. Deci, deficiența imună, pe seama celei mediate celular s-a stabilit la majoritatea pacienților fără diferență în dependență de rezultatele TSM, fiind urmat de deficitul rezistenței naturale la fiecare al patrulea caz. Rezultatele confirmă că sistemul de protecție imună pe seama imunității celulare este mai sever suprimat, urmat de sistemul fagocitar și mai puțin impactat a fost sistemul umoral. Evaluând tipurile patogenetice ale DSI am constatat o predominare a pacienților cu DSI indusă în GC 17 (73,9), față de 22 (36,7%) din GS, 6 (17,7%) din GS1 și 16 (61,5%) din GS2. Concomitent DSI premorbid a predominat în GS1 la 20 (58,8%) față de 4 (17,4%) în GC și 6 (23,1%) din GS2. DSI iatrogenă s-a constatat într-o proporție mai mică în toate grupurile cu o pondere mai mare în GS1 8 (23,5%) față de 2 (8,7%) în GC. Starea hiperfuncțională a sistemului imunitar (HSI) s-a constatat la două treimi din toate grupurile cu o pondere mai mare în GS1 32(78,0%) față de 35

(61,4%) cazuri din GC. Gradul 1 al HSI a predominat în GC la 15 (42,9%) cazuri comparativ cu o proporție mult mai mică din celelalte grupuri. Ponderea pacienților cu HSI de gradul 2 nu s-a diferențiat între grupuri, iar cu gradul 3 au predominat la toți pacienții cu TB-MDR față de GC și în toate cazurile a fost activat sistemul umoral. Variantele patogenetice au fost diferit distribuite, cu predominarea celei compensatorii în GC față de toate grupurile cu TB-MDR și a celei alergice în toate grupurile cu TB-MDR față de GC.

ate cu un grad mai avansat la pacienții cu TB-MDR primară, fiind de tip compensator la pacienții cu TB sensibilă și alergică în TB-MDR.

Procedeele de determinare a severității și tipurilor de perturbări imune la pacienții cu TB pulmonară poate fi aplicat în evaluarea statutului imun.

Referințe:

1. World Health Organization. Tuberculosis Report, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>

Tabel 5.

Caracteristica perturbărilor rezistenței naturale

	GC (N=57)	GS (N=72)	GS1 (N=41)	GS2 (N=31)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
PFTRI	6 (10,5)	3 (4,2)	1 (2,4)	2 (6,5)
Deficiențele sistemului imun (DSI)				
DSI	23 (40,4)	60 (83,3)	34 (82,9)	26 (88,9)
Gradul I	23 (100,0)	49 (81,7)	27 (79,4)	22 (84,6)
Gradul II	0	10 (16,7)	8 (23,5)	2 (7,7)
Gradul III	0	2 (3,3)	2 (5,5)	0
Deficitul sistemului imun celular	21/ 91,3	54 (90,0)	32 (94,1)	22 (84,6)
Deficitul sistemului imun umoral	2 / 8,7	6 (10,0)	3 (8,8)	3 (11,5)
Deficitul rezistenței naturale	0	14 (23,3)	9 (26,4)	5 (19,2)
Deficitul mixt	0	50 (83,3)	30 (88,2)	20 (76,9)
Tipurile patogenetice ale DSI				
Indusă	17 (73,9)	22 (36,7)	6 (17,7)	16 (61,5)
Premorbidă	4 (17,4)	26 (43,3)	20 (58,8)	6 (23,1)
Iatrogenă	2 (8,7)	12 (20,0)	8 (23,5)	4 (15,4)
Hiperfuncția sistemului imuni (HSI)				
HSI	35 (61,4)	55 (76,4)	32 (78,0)	23 (74,2)
Gradul I	15 (42,9)	9 (16,4)	6 (18,8)	3 (13,0)
Gradul II	11 (31,4)	20 (36,4)	8 (25,0)	9 (39,1)
Gradul III	9 (25,7)	29 (52,7)	18 (56,3)	11 (47,8)
Hiperfuncția sistemului imun celular	0	0	0	0
Hiperfuncția sistemului imun umoral	35 (100,0)	55 (100,0)	32 (100,0)	23 (100,0)
Hiperfuncția rezistenței naturale	0	0	0	0
Hiperfuncția mixtă	0	0	0	0
Variante patogenetice HSI				
Compensatorie	29 (82,9)	29 (52,7)	11 (34,4)	18 (78,3)
Alergic	6 (17,1)	26 (47,3)	21 (65,6)	5 (21,7)

Concluzii:

Deficitul statutului imun este mai evident la pacienții cu TB-MDR, în special la cei cu rezistență secundară. Cele mai expuse factorilor supresivi au fost imunitatea mediată celular, urmată de rezistența naturală, apoi de imunitatea umorală. În TB sensibilă deficitul imunității celulare este mai frecvent indus de antigenele micobacteriene, iar în TB-MDR se dezvoltă pe un fundal premorbid.

Starea hiperfuncțională a sistemului imun umoral s-a constatat la două treimi din toate grupele evalu-

2. Centrul Național de Management în Sănătate. Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei, Chișinău, 2020. https://simetb.ifp.md/Download/tbreps_excel/raport_2020

3. Ministerul Sănătății. Protocolul Clinic Național Tuberculoza la adult, 2020. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-123-Tuberculoza_la_adult.pdf

4. А.М.Земсков, В.А.Земскова, Н.В. Трофимова. Иммунология Инфекций. Изд. Кнорус, 2022. 218 с. ISBN: 978-5-406-09964-3.

CZU: 616.71/.72-002.5-085.357.441

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.24>

CORRELATIONS BETWEEN CLINICAL SEVERITY OF PULMONARY TUBERCULOSIS, THYROID FUNCTION AND SOME CYTOKINES

Svetlana MATVYEYEVA¹, PhD, associate professor,
Olga SHEVCHENKO¹, DM, professor, Head of the Department,
Elena TUDOR², PhD, associate professor,
Serghei SMIRNOV³, Head of the Department

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Institute of Phthisiopneumology "Chiril Draganuc", Chisinau, R. of Moldova

³Kharkiv Regional Tuberculosis Dispensary, Kharkiv, Ukraine

email: eltudor@yandex.ru

Резюме: Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами.

С целью оценки взаимовлияния тиреоидного профиля, некоторых цитокинов и клинической тяжести течения деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких обследовано 43 больных впервые диагностированным туберкулезом легких и 10 здоровых лиц. Всем больным до начала лечения и лицам из группы контроля проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы, а также определены уровни содержания свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в системном кровотоке параллельно с определением уровне содержания фактора некроза опухолей-альфа, интерферона-гамма, интерлейкинов-2, -6, -4. Изучались корреляции между клиническим течением впервые диагностированного туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и данными цитокинами. Более чем у половины больных туберкулезом выявлены изменения эхоструктуры щитовидной железы. У всех больных установлено снижение уровня содержания свободного тироксина до низко-нормальных значений этого показателя. При туберкулезе, сочетавшемся с телепатиями, отмечено более значительное снижение уровня тироксина и повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза. Продемонстрировано повышение уровней содержания провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-6, и снижение уровня противовоспалительного интерлейкина-4 у больных туберкулезом в сравнении со здоровыми. Установлена положительная корреляция между уровнями тироксина, интерлейкина-6 и клинической тяжестью туберкулеза. Большой процент выявленных тиреопатий обосновывают необходимость скрининга функционального состояния щитовидной железы у больных туберкулезом для выявления его скрытых нарушений и их коррекции с целью восстановления цитокинового равновесия и улучшения исходов туберкулезного процесса.

Ключевые слова: туберкулез легких, щитовидная железа, иммунитет, цитокины.

Summary.

To estimate the interrelations between thyroid profile, some cytokines and clinical severity of new case of cavitary pulmonary tuberculosis 43 patients with cavitary pulmonary tuberculosis and 10 healthy volunteers were studied. Thyroid glands of all patients before chemotherapy and volunteers from control group were examined by ultrasound. The levels of free thyroxine, thyroid stimulating hormone and antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase in the serum were defined. At the same time the levels of tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukin-2, -6, and -4 were measured. Correlations between clinical severity of new case of pulmonary tuberculosis, thyroid functions, and these cytokines were studied. The pathological changes of thyroid echo structures were recovered in more than half of patients. The level of thyroxine in tuberculous patients was decreased down to lower-normal significance. In tuberculous patients with pathological echo structure of the thyroid the thyroxine level decreasing was more significant. The thyroxine stimulating hormone level was increased in these patients. The increasing of tumor necrosis factor and the interleukin-6 levels and the decreasing of interleukin-4 level were demonstrated in tuberculous patients comparing with healthy persons. Positive correlation between clinical severity of new case of pulmonary tuberculosis, thyroid functions, and these cytokines were determined. The high percentage defined cases of thyroid pathology in tuberculous patients is caused the necessity the screening of thyroid function in tuberculous patients for in time diagnosis of its subclinical disorders and their correction to restore cytokines balance and improving of antituberculosis chemotherapy efficacy.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, immunity, cytokines.

Rezumat: Corelația dintre severitatea clinică a tuberculozei pulmonare, funcția tiroidiană și unele citokine

Pentru a estima interrelațiile dintre profilul tiroidian, unele citokine și severitatea clinică a unui nou caz de tuberculoză pulmonară cavităară au fost studiate 43 de pacienți cu tuberculoză pulmonară cavităară și 10 voluntari sănătoși. Glanda

tiroidă ale tuturor pacienților înainte de chimioterapie și voluntarii din grupul de control au fost examinată prin examen ultrasonor. Au fost definite nivelurile de tiroxină liberă, hormon de stimulare a tiroidei și anticorpi la tiroglobulină și peroxidază tiroidiană în ser. În același timp, au fost măsurate nivelurile de factor de necroză tumorală, interferon-gamma și interleukina-2, -6 și -4. Au fost studiate corelațiile dintre severitatea clinică a tuberculozei pulmonare caz nou, funcțiile tiroidiene și aceste citokine. Modificările patologice ale structurilor eco tiroidian au fost recuperate la mai mult de jumătate dintre pacienți. Nivelul de tiroxină la pacienții cu tuberculoză a fost scăzut până la o semnificație normală mai scăzută. La pacienții cu tuberculoză cu structură eco patologică a tiroidei, scăderea nivelului de tiroxină a fost mai semnificativă. Nivelul hormonului de stimulare a tiroxinei a fost crescut la acești pacienți. Creșterea factorului tumoral de necroză tumorală și a nivelurilor de interleukină-6 și scăderea nivelului de interleukină-4 au fost demonstrate la pacienții cu tuberculoză comparativ cu persoanele sănătoase. S-a determinat corelația pozitivă între severitatea clinică a noului caz de tuberculoză pulmonară, funcțiile tiroidiene și aceste citokine. Procentul mare de cazuri definite de patologie tiroidiană la pacienții cu tuberculoză a determinat necesitatea screening-ului funcției tiroidiene la pacienții cu tuberculoză pentru diagnosticarea la timp a tulburărilor sale subclinice și corectarea acestora pentru restabilirea echilibrului citokinelor și îmbunătățirea eficacității chimioterapiei antituberculoase.

Cuvinte cheie: tuberculoză pulmonară, tiroida, imunitate, citokine.

Introduction.

According to modern concepts, tuberculosis refers to interleukin-dependent immunodeficiency, accompanied by pronounced changes in the cytokine network of the human body. Cells of the monocyte-macrophage system are activated by the thyroid gland (TG) in direct and indirect ways, which contributes to the elimination of the causative agent of tuberculosis from the body [2,10]. The aim of the study is to study the mutual influence of thyroid homeostasis, cytokine profile and clinical severity of the disease in patients with destructive forms of firstly diagnosed pulmonary tuberculosis (FDTB).

Materials and methods.

Inclusion criteria: common destructive forms of firstly diagnosed pulmonary tuberculosis (FDTB).

Exclusion criteria: Age of patients under 18 years of age, pregnancy.

The study included 43 patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis treated in the hospital of the Kharkov regional tuberculosis dispensary No.1. Among them, men - 28; 15 women aged from 18 to 60 years (mean age 34.12 years) and 20 healthy volunteer donors with unchanged thyroid echostructure, who made up the control group.

Before treatment, all patients underwent an ultrasound examination of the echostructure of the thyroid gland, in the systemic circulation the levels of

free thyroxine (free T4), pituitary thyroid stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroglobulin (TG) and thyroperoxidase (TPO) were examined in parallel with the determination of cytokines levels, most actively involved in the formation of anti-inflammatory response to tuberculosis infection: tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon-gamma (IFN- γ), interleukins: IL-2; IL-6; IL-4. The echostructure of the thyroid gland was visualized using the diagnostic ultrasound machine SSF-240A manufactured by Toshiba Medical Systems.

Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone, antibodies to thyroglobulin and thyroperoxidase as well as levels of cytokines in the blood serum were determined by enzyme immunoassay using kits on a Tecan Sunrise spectrophotometer (Austria).

The study of the main clinical indicators, the prevalence and nature of radiological changes in the lungs, as well as the massiveness of bacterial excretion was carried out using a scoring (Table 1,2). The following criteria were taken into account: the severity of intoxication and bronchopulmonary syndrome, the prevalence and nature of radiological changes in the lungs, as well as the massiveness of bacterial excretion. The point assessment of intoxication was carried out on the basis of two quantitative parameters: body temperature, measured in degrees Celsius and body weight deficiency in kilograms (Table 1).

Table 1.

Ball score of the prevalence of pulmonary involvement and tuberculosis intoxication

Quantity of balls	Volume of lung involvement	Number of cavitations in the lungs	Body temperature	Underweight	Total maximum points
1	1 lobe of lung	1	Under 38.0°C	Under 10kg	
2	2 lobe of lung	2-3	Under 39.0°C	Under 20kg	
3	More than 2 lobes	4 and more	Over 39.0°C	Over 20kg	
Maximum points	3	3	3	3	12

When assessing the bronchopulmonary syndrome, the presence and severity of cough, sputum, hemoptysis, and shortness of breath were taken into account (Table 2).

seous pneumonia - 3; disseminated tuberculosis -1; fibrous-cavitary tuberculosis -2. Destructions in the lungs were present in 40 patients (92.92%). Bacterial excretion was found in 41 patients (97.56%).

Table 2.

Ball score of bronchopulmonary syndrome

Quantity of points	Cough	Sputum	Hemoptysis	Dyspnea	Total maximum points
1	Mild (minor cough in the morning)	Under 10 ml/day	Present	When walking fast or going uphill	
2	Moderate. (cough. in the morning and during the day)	Under 30 ml/day	Present	When walking at a normal pace on level ground	
3	Strong	Over 30 ml/day	Present	At rest	
Maximum balls	3	3	3	3	12

Table 3.

Indicators of the thyroid profile in patients with FDTB depending on the echostructure of the thyroid gland

Parameter	Group 1 (healthy persons) (n=10)	Group 1 (FDTB) (n=21)	Group 1 (FDTB+thyroid pathology) (n=22)	Confidence factor
T ₄ free (pmol/l)	14.76 ± 0,23	12.24 ± 0,13	10.02 ± 0,16	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05
TSH(mcIU/l)	1.39 ± 0,57	1.37 ± 0,18	2.72 ± 1,31	P _{1,2} > 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05
A/b to TG	7.60 ± 3,82	25.38 ± 4,91	39.32 ± 12,68	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} > 0,05
A/b to TPO	4.68 ± 1,27	3.24 ± 0,39	19.71 ± 16,07	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} > 0,05

Massiveness of bacterial excretion was assessed according to generally accepted criteria (absence of M T B- 0 points; MTB 1+ - 1 point; MTB 2+ - 2 points; MTB 3+ - 3 points; MTB 4+ - 4 points). Thus, with a total assessment of the severity of clinical, radiological and laboratory parameters, the maximum possible number of points is 26.

Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of variation statistics using a standardized Microsoft Excel XP calculation package. The probability of discrepancy between the mean values was determined by Student's t-test. The correlation between the linear parameters was determined by the Pearson index. The critical level of significance (P) when testing statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results.

According to clinical forms, patients were distributed as follows: Infiltrative tuberculosis -37 cases; ca-

Ultrasound examination of the echostructure of the thyroid gland revealed the presence of thyroid pathology in 22 patients (51.16%). Of these, 9 patients had grade 1th thyroid hyperplasia; in 5 - hyperplasia of the gland of 1-2 degrees with signs of autoimmune thyroiditis in the form of granularity of its structure and mosaic echogenicity; in 6 - gland hypoplasia of the 1st degree. In 7 patients, signs of autoimmune thyroiditis were found without changes in the volume of the gland. The detected changes in the echostructure of the thyroid gland in more than half of the examined patients with tuberculosis indicate a high risk of dysfunction of this organ in tuberculosis. Even the initial stages of enlargement of the thyroid gland of 1-2 degrees with euthyroidism are identified with thyroid dysfunction, which, in turn, negatively affects various organs and systems [6,18,10].

In accordance with the results of preliminary screening of thyroid pathology using ultrasound, the

patients were divided into two groups: group 1 (patients with normal echostructure of the thyroid gland) and group 2 (patients with pathological echostructure of the thyroid gland).

In the study of the hormonal profile in most tuberculosis patients with normal thyroid structure (group 1), low-normal values of free T4 (12.24 ± 0.13 pmol/ml) were revealed. In tuberculosis patients with thyroid gland pathology (group 2), this indicator dropped to the borderline value and amounted to 10.02 ± 0.16 pmol/ml. When comparing the average values of free thyroxine, a significant decrease in its level was found in the group of patients with thyroid pathology (Table 3).

The level of thyroid-stimulating hormone in the systemic circulation in the group of patients with normal echostructure of the thyroid gland was within the physiological norm of 1.37 ± 0.16 mIU/ml. The level of TSH in the group of patients with pathology of the echostructure of the thyroid gland significantly increased compared with group 1 (Table 3) and amounted to 2.72 ± 1.31 mIU/ml. It should be noted that at present in modern endocrinology there is a discussion about the standards of thyroid-stimulating hormone. Moreover, the main discussions are related to the upper limit of the normal TSH [2]. Recent recommendations from the US National Academy of Clinical Biochemistry suggest narrowing the normal range for TSH levels from 0.4 to 2.5 mIU/L [10].

The basis for this was the results of the NHANES-111 study, which showed that when examining 13,344 individuals, no more than 5% of the iodine-provided area had a TSH level exceeding 2.5 mIU/l [9]. In the European SHIP study, TSH levels were also 2.12 mIU/mL in 95% of 1488 individuals examined [32]. According to the Wickham study, in the group of individuals with a TSH level above 2 mIU / ml [2,30,31], overt hypothyroidism is more often diagnosed. Thus, a "normally" high TSH level reflects the earliest in terms of onset and mildest thyroid insufficiency [28]. Taking into account these data, the level of TSH in group 3 can be considered a marker of minimal thyroid pathology for tuberculosis patients with altered echostructure of the thyroid gland.

The levels of antibodies to thyroglobulin, as well as to thyroperoxidase, did not exceed the normal allowable values in both groups of patients with FDTB, however, both indicators with U/ml increased significantly in the group of patients with FDTB with thyroid pathology compared with the group of healthy individuals. The content of antibodies to TG was 25.38 ± 4.91 U/ml in the group of patients with FDTB with normal echostructure of the thyroid gland. This indicator significantly increased to 39.32 ± 16.68 U/ml in the group of patients with pathological changes in the echostructure of the thyroid gland. The concentration of antibodies to TPO was 3.24 ± 0.39 U/ml in patients with unchanged gland structure and significantly increased to 19.71 ± 16.07 U/ml in patients with pathological gland structure.

The levels of antibodies to thyroglobulin, as well as to thyroperoxidase, did not exceed the normal allowable values in both groups of patients with FDTB, however, both indicators with U/ml increased significantly in the group of patients with FDTB with thyroid pathology compared with the group of healthy individuals. The content of antibodies to TG was 25.38 ± 4.91 U/ml in the group of patients with FDTB with normal echostructure of the thyroid gland. This indicator significantly increased to 39.32 ± 16.68 U/ml in the group of patients with pathological changes in the echostructure of the thyroid gland. The concentration of antibodies to TPO was 3.24 ± 0.39 U/ml in patients with unchanged gland structure and significantly increased to 19.71 ± 16.07 U/ml in patients with pathological gland structure.

In a comparative analysis of the data obtained, it was found that in patients with FDTB with a pathology of the echostructure of the thyroid gland, compared with patients with FDTB with an unchanged structure of the gland, there were lower values of free thyroxine, an increased level of thyroid-stimulating hormone, as well as an increase in the level of antibodies, both to thyroglobulin and thyroperoxidase. The data obtained indicate a change in the thyroid profile in patients with pathological echostructure of the thyroid gland. Minimal thyroid dysfunction in this group of patients

Table 4.

Point assessment of the severity of the clinical course of FDTB depending on the thyroid pathology

Clinical criteria	Group 2 (n=21)	Group 2 (n=22)	p
Chest x-ray picture	2.09 ± 0.83	5.97 ± 0.76	<0.05
Bronchopulmonary syndrome	7.29 ± 1.53	7.59 ± 1.95	>0.05
Intoxicative syndrome	2.89 ± 0.95	5.58 ± 1.03	<0.05
Massive bacterial excretion	2.99 ± 0.34	3.27 ± 1.76	>0.05
Overall assessment of the severity of clinical manifestations	16.62 ± 3.36	22.27 ± 4.61	>0.05

is not an adaptive process, but is a pathological state of thyroid metabolism, which subsequently leads to a progressive decrease in the functional activity of the thyroid gland [1,6,10].

In a comparative assessment of the severity of clinical manifestations (Table 4), a more severe running of the tuberculosis was found in persons with pathological changes in the echostructure of the thyroid gland, mainly due to the greater severity of the intoxication syndrome and the prevalence of pulmonary lesions. In addition, in patients with severe destructive forms of newly diagnosed pulmonary tuberculosis, a negative correlation was established between the level of free thyroxine and the severity of the clinical course of tuberculosis ($r = -0.389$). The study of the cytokine profile in the groups of patients with FDTB revealed a significant increase in the levels of TNF- α , INT- γ compared with the control, as well as a moderate increase in IL-2 and IL-6 and a decrease in the level of IL-4.

In a comparative study of the cytokine profile in groups 2 and 3 of patients with FDTB, in individuals with thyroid pathology, a lower level of values of all studied cytokines was found compared to individuals without thyroid pathology (Table 5).

pg/ml). ml). Considering the lower values of the T4 level in patients in the group of tuberculosis patients with thyroid pathology, as well as indications that thyroxine is a potential inducer of IFN- γ [12,13], it can be assumed that the production of IFN- γ is related to the level of thyroxine in the systemic circulation in patients with FDTB. The content of IL-2 in the systemic circulation in patients with FDTB of the lungs remained within acceptable physiological values (7.08 ± 1.97 pg/ml) with a decrease in this indicator by 2.5 times in patients with thyroid pathology (4.88 ± 1.05 pg/ml) compared with patients without thyroid disorders.

The levels of IL-4 in patients with VTD decreased compared with the control group. Lower values of this indicator were noted in persons with thyroid pathology and amounted to 0.002 ± 0.003 pg/ml in group 2 and 0.030 ± 0.027 pg/ml in group 3, respectively. The data obtained, apparently, are due to a significant increase in the level of IL-6, which is an antagonist of IL-4 that inhibits the secretion of IL-6 by macrophages. A decrease in IL-4 secretion enhances the body's resistance to tuberculosis infection and, thus, is a protective event in the formation of an immune response in patients with tuberculosis.

Table 5.

Levels of cytokines in peripheral blood in patients with FDTB without and with thyroid pathology

Study groups	TNF- α (pg/ml)	INT- γ (pg/ml)	IL- 2(pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-4(pg/ml)
Group1 (n=10)	0.53 ± 0.81	2.03 ± 0.81	0.80 ± 1.59	2.05 ± 0.59	0.001 ± 0.001
Group2 (n=10)	60.84 ± 25.01	3.74 ± 2.45	7.08 ± 1.97	51.87 ± 33.54	0.002 ± 0.003
Group3 (n=10)	30.77 ± 16.77	1.22 ± 0.81	4.88 ± 1.05	16.98 ± 11.81	0.030 ± 0.027
P _{1,2}	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P _{1,3}	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
P _{2,3}	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

The level of TNF- α increased significantly in the FDTB groups by 120 times in patients without thyroid pathology and by 60 times in patients with thyroid pathology in comparison with healthy ones. An increase in the level of TNF- α is characteristic of patients with progressive tuberculosis and is an important factor providing specific cellular immunity, the formation of tuberculous granuloma, and blocking mycobacterial dissemination [3,27].

In patients with FDTB with impaired thyroid status, the level of TNF- α was 30.77 ± 16.77 pg/ml, which is two times lower than the values of this indicator in patients with normal thyroid status (60.84 ± 25.01 pg/ml).

The level of IFN- γ remained within acceptable limits in patients of both groups. However, the concentration of INT- γ was 2.5 times lower in patients with thyroid pathology (1.22 ± 0.81 pg/ml) compared with patients with normal thyroid status (3.74 ± 2.45

An increase in the level of IL-6 in patients with VTD up to 51.87 ± 33.54 pg/ml in group 2 was established with its decrease by 2.5 times - up to 16.98 ± 11.81 pg/ml in patients with FDTB and thyroid pathology glands (group 3). The data obtained confirm the fact of an increase in the serum level of IL-6 in the majority of patients with active tuberculosis [26], which is a protective reaction to tuberculosis infection.

Discussion.

Thus, the results of the study demonstrate a change in the cytokine profile in patients with newly diagnosed widespread destructive forms of pulmonary tuberculosis, which is manifested by a significant increase in the levels of pro-inflammatory TNF- α , IL-6, as well as a moderate increase in the levels of IFN- γ and IL-2 and a decrease in the level of IL. The established change is a manifestation of the formation of an immune response to tuberculosis infection

and, therefore, is of a protective nature. However, in patients with impaired echostructure of the thyroid gland, significantly lower levels of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6 was noted in comparison with patients with unchanged echostructure of the gland, and the level of anti-inflammatory cytokine IL IL-4, on the contrary, higher in the group of patients with VTD with altered echostructure of the thyroid gland. These changes can be explained by a lower level of T4 in the systemic circulation of persons with thyropathies. At the same time, we have established a positive correlation between the level of T4 and the clinical severity of the process in persons with FDTB, more significant in patients with thyroid pathology.

In addition, a positive correlation was established between the values of the level of IL-6 and the values of the level of free T4 in both groups of patients with FDTB (respectively, $r = 0.375$; $p < 0.05$ in group 2 and $r = 0.463$; $p < 0.05$ in the group 3) with a more pronounced correlation in the group of tuberculosis patients with thyroid pathology. These data are consistent with the results of a positive correlation between IL-6 and T4 in hypothyroid patients with heart failure during L-thyroxine replacement therapy [17].

The proinflammatory cytokine of macrophage origin, IL-6, is synthesized by phagocytes, fibroblasts, T-lymphocytes of types 1 and 2, and endotheliocytes [25]. Although a number of studies have shown that IL-6 stimulates the intracellular growth of mycobacteria in monocytes [20,23], nevertheless, it has been proven that IL-6 is a key factor in the formation of resistance to tuberculosis [11]. Tuberculosis infection of IL-6 deficient mutated mice resulted in their lethality [19]. Thus, in patients with tuberculosis, an increase in the level of IL-6 is considered as a protective reaction.

When measuring the levels of total triiodothyronine and thyroxine and markers of immune status in healthy people of age, the concentrations of thyroid hormones were associated with inflammation markers, IL-6 expression by activated monocytes, and CD+T-lymphocyte receptors [11]. These data, as well as our results obtained in the examination of patients with tuberculosis, prove the fact that thyroid hormones regulate cytokine production. Analyzing the obtained results, one should also not neglect the data pointing to the feedback – activation of thyroid cells by some cytokines. In autoimmune thyroid diseases, the studied cytokines activate autoreactive T cells [4], and the administration of drugs that inhibit the production of TNF- α leads to an improvement in thyroid function in patients with hypothyroidism [18], which indicates the pathogenic role of the studied cytokines in thyroid dysfunction. It has been established that the administration of IL-6 to humans and experimental

animals caused changes in thyroid function, which resembles the euthyroid syndrome with a decrease in TSH and T3 levels within 4 hours after administration [21,24]. IL-6 also reduces TSH-stimulated peroxidase mRNA expression and thyroid hormone secretion in vitro [22]. TNF- α and IL-6 are considered as mediators of low levels of thyroid hormones. Intravenous administration of TNF- α to healthy volunteers caused a decrease in T3 by 36% and an increase in T4 by 48% with a decrease in TSH by 68% within 12 hours [26]. In addition, high levels of TNF- α , which accompanied severe illness, were associated with a decrease in the activity of the 5'-deiodinase enzyme in the liver [15].

TNF- α mediates its biological effects through the activation of the transcription factor NF-[kappa]B. NF-[kappa]B activation plays a central role in generating immune and inflammatory responses by controlling gene expression of several cytokines. It was shown [16] that activation of the transcription factor NF-[kappa]B TNF- α suppresses T3-dependent induction of 5'-deiodinase transfer RNA and enzymatic activity in liver cells. These results suggest that activation of the NF-[kappa]B transcription factor TNF- α may represent an important molecular link in the pathogenesis of the pathological euthyroid syndrome, where the underlying disease is associated with an increased level of TNF- α . Thus, the possibility of an inverse effect of elevated levels of IL-2, IFN- γ and, especially, IL-6 and TNF- α in patients with tuberculosis on their thyroid status cannot be ruled out. Tuberculosis intoxication, acting on the hypothalamic-pituitary-thyroid system, inhibits the production of thyroid hormone. At the same time, the level of cytokines, especially TNF- α and IL-6, which has sharply increased in response to tuberculosis infection, has a direct effect on the thyroid gland, causing the formation of antibodies (AT) to thyroperoxidase (TPO) and thyroglobulin (TG). These antibodies have a damaging effect on the thyroid gland [4], which leads to a further weakening of the production of thyroid hormones, an increase in the level of TSH and a compensatory increase in the volume of the gland (or its hypoplasia). At the same time, thyroid hormones are able to have a modulating effect on the production of immune mediators - cytokines, possibly through protein kinase-C [5].

Considering that in more than half of the examined patients with tuberculosis, we detected thyroid pathology in the form of a violation of its echostructure, a low level of T4 and an increased level of TSH in the systemic bloodstream, we draw attention to the need to screen the functional state of the thyroid gland in this contingent, because minimal thyroid

dysfunction with further progression leads to severe impairment of the functioning of various organs and systems [1,29]. In addition, the demonstrated correlations between the levels of thyroid hormone, certain cytokines, and the clinical severity of tuberculosis suggest the need for timely correction of thyroid dysfunction in order to restore the balance of cytokines and improve the outcomes of FDTB.

Conclusions.

1. For patients with newly diagnosed widespread destructive pulmonary tuberculosis, a slight decrease in the level of free thyroxine is characteristic, which indicates a weakening of the functional state of the thyroid gland and is a manifestation of the pathological euthyroidism syndrome characteristic of a number of severe systemic diseases.

2. In 51.16% of all patients with severe FDTB, a change in thyroid status was found, which is manifested by a change in the echostructure of the thyroid gland with signs of autoimmune thyroiditis and symptoms of subclinical (biochemical) hypothyroidism.

3. The severity of clinical manifestations of pulmonary tuberculosis negatively correlates with the level of free thyroxine in the systemic circulation, especially in the group of tuberculosis patients with thyroid pathology.

4. Common destructive forms of newly diagnosed pulmonary tuberculosis are accompanied by a significant increase in the levels of TNF- α and IL-6, some increase in the levels of IL-2, INT- γ and a decrease in IL-4 in the systemic circulation when compared with healthy individuals.

5. Thyroid pathology in patients with FDTB is combined with lower levels of all studied cytokines in the systemic circulation when compared with FDTB patients without thyroid pathology.

6. The data obtained reflect the close mutual influence of thyroid and cytokine profiles, as well as their participation in the formation of the inflammatory response to tuberculosis infection.

7. The established pattern justifies the timely screening of thyroid pathology in patients with pulmonary cavitary tuberculosis to restore thyroid homeostasis and cytokine balance.

References:

1. Biondi B, Cooper D.S. *The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction.* Endocrine Review, 2008; 29 (1): 76-131.
2. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B et al. *Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?* Eur. J. of Endocrinol., 2006; 154: 633-7.
3. Cavalcanti YVN *Role of TNF-alpha, IFN-gamma and L-10 in the development of pulmonary tuberculosis.* Pul. Med., 2012:745493.

4. De Groot L, Quintans J. *The causes of autoimmune thyroiditis (Hashimoto disease).* Endocr. Rev., 1989; 10: 537-62.

5. Frick LR, Rapanelli M, Bussman UA Kleche A.J. et al. *Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression.* Biol. Psychiatry, 2009; 65 (11): 935-42.

6. Hamilton TE, Davis S, Onstad L, Rjpecky KJ *Thyrotropin levels in a population with no with no clinical, autoantibody, or ultrasound evidence of thyroid disease; implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism,* J.Clin. Endocrinol. Metabol., 2002; 87: 489-99.

7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. *Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES III),* J.Clin. Endocrinol. Metabol., 2002; 87: 489-99.

8. Gharib H, Turtle RM, Baskin HL et al. *Subclinical thyroid dysfunctions: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists. The American Thyroid Association and Endocrine Society.* J. Clin. Endocrinol. Metabol., 2005; 90 (1): P.581-85.

9. Hodkinson CF, Simpson EEA, Beattie JH et al. *Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-77 years.* J. Endocrinol., 2009; 202: 55-63.

10. Howlett DC *Sonographic assessment of the thyroid gland – a Pictorial Review.* Ultrasound, 2008; 16: 36-42.

11. Ladel CH, Blum C, Dreher A et al *Lethal tuberculosis in interleukin-6 deficient mutant mice.* Infect. Immun., 1997; 65: 4843-9.

12. Lin HY, Thacore H, Davies FB et al. *Thyroid hormone analogues potentiate the interferon-gamma by two mechanisms.* J. Cell Physiol., 1996; 167 (2): 269-76.

13. Lin HY, Thacore H, Davies FB, Mortino IJ et al *Potential by thyroxine of interferon-gamma-induced HLA-DR expression is protein kinase A- and C-dependent.* J. Interferon Cytokine Res., 1996; 16 (1): 17-24.

14. Mahuad C, Bozza V, Pezzotto SM, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A, Botasso O *Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance.* Clin. Exp. Immunol., 2007; 14 (3-4): 193-9.

15. McIver B, Gorman CA *Euthyroid sick syndrome: an overview.* Thyroid, 1997; V.7: 125-32.

16. Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, et al. *A potential role of activated NF-kappa [beta] in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome.* J. Clin. Invest., 2000; 106: 393-2.

17. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou B et al. *Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure.* Cytokine, 2008; 41(2): 121-6.

18. Paterman HG, Jamnitski A, Lems WF et al *Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study.* J. Rheumatology, 2010; <http://www.jrheum.org/content/early/2010/12/jrheum.100488>

19. Reinfenberg K, Kopf M, Kaufmann SH *Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mice.* Infect. Immun., 1997; 65: 4843-9.

20. Shiratsuchi H, Johnson JL, Ellner JJ *Bidirectional effects of cytokines on the growth of M. avium within human monocytes*. J. Immunol., 1991; 146: 3165-70.
21. Stouthard JM., van der Poll T, Endert E, et al. *Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994; 79: 1342-46.
22. Tominaga T, Yamashita S, Nagayama Y, et al. *Interleukin-6 inhibits human thyroid peroxidase gene expression*. Acta Endocrinol., 1991; 124: P.290-4.
23. Vallis RS, Ellner J *Cytokines and tuberculosis*. J. Leuk. Biol.; 1994; 55: .676-81.
24. Van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, et al *Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990; 71: 1567-72.
25. Van Snick J *Interleukin 6; an overview*. Ann. Rev. Immunol.; 1990; 8: 253-78.
26. Verbon, Suffermans N, Van Deventer SJH, Van Der Poll T *Serum concentration of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment*. Clin. Exp. Immunol, 1999; 115: 110-13.
27. Vivecanadan MM, Adancuvan E, Anicegyei W et al *Plasma cytokines characterize disease pathogenesis and treatment in tuberculosis patients*. Springer Link. Infection, 2022: 798.
28. Waise A, Price HC *The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism*. Ann. Clin. Biochemistry, 2009; 46: 93-8.
29. Wilson GR, Curry PWJ *Subclinical thyroid disease*. Am. Fam. Physician, 2005; 72 (8):1517-24.
30. Zophel K, Wunderlich G, Kozerke J *Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval?* Clin. Chemistry, 2006; 52: 329-30.
31. Zosin I *The Importance of Screening of Thyroid Dysfunctions*. International Endocrinological Journal. – 2009. – T.19, № 1. – P.33-45.
32. Xing D, Liu D, Xu Y *Factors influencing the reference increase of thyroid stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis*. Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2021: 95(3): 378-389.

УДК 617.55-07: 616-002.5-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.25>

СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹Юлия ЯРОВАЯ, доцент,¹Марина ЛОЗОВСКАЯ, профессор,²Юлия ПОБЕЖИМОВА, врач,¹Елена ВАСИЛЬЕВА, доцент,¹Людмила КЛОЧКОВА, доцент,²Анна МОСИНА, врач,²Ирина ЕГОРОВА, врач.¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

МЗ РФ, г. Санкт-Петербург,

²ФБГУ СПб ГБУЗ «ДИБ № 3» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург*e-mail: julia_yarovaya@mail.ru*

Rezumat: Modificări ecografice în organele abdominale la copiii cu evoluție diferită a infecției tuberculoase.

Pentru a determina frecvența și natura modificărilor ecografice în organele abdominale la copiii cu infecție tuberculoasă, au fost examinați 192 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni - 14 ani din secția de tuberculoză a Spitalul Municipal de infecții pentru copii Nr. 3 pentru perioada 2019-2021. Au fost identificate 3 loturi de pacienți: lotul 1 - 92 copii cu tuberculoză activă a organelor respiratorii; grupa 2 - 52 copii cu sechele post-tuberculoase; grupa 3 - 48 de copii cu infecție tuberculoasă latentă din grupele cu risc de tuberculoză. Modificări ecografice la nivelul ficatului (colestază reactivă și/sau intrahepatică și/sau hepatomegalie) au fost observate la copiii cu tuberculoză activă în $40,2 \pm 5,1\%$ din cazuri, la copiii din grupa a 3-a - în $35,4 \pm 6,9\%$ din cazuri și mai rar în copiii din grupa a 2-a - în $17,3 \pm 5,3\%$ din cazuri ($p < 0,05$). Modificări ale vezicii biliare (afectarea fluxului biliar și/sau modificări ale formei) la copiii cu tuberculoză activă au fost vizualizate în $73,9 \pm 4,6\%$ din cazuri, la copiii din grupa a 3-a ($60,4 \pm 7,1\%$ din cazuri), mai rar la copiii din grupul 2 ($55,8 \pm 6,7\%$ din cazuri, $p < 0,05$ pentru grupul 1). Modificările pancreasului au fost reactive și s-au observat mai des la copiii din grupa 1 - în $14,1 \pm 3,5\%$ din cazuri decât la copiii din grupul 2 ($5,8 \pm 3,2\%$ din cazuri, $p < 0,05$) și grupul 3 ($4,2 \pm 2,9\%$ din cazuri). De asemenea, modificări ale splinei au fost depistate mai des la copiii cu tuberculoză activă - în $17,4 \pm 4,0\%$ din cazuri decât la copiii din loturile 2 ($5,8 \pm 3,2\%$ din cazuri, $p < 0,05$) și 3 loturi ($2,1 \pm 2,1\%$ din cazuri, $p < 0,05$).

Cuvinte cheie: copii, infecție tuberculoasă, ecografie, organe abdominale.

Resume. Sonographic changes of abdominal organs in children with different course of tuberculosis infection

In order to determine the frequency and nature of sonographic changes in abdominal organs in children with tuberculosis infection, 192 patients at the age of 6 months -14 years were examined on the basis of the tuberculosis department of City Children's Infectious Hospital №3 for the period 2019-2021. 3 groups of patients were identified: group 1 - 92 children with active respiratory tuberculosis; group 2 - 52 children with residual post-tuberculosis changes; group 3 - 48 children with latent tuberculosis infection at risk of tuberculosis. Sonographic liver changes (reactive and/or intrahepatic cholestasis and/or hepatomegaly) were observed in children with active tuberculosis in $40.2 \pm 5.1\%$ of cases, in children of group 3 - in $35.4 \pm 6.9\%$ of cases and less often in children of group 2 - in $17.3 \pm 5.3\%$ of cases ($p < 0.05$). Changes of the gallbladder (violations of bile outflow and/or shape changes) were visualized in children with active tuberculosis in $73.9 \pm 4.6\%$ of cases, in children of group 3 ($60.4 \pm 7.1\%$ of cases), less often in children of group 2 ($55.8 \pm 6.7\%$ of cases, $p < 0.05$ for group 1). Changes of the pancreas were reactive and were more often observed in children of group 1 - in $14.1 \pm 3.5\%$ of cases than in children of group 2 ($5.8 \pm 3.2\%$ of cases, $p < 0.05$) and group 3 ($4.2 \pm 2.9\%$ of cases). Also, ultrasound changes of the spleen were more often detected in children with active tuberculosis - in $17.4 \pm 4.0\%$ of cases than in children of group 2 ($5.8 \pm 3.2\%$ of cases, $p < 0.05$) and group 3 ($2.1 \pm 2.1\%$ of cases, $p < 0.05$).

Keywords: children, tuberculosis infection, ultrasound examination, abdominal organs.

Резюме.

С целью определения частоты и характера сонографических изменений органов брюшной полости у детей с туберкулезной инфекцией обследованы 192 пациента в возрасте 6 месяцев -14 лет туберкулезного отделения СПбГБУЗ ДИБ№3 за период 2019-2021гг. Выделено 3 группы пациентов: 1 группа - 92 ребенка с активным туберкулезом органов дыхания; 2 группа - 52 ребенка с остаточными посттуберкулезными изменениями; 3 группа - 48 детей с латентной туберкулезной инфекцией из групп риска по туберкулезу. Сонографические изменения печени (реактивные и/или внутрипеченочный холестаз и/или гепатомегалия) наблюдались у детей с активным туберкулезом в $40,2 \pm 5,1\%$ случаев, у детей 3 группы - в $35,4 \pm 6,9\%$ случаев и реже у детей 2 группы - в $17,3 \pm 5,3\%$

случаев ($p < 0,05$). Изменения желчного пузыря (нарушения оттока желчи и/или изменения формы) у детей с активным туберкулезом визуализировались в $73,9 \pm 4,6\%$ случаев, у детей 3 группы ($60,4 \pm 7,1\%$ случаев), реже у детей 2 группы ($55,8 \pm 6,7\%$ случаев, $p < 0,05$ для 1 группы). Изменения поджелудочной железы были реактивными и чаще наблюдались у детей 1 группы - в $14,1 \pm 3,5\%$ случаев, чем у детей 2 группы ($5,8 \pm 3,2\%$ случаев, $p < 0,05$) и 3 группы ($4,2 \pm 2,9\%$ случаев). Также изменения селезенки чаще определялись у детей с активным туберкулезом - в $17,4 \pm 4,0\%$ случаев, чем у детей 2 группы ($5,8 \pm 3,2\%$ случаев, $p < 0,05$) и 3 группы ($2,1 \pm 2,1\%$ случаев, $p < 0,05$).

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, ультразвуковое исследование, органы брюшной полости.

В настоящее время отмечается улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации [1,2,14]. В структуре клинических форм у детей преобладают ограниченные формы внутригрудного туберкулеза [6,10], часто наблюдается малосимптомное течение, жалобы нередко отсутствуют [11]. Наиболее рано выявлять структурные и функциональные изменения в органах, возникающие до манифестации клинических симптомов, позволяет метод ультразвуковой диагностики [4,9,12].

Изменения органов брюшной полости при туберкулезной инфекции могут быть обусловлены специфическим их поражением, а также токсико-аллергическим воздействием микобактерий туберкулеза (МБТ). В настоящее время выявление туберкулеза данных органов у детей происходит редко [10,11]. Представлены единичные результаты УЗД паренхиматозных органов у детей с туберкулезной инфекцией [3,4]. Ряд авторов такие сонографические признаки, как увеличение размеров, повышение эхогенности паренхимы, расширение вен, уплотнение стенок внутрипеченочных сосудов трактовали как специфические [3,4]. Частота УЗ-изменений (ультразвуковых изменений) варьировала в зависимости от течения туберкулезной инфекции: спленомегалия наблюдалась от 0% до 68,9% случаев, повышение эхогенности селезенки - от 5,0% до 40,1% случаев; изменения сосудистого русла печени и селезенки - от 1,6% до 50,0% случаев; кальцинаты были визуализированы в печени и в селезенке в 61,1% случаев [3,4]. Другие исследователи наблюдали диффузные сонографические изменения органов брюшной полости у детей с активным туберкулезом органов дыхания (ТОД) в 92,3% случаев, у детей с остаточными посттуберкулезными изменениями (ОПТИ) - в 90,0% случаев, которые рассматривали как преимущественно функциональные [8]. Таким образом, единые ультразвуковые критерии интерпретации признаков сонографической патологии паренхиматозных органов при туберкулезной инфекции отсутствуют [3,4,12,13]. Оценка изменений органов брюшной полости при туберкулезной инфекции остается серьезной проблемой медицины [7,12,13,14]. В связи с чем, ана-

лиз выявления частоты и определение характера сонографических изменений органов брюшной полости у детей с различным течением туберкулезной инфекции является актуальным.

Целью исследования было выявление частоты и характера сонографических функциональных и патологических изменений органов брюшной полости у детей с различным течением туберкулезной инфекции.

Материалы и методы.

Проведено проспективное исследование 192 детей с туберкулезной инфекцией в возрасте 6 месяцев - 14 лет, отобранных методом сплошного отбора, на базе туберкулезного отделения СПГБ-УЗ ДИБ №3 за период 2019-2021 гг. Комплексная диагностика туберкулезной инфекции проводилась с применением мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости, иммунологических проб: Манту с 2ТЕ и пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Было выделено 3 группы наблюдения: 1 группу составили 92 ребенка с активным ТОД; 2 группу - 52 ребенка с впервые выявленными ОПТИ; 3 группу - 48 детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) из групп риска по туберкулезу. Соотношение мальчиков и девочек в 1 группе было 41,3% и 58,7%, во 2 группе - 45,8% и 54,2%, в 3 группе - 46,2% и 53,8%. Средний возраст пациентов 1 группы составил $7,9 \pm 0,3$ года, 2 группы - $8,1 \pm 0,4$ лет, 3 группы - $8,2 \pm 0,4$ лет.

УЗИ органов брюшной полости выполнялось на аппарате LOGIQ F8 с наличием доплеровского режима, цветового доплеровского картирования, использовались датчики: конвексный 3,5 МГц, линейный 5,5-7 МГц. Исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы выполнялось детям натошак из стандартных доступов. Оценивались форма, эхогенность, эхоструктура, размеры органов согласно справочно-практическому руководству «Ультразвуковая диагностика в цифрах» [5].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v.6.1. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего арифметического. Для определения достоверно-

сти различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты.

Большинство детей всех групп наблюдения были привиты против туберкулеза: 88,0%, 97,9% и 96,2% детей 1, 2 и 3 групп соответственно. Ревакцинированы были 2,2% пациентов 1 группы. В структуре активного туберкулеза преобладали неосложненные формы (60,8% случаев), в том числе туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (27,2% случаев), первичный туберкулезный комплекс (25,0% случаев), инфильтративный туберкулез (3,3% случаев), туберкулезная интоксикация (2,2% случаев), также острый диссеминированный туберкулез, очаговый туберкулез и генерализованный туберкулез (по 1,1% случаю). Осложненное течение заболевания наблюдалось у 39,1% детей. Диагностика активных форм происходила в фазу неполной кальцинации в 57,8% случаев, реже в фазу инфильтрации - в 35,6% случаев, инфильтрации и обсеменения - в 1,1% случаев; хронически текущий первичный туберкулез был выявлен в 5,5% случаев. У пациентов 2 группы ОПТИ были сформированы по типу кальцинации в 96,2% случаев, по типу фиброза и уплотнения в 3,8% случаев.

УЗИ органов брюшной полости на время диагностики туберкулезной инфекции выявило патологические и/или функциональные их изменения у пациентов во всех группах наблюдения (данные таблицы 1).

У детей с активным ТОД сонографические изменения всех обследованных органов наблюдались чаще, чем у детей 2 и 3 групп наблюдения.

УЗ-изменения печени были диффузными и характеризовали функциональные и/или реактивные изменения органа. У пациентов с активным ТОД сонографические изменения печени определялись в 40,2±5,1% случаев, у детей с ЛТИ - в 35,4±6,9% случаев, что было чаще, чем у детей с ОПТИ - в 17,3±5,3% случаев ($p < 0,05$). На рисунке №1 представлена структура УЗ-изменений печени. У детей активным ТОД наиболее часто визуализировались признаки внутривеночного холестаза (17,4±4,0% случаев), чем у детей 3 группы (4,2±2,9% случаев, $p < 0,05$) и которые не наблюдались у детей 2 группы.

Сонографические изменения желчного пузыря были диагностированы у большинства пациентов всех групп наблюдения: в 1 группе - в 73,9±4,6% случаев, в 3 группе - в 60,4±7,1% случаев, во 2 группе - в 55,8±6,7% случаев, что реже, чем у детей с активным ТОД ($p < 0,05$). Как представлено на рисунке № 2, у детей с активным ТОД и с ЛТИ чаще выявлялись изменения формы органа: в 59,8±5,1% случаев и в 52,1±7,2% случаев соответственно, чем у детей 3 группы (34,6±6,6% случаев, $p < 0,05$). У части пациентов всех групп (30,4±4,8%, 13,5±4,7% и 33,3±6,8% случаев в 1, 2 и 3 группах соответственно) наблюдалось сочетание признаков УЗ-изменений.

У всех пациентов с сонографическими изменениями гепатобилиарной системы отсутствовали жалобы и клинические проявления, практически

Таблица 1

Структура сонографических изменений органов брюшной полости у пациентов с различным течением туберкулезной инфекции

Группы обследованных детей / groups of examined children	Сонографические изменения органов брюшной полости: / sonographic changes of abdominal organs:			
	печени / liver, %	желчного пузыря / gallbladder, %	поджелудочной железы/ pancreas, %	Селезенки / spleen, %
1 группа – group 1 n = 92	40,1±5,1 p 1-2 < 0,05	73,9±4,6 p 1-2 < 0,05	14,1±3,5 p 1-2 < 0,05	17,4±4,0 p 1-2 < 0,05
2 группа – group 2 n = 52	17,1± 5,3 p 1-2 < 0,05 p 2-3 < 0,05	55,8± 6,7 p 1-2 < 0,05	5,8±3,2 p 1-2 < 0,05	5,8±3,2 p 1-2 < 0,05 p 2-3 < 0,05
3 группа - group 3 n = 48	35,4± 6,9 p 2-3 < 0,05	60,4± 7,1	4,2±2,9	2,1±2,1 p 2-3 < 0,05

Статистическая значимость различия (t) / Student's t-test

$p < 0,05$ - достоверность различий встречаемости признаков сонографической патологии органов брюшной полости у детей сравниваемых групп наблюдения.

$p < 0,05$ - significance of differences of the occurrence of signs of sonographic pathology of abdominal organs in children of the compared observation groups.

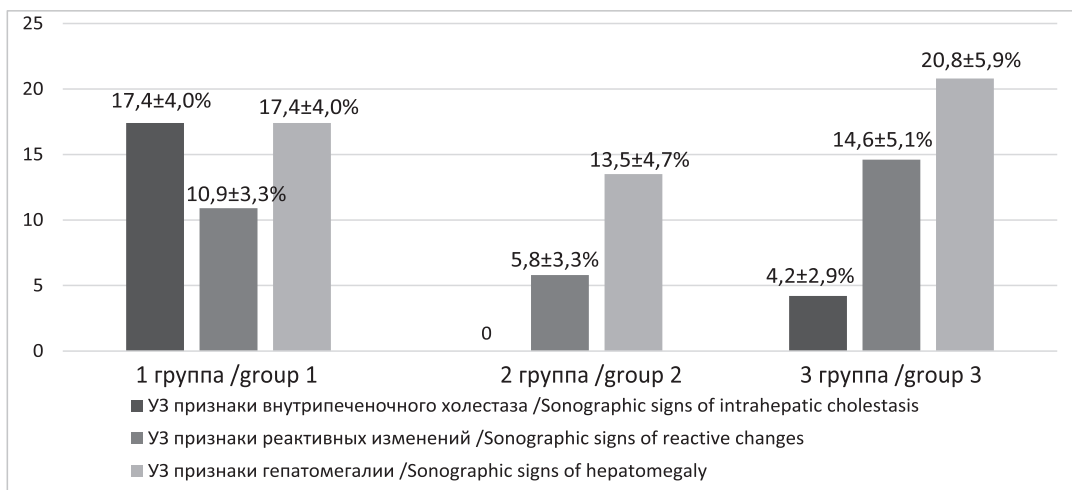


Рисунок 1. Структура сонографических изменений печени у детей с различным течением туберкулезной инфекции / *Figura 1. The structure of the sonographic changes in the liver in children with different course of tuberculosis infection*

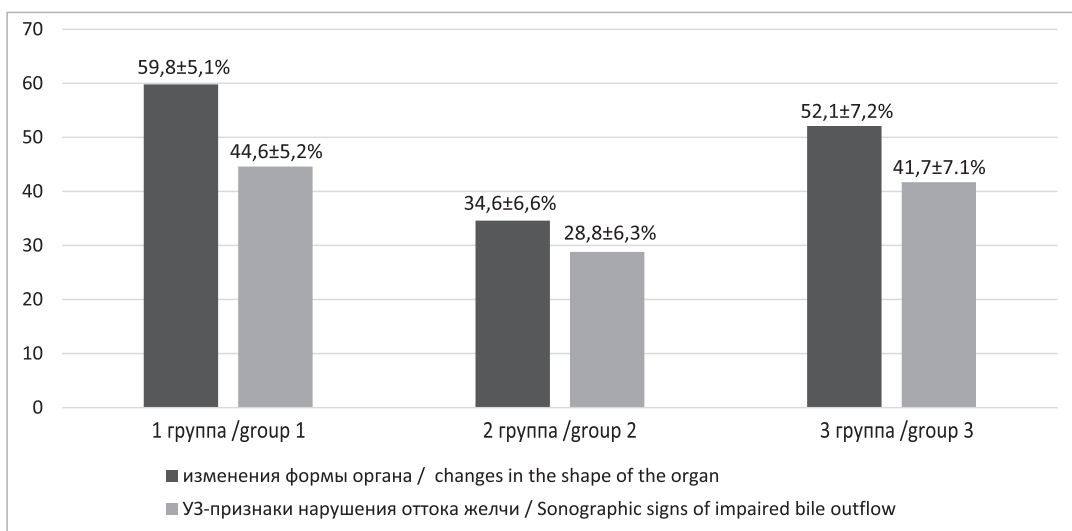


Рисунок 2. Структура сонографических изменений желчного пузыря у детей с различным течением туберкулезной инфекции. / *Figura 2. The structure of the sonographic changes of the gallbladder in children with different course of tuberculosis infection.*

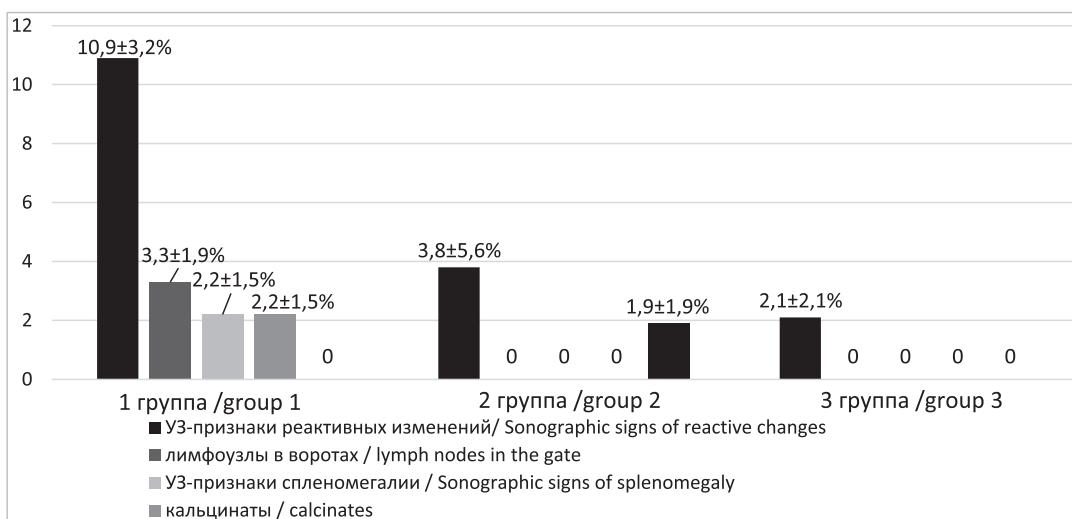


Рисунок 3. Структура сонографических изменений селезенки у детей с различным течением туберкулезной инфекции / *Figura 3. The structure of the sonographic changes of the spleen in children with different course of tuberculosis infection.*

все лабораторные показатели функции органов были в пределах нормальных значений, за исключением одного ребенка 1 группы, у которого был повышен общий билирубин до 28 ммоль/л.

Сонографические изменения поджелудочной железы также наиболее часто были визуализированы у детей с активным ТОД - в 14,1±3,5% случаев, что реже наблюдалось у детей 2 и 3 групп наблюдения - в 5,8±3,2% ($p<0,05$) и в 4,2±2,9% случаев соответственно. Все УЗ-изменения органа были диффузными, и трактовались как реактивные. По результатам лабораторных исследований не было выявлено нарушений ферментативной и гормональной функции железы.

Сонографические изменения селезенки у детей с активным ТОД были выявлены в 17,4±4,0% случаев, что было чаще, чем у пациентов 2 и 3 групп наблюдения (5,8±3,2% и в 2,1±2,1%, случаев соответственно, $p<0,05$). В структуре выявленных изменений преобладали реактивные, которые у детей 1 группы наблюдались чаще (10,9±3,2% случаев), чем у детей 2 и 3 групп (3,8±5,6% и 2,1±2,1% случаев соответственно, $p<0,05$), что показано на рисунке № 3.

У двух детей 1 группы (2,2±1,5% случаев) были выявлены кальцинаты (единичные и множественные) в строме органа, которые трактовались как специфические поражения. У одного ребенка 2 группы была диагностирована врожденная аномалия развития - киста селезенки (2,1±2,1% случаев). У некоторых детей (5,4±2,4%, 5,8±3,1% и 2,1±2,1% случаев в 1, 2 и 3 группах соответственно) в воротах селезенки была визуализирована ее дополнительная доля, что является вариантом нормального развития.

Обсуждение результатов.

Сонографические изменения органов брюшной полости были выявлены у детей с различным течением туберкулезной инфекции, но наиболее часто наблюдались у пациентов с активным ТОД. В структуре выявленных УЗ-изменений преобладали функциональные и реактивные. У детей с активным ТОД при обследовании селезенки в 2,2±1,5% случаев были выявлены специфические поражения в виде кальцинатов в строме органа. Наиболее частое выявление УЗ-изменений органов брюшной полости у детей с активным ТОД объясняется антигенной стимуляцией активными МБТ и токсическим воздействием продуктов обмена возбудителя.

Выводы:

1. У детей с туберкулезной инфекцией сонографические изменения печени наблюдались в

виде реактивных и/или функциональных изменений. УЗ-изменения печени были диагностированы наиболее часто у пациентов с активным ТОД - в 40,2±5,1% случаев, у детей с ЛТИ - в 35,4±6,9% случаев, что реже отмечалось у детей с ОПТИ (17,3±5,3% случаев, $p<0,05$).

2. Сонографические изменения желчного пузыря были диагностированы в виде функциональных нарушений и наиболее часто имели место у детей с активным ТОД - в 73,9±4,6% случаев, с ЛТИ - в 60,4±7,1% случаев и у пациентов с ОПТИ - в 55,8±6,7% случаев ($p<0,05$ для детей 1 группы).

3. Выявленные УЗ-изменения поджелудочной железы были реактивными, и чаще определялись у детей с активным ТОД - в 14,1±3,5% случаев, реже у детей с ОПТИ (5,8±3,2% случаев, $p<0,05$) и с ЛТИ (4,2±2,9% случаев, $p<0,05$).

4. Сонографические изменения селезенки также наиболее часто наблюдались у детей с активным ТОД - в 17,4±4,0% случаев, чем у детей с ОПТИ (5,8±3,2% случаев, $p<0,05$) и с ЛТИ (2,1±2,1% случаев, $p<0,05$). У пациентов с активным туберкулезом в 2,2±1,5% случаев были диагностированы специфические изменения в виде кальцинатов в паренхиме органа.

6. Плановое проведение УЗД органов брюшной полости детям с туберкулезной инфекцией позволяет своевременно, до манифестации клинических проявлений, выявлять функциональные, реактивные их изменения, в ряде случаев специфические поражения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аксенова В.А., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кудлай Д.А., Кучерявая Д.А., Докторова Н.П. *Влияние активного выявления случаев туберкулеза на клиническую структуру и тяжесть туберкулеза у детей школьного возраста (7-15 лет)*. Туберкулез и болезни легких. 2022; 100 (1): 26-32.
2. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. *Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020-2021 гг.* Туберкулез и болезни легких. 2022;100(3): 6-12.
3. Зозуля М.Ю. *Ультразвуковая диагностика абдоминальных проявлений туберкулезной инфекции у детей*. Автореф. дис. на соиск. канд.мед.наук, СПб.; 2019.
4. Зозуля М.Ю., Воротынцева Н.С. *Комплексная лучевая диагностика абдоминальных проявлений туберкулезной инфекции у детей*. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016; № 3: 5-11.
5. Змитрович О.А. *Ультразвуковая диагностика в цифрах: справочно-практическое руководство*. 2 изд. СПб.: СпецЛит; 2014. 87 с.

6. Кривохиж В.Н., Степанов Г.А. *Диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у детей и подростков*. Педиатр. 2017; 8 (S1): M166.
7. Ленский В.Е. *Абдоминальный туберкулез: трудности диагностики*. Сибирский медицинский журнал. 2006; №1: 4-10.
8. Логунова М.А., Егорова Д.С. *Изменения органов брюшной полости и почек, определяемые методом ультразвуковой диагностики у детей с туберкулезом органов дыхания*. Forcipe. 2021; 4(S1): 934-935.
9. Мойдунова Н.К., Турдумамбетова Г.К. *Ультразвуковая картина абдоминального туберкулеза*. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; № 6 (часть 1): 111-113.
10. Нечаева О.Б. *Туберкулез у детей в России*. Туберкулез и болезни легких 2020; 98(11): 12-20.
11. Правада Н.С., Будрицкий А.Н., Серегина В.А. *Особенности выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков*. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2021; 20 (3): 40-45.
12. Савоненкова Л.В., Рузов В.И., Колчин Д.В., Арямкина О.Л., Скворцов В.В., Бессонов А.А. *Трудности и ошибки диагностики абдоминального туберкулеза в практике терапевта*. Терапевтический архив. 2019; 91(11): 16-19.
13. Malik A., Saxena N.C. *Ultrasound diagnosing abdominal tuberculosis*. Abdominal imaging. 2003; 28(4): 574-9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565799/> (accessed 30.05.2022)
14. World Health Organization. *Global tuberculosis report, 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021.

C.Z.U.: 616.22 – 072.819.3

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.26>

ANESTEZIA GENERALĂ CU JET-VENTILARE DE FRECVENȚĂ ÎNALTĂ LA PACIENȚII CU PATOLOGIE LARINGIANĂ

Ion ABABII¹ - dr. hab. în șt. med., prof. univ., academician al AŞM

Sergiu VETRICEAN^{1,2} – dr. în șt. med., conf. univ.

Vasile CABAC¹ - dr. în șt. med. conf. univ.

Victor OSMAN^{1,2} – dr. în șt. med., as. univ.

Boris CHIRTOCA² - medic ORL

Elena RÎMBU² - medic anesteziolog

Andrian VIȚA² - medic rezident ORL

¹ IP USMF ‘‘Nicolae Testemițanu’’,

² IMSP SCR ‘‘Timofei Moșneaga’’

e-mail: victor.osman@yahoo.com

Rezumat.

Anestezia pacienților cu patologie laringiană, ce necesită tratament chirurgical specializat, prezintă o veritabilă provocare. Căile respiratorii, frecvent afectate, sunt împărțite între anesteziolog și otorinolaringolog. Introducerea, în 1970, a unei ventilații cu jet intermitent de oxigen sub presiune – ventilație cu jet de înaltă frecvență, a oferit o nouă modalitate de asigurare a ventilației pulmonare în cursul anesteziei, excluzând dezavantajele neuroleptanalgeziei cu intubație traheală. Prin ventilația cu jet de înaltă frecvență se livrează volume curente mici (1-2 ml/kg), printr-un jet de înaltă presiune, la frecvențe suprafiziolgice (1-10 Hz), urmate de expirație spontană. În clinica ORL a IMSP SCR ‘‘T.Moșneaga’’ de mai mulți ani se practică anestezia prin jet-ventilare de înaltă frecvență, prin abord supraglotic, care reprezintă opțiunea de elecție în cazul pacienților cu obstrucție laringiană severă, prezența leziunilor laringiene în regiunea posterioară a glotei, mare majoritate a pacienților fiind pacienții cu papilomatoză laringiană recidivantă. Acesată metodă ne scutește de complicațiile grave intraoperatorii, cum ar fi aprinderea sondei de intubație, des întâlnită în practica ORL. Pînă la ora actuală, metoda a fost utilizată cu succes, fără a se raporta careva complicații.

Cuvinte cheie: Anestezie generală jet-ventilare, microlaringoscopie suspendată, spațiul glotic.

Summary. High frequency jet-ventilation anaesthesia in patients with laryngeal pathology.

Airway management in laryngeal surgeries is a challenge for an anesthesiologist due to sharing of airway with a surgeon. The airway is often compromised with potential for perioperative worsening. Introduction of high-frequency jet ventilation (HFJV) in 1970 offered a new modality to secure airway in the laryngology procedures, excluding the disadvantages of classic tracheal intubation. HFJV is characterized by delivery of small tidal volumes (1–2 ml/kg) from a high-pressure jet at supraphysiological frequencies (1–10 Hz) followed by passive expiration. At ENT clinic of ‘‘T.Moșneaga’’ hospital HFJV are used for several years. Applied via supraglottic approach, HFJV is first choice in patients with severe laryngeal obstruction, lesions of posterior glottic regions, a lot of patients being suffering of laryngeal papillomatosis. This method can be safely used in microlaryngeal surgery, excluding a lot of serious intraoperative complications, especially combustions of conventional endotracheal tubes. Till now, there are not reported complications in our local practice of HFJV

Keywords: High-frequency jet ventilation, suspension microlaryngoscopy, glottic space.

Резюме. Высокочастотная струйная искусственная вентиляция легких у пациентов с патологией гортани.

Анестезия больных с патологией гортани, требующих специализированного хирургического лечения, является сложной задачей для анестезиолога из-за совместного использования дыхательных путей с хирургом. Дыхательные пути часто скомпрометированы, существуя возможность периоперационного осложнения. Внедрение высокочастотной струйной искусственной вентиляции лёгких (ВЧ ИВЛ) в 1970 году предложило новый способ обеспечения проходимости дыхательных путей при ларингологических процедурах, исключающий недостатки традиционной интубации трахеи. Метод характеризуется доставкой небольших дыхательных объемов (1–2 мл/кг) посредством пульсирующего потока газа, на супрафизиологических частотах (1–10 Гц), с последующим пассивным выдохом. В ЛОР-клинике РКБ «Т.Мошнега» ВЧ ИВЛ используются уже несколько лет. Примененная через надгортанный доступ, ВЧ ИВЛ является первым выбором для больных с выраженной обструкцией гортани, поражением задних отделов голосовой щели, сред и которых большинство страдающих папилломатозом гортани. Этот метод можно безопасно использовать в микро-ларингеальной хирургии, исключая массу тяжелых интраоперационных осложнений, особенно воспаления эндотрахеальных трубок. До сих пор, в нашей местной практике использования ВЧ ИВЛ не было зарегистрировано каких-либо осложнений.

Ключевые слова: Высокочастотная струйная вентиляция лёгких, микроларингоскопия, голосовая щель.

Introducere.

Anestezia pacienților cu patologie laringiană, ce necesită tratament chirurgical specializat, prezintă o veritabilă provocare. Călea de acces a asigurării anesteziei generale și a intervențiilor chirurgicale laringiene este comună pentru anesteziolog și otorinolaringolog. Utilizarea laserului CO₂ a impulsionat chirurgia laringiană, prin multiplele sale avantaje față de chirurgia sângerândă și folosirea instrumentelor „reci”: calitatea inciziei, hemostază perfectă (pentru vase cu calibrul de până la 2 mm), precizie perfectă în excizia leziunii, edem postoperator foarte redus sau inexistent, evitarea deteriorării țesuturilor din jurul leziunii, scurtarea duratei operației, absența necesității altor tratamente adjuvante pentru evitarea edemului sau a infecției, scurtarea duratei de spitalizare, avantaje economice [2]. De cealaltă parte, laserul CO₂ compromise utilizarea tuburilor endotraheale convenționale. Acestea fiind ușor combustibile, e iminent riscul aprinderii sondei intubaționale. Tuburile endotraheale metalice sunt folosite, în calitate de alternativă. Ultimele presupun siguranța evidentă a căilor respiratorii, dar îngreunează abordul chirurgical, mai ales în contextul leziunilor posterioare, sau celor cu extindere infraglotică [1].

Introducerea, în 1970, a unei ventilații cu jet intermitent de oxigen sub presiune – ventilație cu jet de înaltă frecvență, a oferit o nouă modalitate de asigurare a ventilației pulmonare în cursul anesteziei, excluzând dezavantajele neuroleptanalgeziei cu intubație traheală [6]. Ventilația cu jet de înaltă frecvență reprezintă o tehnică artificială cu presiune pozitivă intermitentă realizată printr-un jet de oxigen vehiculat sub presiune în trahee, prin traversarea unei sonde de calibrul mic. Tubulețul se fixează la exteriorul microlaringoscopului între suprafața sa exterioră și arcada dentară superioară a pacientului realizându-se

astfel o susținere sigură. Există laringoscoape, care au canale la marginea tubului, prin care este pompat aerul în spațiul subglotic, fără a fi nevoie de oarecare alt tub. Acest tip de laringoscop este folosit în incinta clinicii ORL a SCR “T. Moșneaga”. Se livrează astfel volume curente mici (1-2 ml/kg), printr-un jet de înaltă presiune, la frecvențe suprafizice (1-10 Hz), urmate de expirație spontană [1].

Comentarii și discuții.

În clinica ORL a IMSP SCR “T.Moșneaga” de mai mulți ani se practică anestezia prin jet-ventilare de înaltă frecvență (fig. 1-3), care reprezintă opțiunea de elecție în cazul pacienților cu obstrucție laringiană severă, prezența leziunilor laringiene în regiunea posterioară a glotei, mare majoritate a pacienților fiind pacienții cu papilomatoză laringiană recidivantă.

În contextul jet-ventilării de înaltă frecvență, transportul ultrarapid și fenomenele de amestec a gazelor, irelevante la o frecvență respiratorie normală, capătă o importanță majoră. Odată cu majorarea frecvenței, scade rata ventilării spațiului mort. Devine posibilă ventilarea cu volume curente mai mici decât volumul spațiului anatomic mort, instalându-se practic ventilarea alveolară directă [5].

Se distinge abordul ventilator supraglotic, transtraheal și infraglotic. Abordul supraglotic permite o vizualizare absolută, completă, a câmpului operator. Călea respiratorie e menținută de către chirurg, astfel, calitatea ventilării poate fi afectată de manevrele de poziționare a laringoscopului. Suplimentar, se atestă o mișcare mai accentuată a corzilor vocale, iminent fiind și riscul aspirației unor resturi. În cadrul abordului transtraheal, echipamentul anesteziologic, controlul căilor respiratorii și ventilației nu implică chirurgul, oferindu-i confort operator maxim. Ventilarea subglotică presupune prezența sondei, ceea ce



Figura 1-3. Microlaringoscopie Suspendată a pacientului anesteziat prin Jet-Ventilare de Înaltă Frecvență.

limitează, prin definiție, vizualizarea și accesibilitatea regiunilor glotice posterioare [2].



Figura 4. Jet-Ventilator de Înaltă Frecvență.

Indiferent de abordul selectat, echipamentul necesar include jet-ventilatorul de înaltă frecvență (fig. 4), însoțit de sondele (cateterele) ventilatorii corespunzătoare.



Figura 5. Laringoscop cu tuburi atașate, destinate jet-ventilării supraglotice.

În cadrul clinicii ORL al IMSP SCR “T. Moșneaga” se practică jet-ventilarea prin abord supraglotic (fig. 5). Procedura presupune conectarea tuburilor, adiacente laringoscopului. Unele asigură livrarea jetului, pe cînd altele sunt destinate monitorizării ventilatorii. Deseori, pentru a efectua operația, chirurgul alege laringoscopul cu dimensiuni optime pentru vizualizarea laringelui, dar am remarcat necesitatea selectării laringoscoapelor mai înguste. Vizualizarea

leziunilor prin laringoscopul îngust, cu ajutorul microscopului, este mai dificilă. Experiența noastră arată că este foarte importantă pregătirea și informarea medicului anesteziolog, pregătit în domeniul anesteziei generale jet-ventilație cu frecvență înaltă.

Avantajele metodei se rezumă la:

- Imagine laringiană fără obstacole
- Mai mult spațiu pentru manevre endolaringiene
- Risc minim de barotraumatism
- Fără limită de timp
- Aplicarea fără riscuri a laserului
- Posibilitate de măsurare endotraheală a CO₂.

Riscurile implicate se referă la:

- Poziționare
- Vibrația corzilor vocale
- Insuflarea de aer în stomac
- Uscarea mucoasei
- Răcirea mucoasei
- Aspirarea [4].

Concluzie.

Anestezia generală jet-ventilație cu frecvență înaltă este o metodă indispensabilă în asigurarea anesteziei pacienților cu patologie laringiană.

Această metodă ne scutește de complicațiile grave intraoperatorii, cum ar fi aprinderea sondei de intubație, în cazul utilizării laserului, întâlnită în practica ORL.

Pînă la ora actuală, metoda a fost utilizată cu succes în incinta clinicii ORL a IMSP SCR “T. Moșneaga”, fără a se raporta careva complicații.

Bibliografie:

1. Derkay CS, Campisi P. *Recurrent Respiratory Papillomatosis*. Cummings *Pediatr Otolaryngol*. 2021 Jan 1;421-40.
2. Elizabeth Conlon C. *High frequency jet ventilation anaesthesia tutorial of the week 271 8 th October 2012*. 2012;(October).
3. Gandhi S. *Management of bilateral abductor palsy: Posterior cordectomy with partial arytenoidectomy, endoscopic approach using CO 2 laser*. *J Laryngol Voice*. 2011;1(2):66.
4. Jet Ventilation Anesthesia - *Transoral for Laryngeal Surgery* | *Iowa Head and Neck Protocols*. Available from: <https://medicine.uiowa.edu/iowaprotocols/jet-ventilation-anesthesia-transoral-laryngeal-surgery>
5. Sütterlin R. *Jet Ventilation for Airway Surgery*. 2014. 83 p.
6. Vance E, Weinstein B. *I so la t i on*. 1984;192(December):39-47.

CZU: 616.37-002.2-07-08

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.27>

PANCREATITA CRONICĂ – MANAGEMENTUL DIAGNOSTICO - CURATIV MODERN

Adrian HOTINEANU^{1,2} – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,Anatol CAZAC^{1,2,3} – dr. în șt. med., conf. univ.,Viorica CAUȘNEAN¹ - studentă anul VI¹Catedra de chirurgie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,²Laboratorul de chirurgie reconstructivă a tractului digestiv, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,³IMSP Spitalul Clinic Republican*e-mail: anatol.cazac@usmf.md*

Rezumat.

Cercetarea prezintă rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 530 pacienți cu pancreatită cronică (PC) în perioada anilor 1990-2022. Intervențiile chirurgicale realizate au fost: pancreatojejunostomie pe ansa Roux (PJA), duodenpancreatectomie cefalică (DPC), splahnicectomie toracoscopică. Pentru cazurile complicate cu pseudochist pancreatic (PP) - drenare externă a PP, chistpancreaticojejunostomie (CPJS) pe ansă Roux. În cazurile de PC complicată cu icter mecanic - pancreatojejunostomie (PJS) cu colecisto - sau coledoco-jejunostomie (CsCJS) pe ansă bispiculată a la Roux, CPJS cu CsCJS pe ansă bispiculată a la Roux. Letalitate postoperatorie nulă.

Cuvinte-cheie: Pancreatită cronică, diagnostic, tratament..

Summary. Chronic pancreatitis – modern diagnostic-curative management.

The research presents the results of surgical treatment applied to 530 patients with chronic pancreatitis (CP) between 1990 and 2022. The surgical interventions performed were: Roux-enhanced pancreatojejunostomy (PJA), cephalic duodenal pancreatectomy (DPC), thoroscopic splanchnicectomy. For complicated cases with pancreatic pseudocyst (PP) - external drainage of PP, cystpancreaticojejunostomy (CPJA) on Roux loop. In cases of PC complicated with mechanical jaundice - pancreatojejunostomy (PJS) with cholecyst - or choledoco-jejunostomy (CoCJA) on bispiculated loop of Roux, CPJA with CoCJA on the splitted Roux loop. No postoperative lethality.

Key words: Chronic pancreatitis, diagnosis, treatment.

Резюме. Хронический панкреатит – современная лечебно-диагностическая тактика.

В исследовании представлены результаты хирургического лечения 530 больных хроническим панкреатитом (ХП) в период с 1990 по 2022 год. Выполнены оперативные вмешательства: панкреатоеюноанастомоз на изолированной петле по Roux, панкреатодуоденальная резекция, торакокопическая спланхнэктомия. При осложненных случаях псевдокисты поджелудочной железы - наружное дренирование псевдокист поджелудочной железы, кистпанкреатоеюноанастомоз на изолированной петле по Ру. В случае псевдокист поджелудочной железы, осложненных механической желтухой – панкреатоеюноанастомоз, холецисто- или холедохоэнтероанастомоз на расщепленной петле Ру. Операционной летальности не отмечалось.

Ключевые слова: Хронический панкреатит, диагностика, лечение.

Introducere:

Progresele globale din ultimul deceniu indică o interacțiune complexă dintre factorii de mediu, predispoziția genetică, etilism și tabagism în dezvoltarea pancreatitei cronice (PC). Estimările fiabile mondiale sugerează că incidența pancreatitei cronice variază de la 5 la 12/100.000 populație cu o prevalență estimată de aproximativ 50/100.000 persoane [9]. În timp ce pancreatita acută poate fi considerate un eveniment, pancreatita cronică este un proces continuu de răspuns patologic la factorii trigger [5,18].

Obiectivele lucrării:

Evaluarea diagnosticului și strategiilor chirurgicale moderne în PC.

Material și metode de cercetare:

Studiul a fost efectuat în cadrul clinicii nr.2 de Chirurgie, SCR și include rezultatele tratamentului intervențional aplicat la 530 pacienți cu PC în intervalul anilor 1990-2022. În studiu au fost încadrați 134 (25,40%) pacienți cu forme severe de PC: pseudotumorală 41(7,80%) pacienți, îndurativă 21(4,0%) cazuri. Pseudochistul pancreatic semnalat ca o complicație a PC a fost înregistrat la 390(73,6%) pacienți, icterul mecanic la 86(16,3%) cazuri, ascita pancreatică - 20(3,94%) cazuri, stenoza gastroduodenală -22(4,27%) cazuri, fistula pancreatică -17 (3,2%) cazuri.

Totodată s-a stabilit că prevalența genului masculin este de 465(87,8%) cazuri comparativ cu genul

femenin - 64(12,2%) cazuri înregistrate. Din totalul lotului de studiu 497(93,8%) cazuri sunt încadrate activ în câmpul muncii.

Tratamentul intervenţional al pacienţilor cu PC a inclus următoarele indicaţii (Tabelul 1):

Tabelul 1.

Indicaţii chirurgicale în pancreatita cronică

Nr.	Indicaţia chirurgicală	Total	%
1.	Forma dureroasă a PC refractară la terapia conservatorie	530	100
2.	PC. Pseudochist pancreatic	390	73,6
3.	PC. Fistulă pancreatică	17	3,2
4.	PC. Icter mecanic	86	16,3
5.	PC.PP. Icter mecanic	34	6,59
6.	PC. Stenoza pilorică	22	4,27
7.	PC. Ascită pancreatică	20	3,9
8.	PC. Suspecţie de malignizare	6	1,1

Diagnosticul instrumental al PC este multidimensional:

1. Radiografia abdominală panoramică pe gol permite vizualizarea umbrei mărite a pancreasului, opacităţile produse de calcificările pancreatice care reprezintă semnul patognomonic în diagnosticul PC [19].

2. Ultrasonografia, la care pancreasul poate apărea atrofie, calcificat sau fibrozant. Constatările în urma unui asemenea examen includ: hiperecogenitate (deseri difuză), pseudochisturi, pseudoanevrisme sau prezenţa ascitei pancreatice. În fazele moderate până la

severe, ecogenitatea glandei poate fi neomogenă şi rugoasă datorită coexistenţei inflamaţiei focale fibrotice hiperecogene şi hipoecogene. Sensibilitatea ecografiei abdominale pentru PC este de aproximativ 60% [3].

3. Tomografie computerizată (CT) este testul cel mai utilizat în diagnosticul PC. Caracteristicile includ: dilatarea DPP, calcificări pancreatice, modificări de dimensiune, formă şi contur, prezenţa pseudochisturilor pancreatice (Fig.1). Sensibilitatea metodei este de 80-90%,aceasta creşte odată cu progresia bolii şi specificitatea constituie 85% [17, 4].

Figură 1. CT: a-fără contrast; b-faza arterială; c-faza venoasă. Pseudochist cefalopancreatic.

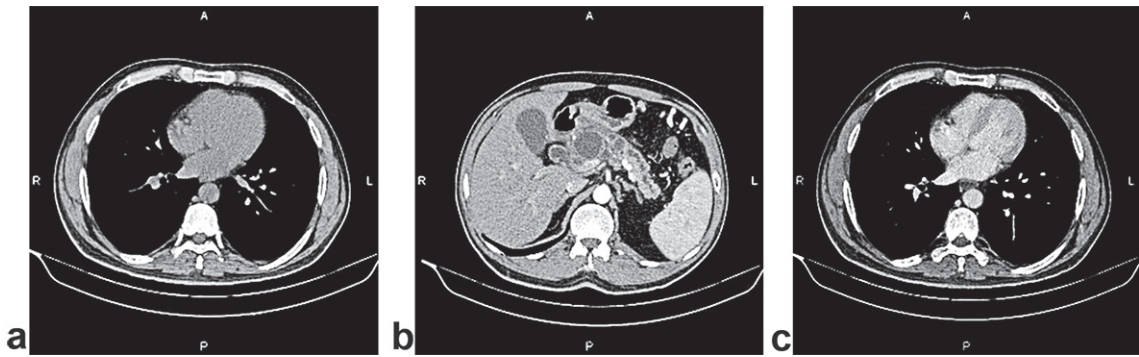
4. Rezonanţa magnetică nucleară poate fi realizată ca imagistică morfologică(atrofie sau mărire de parenchim, formarea pseudochisturilor, calcificări intraductale etc.) cât şi funcţională care ne permite de a evalua funcţia exocrină prin colangiopancreatografie cu RMN îmbogăţită cu secretină (MRCP-S). Aceasta ne va permite de a estima volumul secretor prin evaluarea modificării semnalului T2 hiperintens în duoden [10,14,16,19].

5. Ecografia endoscopică permite examinarea detaliată a parenchimului şi ductului pancreatic. Criteriile convenţionale de diagnostic includ: prezenţa focarelor hiperecogene, contur lobular, chisturi şi anomalii ductale precum: dilatare de DPP, margini hiperecogene, calculi. Sensibilitatea metodei este peste 80%, însă specificitatea este scăzută - 50% [2,8].

Tabelul 2.

Intervenţii chirurgicale în PC

Nr. ord.	Varianta operatorie	Nr. total	%
REZECȚII PANCREATICE:			
1.	DPC	4	0,75
2.	Rezecție pancreatică caudală cu derivație pancreatico-jejunală + splenectomie	3	0,55
OPERAȚII DE DERIVAȚIE INTERNĂ:			
3	PJS pe ansă Roux (Operația Puestow II)	135	25,47
4.	CPJS pe ansă Roux	190	35,84
5.	PJS + colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	10	1,9
6.	CPJS+colecisto(coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux	36	6,89
7.	Stentare endoscopică a ductului Wirsung	4	0,75
8.	Enucleerea chistului pancreatic	5	0,94
9.	Chistgastrostomie	3	0,52
10.	Fistulo-jejunoatomie	3	0,55
11.	Excizia fistulei+PJS	5	1,0
OPERAȚII DE DRENAJ EXTERN:			
12.	Drenare externă a PP	89	16,79
13.	Drenare externă ecoghidată a PP	12	2,22
OPERAȚII DE NEUROLIZĂ:			
14	Splanhnectomie toracoscopică	31	5,86
TOTAL		530	100,0



Figură 1. CT: a - fără contrast; b - faza arterială; c - faza venoasă. Pseudochist cefalopancreatic.

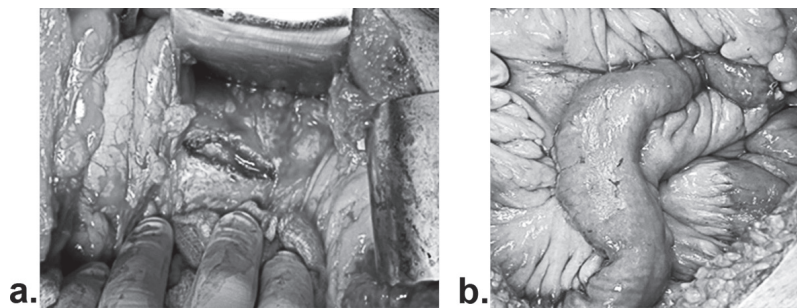


Figura 2. a) aspectul intraoperator. Ductul Wirsung dilatat; b) PJS pe ansă Roux;

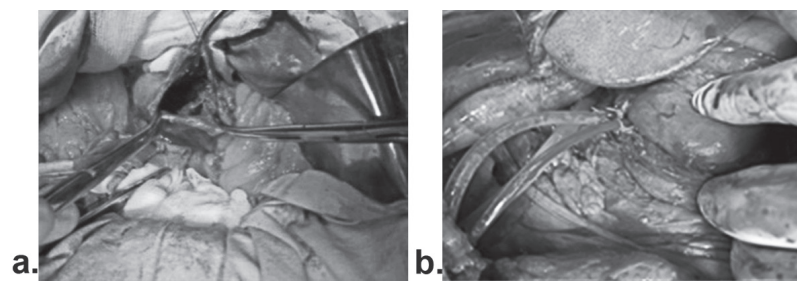


Figura 3. Imagini intraoperatorii: a - chist pancreatic postnecrotic; b - drenarea externă a PP.

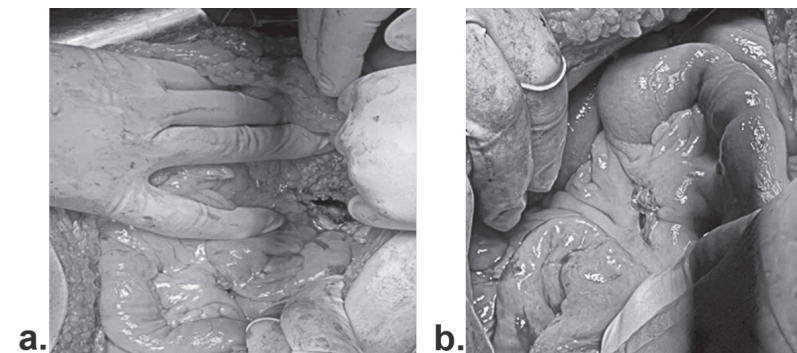


Figura 4. Imagini intraoperatorii: a – aspectul intraoperator al PP format; b - CPJS.



Figura 5. Imagini intraoperatorii – etape ale coledoco – jejunostomiei și PJS pe ansă spiculată Roux: a - coledoco-jejunostomie, b - ansa bispiculată a la Roux, c - pancreatojejunostomie.

Tratamentul chirurgical al PC ține de complicațiile asociate acestei tulburări, durerea cronică fiind cea mai comună indicație și cea mai invalidantă consecință în cursul bolii. În ultimele cinci decenii, mai multe tehnici chirurgicale au evoluat în abordarea diferitor tipuri de pacienți cu PC. Au fost efectuate următoarele intervenții chirurgicale în PC (Tabelul 2).

Pentru pacienții cu duct pancreatic dilatat, cu calculi sau stricturi de duct pancreatic principal (DPP) este indicat tratamentul endoscopic care implică stentarea cu îndepărtarea calculilor. Litotriția cu undă de șoc extracorporală (ESWL) este necesară pentru fragmentarea calculilor cu plasarea ulterioară de stent și/ sau dilatarea ductului pancreatic [9].

Splanhnectomia toracoscopică în cadrul căreia se blochează inervația simpatică pancreatică - plexul celiac, ameliorează calitatea vieții bolnavului la 90% din bolnavi dezvoltă efect pentru circa 6 luni, dar doar 20% au efect pentru 5 ani [9]. Pentru pacienții cu duct pancreatic dilatat (≥ 7 mm), fără masă inflamatorie în capul pancreasului, cu dovezi de abținere de la alcool de cel puțin 1 an, pancreaticojejunostomia longitudinală - procedeul Puestow rămâne tratamentul de elecție. Rezultatul intervenției chirurgicale este puternic influențat de stilul de viață post-procedură, iar managementul de susținere include o serie de programe de reabilitare pentru dependența de alcool și fumat, rezultatele cărora sunt foarte importante pentru efectul de durată legat de procedură.

Intervențiile în care se implementează rezecțiile sunt dictate de gradul de vicisitudine a bolnavului, lipsa dilatării canalului Wirsung și localizarea topografică a leziunii.

Duodenopancreatectomia cefalică (Whipple) tratează eficace durerile invalidante la 70-90% cazuri, întrucât capul pancreasului este considerat ca un stimulator cardiac pentru durerea în PC. Din anumite considerente, ea este rezervată cazurilor cu suspiciune de cancer, tromboză de venă splenică și hipertensiune portală, întrucât riscul chirurgical este superior altor intervenții chirurgicale care utilizează derivațiile.

Pancreatectomie stângă (cu sau fără splenectomie) este rezervată complicațiilor precum: pseudo-chist hemoragic, fistulă pancreatică internă, complicații splenice.

Pancreato - jejunostomia pe ansă Roux a fost realizată la 135(25,47%) pacienți pentru drenarea ductului pancreatic principal, însă la pacienții cu ductul Wirsung nedilatată (diametru $< 0,4$ cm), cu menirea de a diminua sindromul algic în intensitate, a fost efectuată splanhnectomia toracoscopică în 31(5,86%) cazuri (Figura 2).

Circa o treime din pacienții cu PC dezvoltă PP în evoluția bolii lor. Tratamentul chirurgical include:

derivații chisto-digestive, drenaj transmural/transpilar, puncții ghidate, rezecții spleno-pancreatice cu îndepărtarea chistului. În cazul PP neformate s-a recurs la drenaj extern în 89(16,79%) cazuri (Figura 3), iar în 12(2,2%) cazuri a fost necesar de ecoghidaj [6].

Pentru PP mature (6-12 luni de la apariție) s-a intervenit prin aplicarea CPJS pe ansă a la Roux pentru 190(35,84%) cazuri, în care PP avea pereții formați (Figura 4).

Enucleerea chistului pancreatic a fost realizată în 5(0,94%) cazuri.

Decompresia endoscopică a căilor biliare a fost o altă intervenție necesară, rezervată cazurilor de PC-86(16,1%), complicată cu icter obstructiv preoperator. Aceasta a fost realizată prin implementarea: sfincterotomiei endoscopice (STE) în 30(35,3%) cazuri, stentarea căii biliare 30(35,3%) cazuri, litextractia endoscopică din ductul Wirsung în 11(12,7%) cazuri, drenaj nazo-biliar în 25(29,2%) cazuri.

Colecisto (coledoco)-jejunoanastomoză și PJA pe ansă spiculată a la Roux au fost aplicate în 10(1,9%) cazuri și CPJS cu colecisto (coledoco)-jejunoanastomoză cu ansă spiculată Roux în 36(6,89%) cazuri în managementul obstrucțiilor biliare ca complicație a PC (Figura 5).

Duodenopancreatectomia cefalică (intervenția Whipple) a fost aplicată în 4(0,75%) cazuri. S-a intervenit mai complex în 3(0,55%) cazuri de PP cu localizarea topografică corporeo-caudală pentru care a fost nevoie de pancreatectomie distală, splenectomie, PJA termino-terminală pe ansă izolată Y a la Roux.

Gastrojejunostomia a fost realizată la 3(0,52%) pacienți cu scopul de a relua tranzitul gastrointestinal compromis, cauzat de comprimarea externă pronunțată. Intervențiile chirurgicale rezervate pacienților cu fistule pancreatice 15(2,93%) cazuri au fost realizate în dependență de volumul fistulei: fistulojejunostomia 3(0,55%) cazuri și excizia fistulei cu PJS în 5(1,0%) cazuri.

Rezultate:

În urma intervențiilor chirurgicale realizate s-a observat o ameliorare semnificativă a sindromului algic din PC, diminuarea în intensitate a icterului. Spitalizarea pacienților a fost în medie 10 +/- 3 zile. Complicațiile precoce au fost înregistrate în 57(10,8%) cazuri, cele tardive în 25(4,8%) cazuri. Cazuri de mortalitate în perioada postoperatorie precoce nu sau înregistrat. Din cauza recidivelor PC cu sindrom algic pronunțat în **31(5,86%) cazuri**, a fost nevoie de reintervenție prin splanhnectomie toracoscopică pentru diminuarea intensității suferinței pacienților. La 27 ani distanță s-a estimat o rată de 482(91%) cazuri reușite cu reabilitare socială, dintre care 409(85%) pacienți și-au reluat activitatea profesională preoperatorio-

rie. Referitor la durerea din PC - 443(83,6%) pacienți au indicat lipsa acesteia și ameliorarea calității vieții în perioada postoperatorie [6,11].

Discuții:

Pancreatita cronică reprezintă rezultatul final al unui proces continuu inflamator și fibrozant cu sediul în pancreas. Pacienții cu durere persistentă, refractară la tratamentul conservator, endoscopic sunt candidații principali pentru intervențiile chirurgicale care includ un spectru larg de procedee adaptat pacientului și patologiei asociate acestuia [1,11-13]. Țesutul pancreatic inflamă, sclerosat, calcificat reprezintă ținta principală a intervențiilor în PC. Identificarea și supravegherea precoce a pacienților cu sindrom algic oferă rezultatele cele mai bune pentru un monitoring de lungă durată. Având o varietate mare de factori etiologici cu rol în declanșarea, progresia bolii pancreatita cronică rămâne una din cele mai frecvente afecțiuni în rândul populației [15,7,20].

Concluzii:

1. Durerea reprezintă manifestarea predominantă a PC, poate fi multifactorială: prezența unui pseudochist, distrofia chistică a peretelui duodenal, ischemia, inflamația pancreatică.

2. În urma unui tratament conservator eșuat, posibilitățile terapeutice sunt vaste: de la endoscopic (ESWL, PST, drenaj cu aplicare de stent) la chirurgical (cu aplicarea de derivații/rezecții).

3. Indicațiile forte pentru terapia endoscopică sunt stenozele simptomatice izolate ale DPP în porțiunea cefalică, patologiile cu risc chirurgical înalt (denutriție, ciroză, hipertensiune portală).

4. În diagnostic o valoare incontestabilă vor avea: ultrasonografia, CT, RMN, MRCP-S în urma cărora se va stabili tactica ulterioară de management chirurgical.

Acest articol a fost realizat prin implementarea proiectului din cadrul **Programului de Stat (2020-2023), cifrul proiectului 20.80009.8007.37.**

Bibliografie:

1. Cazac A. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pancreatitei cronice calculoase* Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2005; p.133.
2. Conwell D., Lee L., Yadav D, et al. *American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines*. Pancreas, 2019; 43:1143.
3. Dimcevski G., Erchinger F., Havre R., Gilja Oh. *Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects*, 2017; World journal of gastroenterology. 19 (42): 7247-57. doi:10.3748/wjg.v19.i42.7247.
4. Frokaer J., Akisik F., Farooq A., et al. *Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis*. Pancreatology, 2018; 18:764.

5. Gardner T., Adler D., Forsmark C., et al. *ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis*. Am J Gastroenterol., 2020; 115:322.

6. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. și alții *Tratatul chirurgical modern al pancreatitei cronice și complicațiilor evolutive* În: Culegere de articole științifice consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu, 2017; ISBN 978-9975-82-063-9.

7. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A. etc. *Chirurgie – curs selectiv*, Chisinau, CEP Medicina, 2019; p. 490-537.

8. Kazunori N., Hashimoto S. et al. *Current status of the diagnosis of chronic pancreatitis by ultrasonographic elastography*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2022; 37(1):27-36. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.252>.

9. Maire F., Palazzo M. *La douleur dans la pancréatite chronique: traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?* POSTU'U, 2022 ;p.349-357.

10. Miller F., Keppke A., Wadhwa A . et-al. *MRI of pancreatitis and its complications: part 2, chronic pancreatitis*. AJR Am J Roentgenol. 2019; 183 (6): 1645-52.

11. Neamțu C. *Diagnosticul și managementul chirurgical al pseudochistului de pancreas*. Teza de doctorat. Chișinău, Moldova, 2006; p.140.

12. Pop Gh. *Pseudochist pancreatic*. Editura Mega, Cluj-Napoca, 2007; 160.

13. Popescu I. *Tratat de chirurgie*. Vol. IX. Partea a II-a. Chirurgie generală. Patologia ficatului. Editura Academiei Române, București, 2009; p.397-551.

14. Radswiki, T., Niknejad, M. *Chronic pancreatitis*. (accessed on 18 Oct 2022) <https://doi.org/10.53347/rID-12634>.

15. Seicean A. *Pancreatita cronică - abordare actuală*, Cluj-Napoca, 2009; p.130-162.

16. Sugiyama M., Haradome H., Atomi Y. *Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis*. J. Gastroenterol., 2019;42 Suppl. 17: 108-12. doi: 10.1007/s00535-006-1923.

17. Tirkes T., Shah Zk., Takahashi N. et al. *Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer*, 2019; Radiology. 290 (1): 207-215. doi:10.1148/radiol.2018181353.

18. Vege S., Chari S. *Chronic Pancreatitis*. N. Engl. J. Med., 2022; 386:869.

19. Wolske K.M., Ponnaturapura J., Kolokythas O., Lauren M., Burke B., Tappouni R., Lalwani N. *Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach*, 2019; RadioGraphics. 39 (7): 1965-1982. doi:10.1148/rg.2019190011.

20. Хотиняну В. Ф., Карагац З. Ф., Припа В. М., Котонец А. П. *К вопросу диагностики и лечения хронического кальцифицирующего панкреатита*. Вісник морської медицини, Одеса, Україна, 2003, (2); p.325-332.

CZU: [616.36-004-089+616.149-008.341.1]-07-08
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.28>

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A BOLNAVULUI CIRO- TIC CHIRURGICAL ASISTAT PENTRU HIPERTENSIUNE PORTALĂ

Vladimir CAZACOV, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Dan LOTOCOVSKI, student-doctorand

Mihaela BUCATCA - studentă anul VI

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

vladimir.cazacov@usmf.md

Rezumat.

Ciroza hepatică reprezintă un factor de risc major al oricărei intervenții chirurgicale. Studiul este analitic, observațional, retrospectiv și include 427 bolnavi cirofici tratați chirurgical pentru hipertensiune portală. Acesta evoluează aspectele diagnostic-terapeutice și evolutive a pacienților cu statut chirurgical, incidența morbi-mortalității, factorii de risc și principala cauză de deces. Sunt importante de reținut complexitatea cazurilor analizate și procentul deceselor (21 cazuri - 9,3%) comparative cu datele considerate de referință.

Cuvinte-cheie: Ciroză hepatică, hipertensiune portală, diagnostic, tratament.

Summary. Diagnostic and therapeutic approach of surgical treatment of a patient with portal hypertension.

Liver cirrhosis is a major risk factor of any surgery. The study is analytical, observational, retrospective and includes 427 cirrhotic patients treated surgically for portal hypertension. It develops the diagnostic-therapeutic and evolutionary aspects of patients with surgical status, the incidence of morbidity and mortality, risk factors and the main cause of death. It is important to remember the complexity of the cases analyzed percentage of deaths (21 cases - 9.3%) compared to the data considered as reference.

Key words: Liver cirrhosis, portal hypertension, diagnosis, treatment.

Резюме. Диагностика и хирургическое лечение осложнений портальной гипертензии у больного с циррозом печени.

Цирроз печени является основным фактором риска любой хирургической операции. Данное исследование носит аналитический, наблюдательный, ретроспективный характер и включает 427 пациентов с циррозом печени, оперированных по поводу портальной гипертензии. Разрабатываются диагностическо - терапевтические и эволюционные аспекты больных с хирургическим статусом, частота заболеваемости и смертности, факторы риска и основная причина смерти. Важно помнить о сложности анализируемых случаев и проценте летальных исходов (21 случай – 9,3%) по сравнению с данными, рассматриваемыми как эталонные.

Ключевые слова: цирроз, портальная гипертензия, диагностика, лечение.

Introducere.

În patologia gastroenterologică, ciroza hepatică (CH) rămâne una dintre cele mai frecvente cauze de mortalitate și morbiditate, fiind o problemă de sănătate publică ce necesită multiple resurse de tratament [1, 4, 6, 7]. Literatura de specialitate notează că rata mortalității la un an variază între 1% și 57%, complicațiile cirozei fiind responsabile de 1,3 milioane decese anuale, în întreaga lume [1, 2, 4]. Conform statisticilor OMS Republica Moldova deține primul loc în comunitatea Europeană privind letalitatea prin ciroză [2, 5]. Chirurgia reprezintă o parte vitală din planul terapeutic în cazul bolnavilor cirofici decompensați, aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Mai multe studii [3, 7] au raportat, că fezabilitatea intervenției chirurgicale, nivelul complicațiilor

postoperatorii și al mortalității, precum și prognosticul rezultatelor pe termen lung ale tratamentului pacienților cu ciroză și hipertensiune portală (HTP) nu pot satisface pe deplin clinicienii. În orice caz, este acceptat faptul că pentru asigurarea unui rezultat cât mai benefic pentru pacient este necesar o abordare pluridisciplinară, o evaluare a riscului operator, pregătire preoperatorie multimodală, alegerea corectă a tehnicii chirurgicale și reabilitarea complexă în postoperator. Implementarea programelor naționale de combatere a hepatitelor virale parenterale B, C și D a contribuit esențial la ameliorarea evoluției bolii hepatice cronice dar numărul intervențiilor chirurgicale efectuate bolnavilor cu HTP prin CH decompensată este în continuă creștere în ultimii ani. În lipsa unui algoritm clar pentru stabilirea stadiului și gradului de

compensare a elementelor de patologie, strategii terapeutice adecvată trebuie să urmărească asigurarea unei recuperări sigure prin prevenirea, detectarea și abordarea eventualelor complicații rezultate în urma actului anestezic chirurgical. Astfel, atingerea unor standarde maximale în ceea ce privește evoluția bolii, prin diminuarea ratei morbidității și mortalității evitabile, impune identificarea complicațiilor sensibile la mijloacele de prevenție primară și secundară, cuantificarea acestora și adoptarea unui management terapeutic eficient.

Scopul.

Analiza și discuții pe marginea particularităților de evoluție, diagnostic și tratament a pacienților cirofici operați pentru HTP.

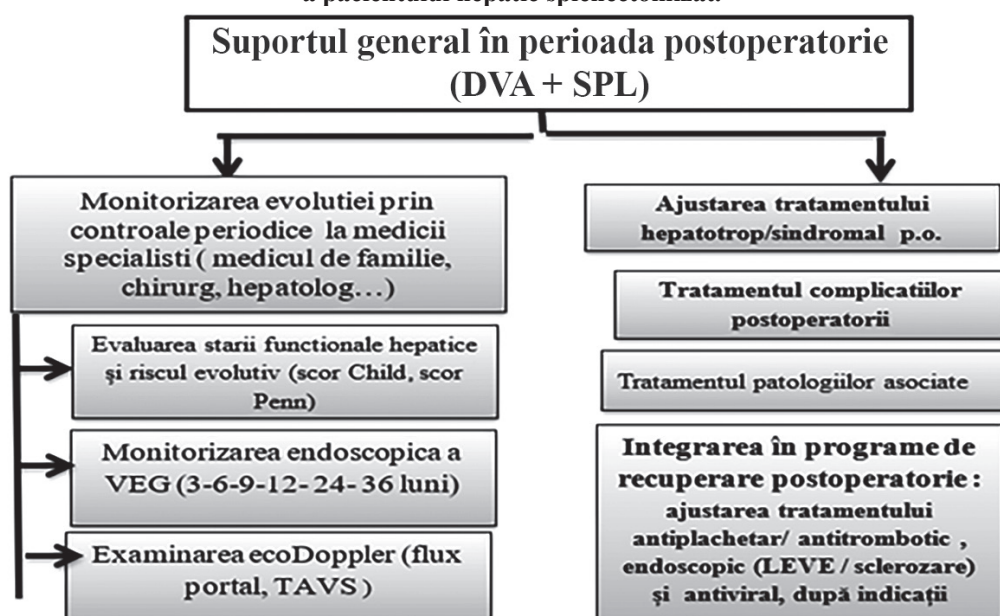
Material și metode de cercetare.

Pe baza statisticilor existente în clinică am efectuat o analiză retrospectivă a 427 pacienți cirofici cu hipertensiune portală internă și operați în compartimentul de Chirurgie hepato-bilio-pancreatică a SCR, pe o perioadă de 20 ani. În ceea ce privește repartiția după sex și grupe de vârstă pe lotul studiat se observă, 235 femei (55%) și 192 bărbați (45%) cu o medie de vârstă de 44,7 ani, aflați în clasele Child-Pugh A/B/C: 27/351/49. Tehnicile chirurgicale aplicate în aceste cazuri grave au fost ajustate statusului funcțional hepatic, adaptate stadiului evolutiv al HTP și particularităților anatomice ale sistemului venos port și efectuate după pregătire preoperatorie complex, individualizată. De menționat că terapia profilactică endoscopică preoperatorie s-a impus la un număr de 251 de pacienți la care am practicat ligaturarea endoscopică a varicelor esofagiene cu risc hemoragic înalt, metodă, de altfel, practică în cadrul trialului nostru

și postoperator la 126 pacienți cu recurența varicelor esogastrice; la alții 41 de pacienți a fost acceptată laparoscopia diagnostică care ne-a oferit informații utile vizavi de gradul de fezabilitate a splenectomiei asistate laparoscopic. Ordinea operațiilor după frecvență a fost următoarea: devascularizare azygo - portală Hassab/Kaliba asociată cu splenectomie și omentopexie a avut o pondere semnificativă de 90,1 %, dintre care la 342 pacienți s-a intervenit prin metoda clasică, iar la 43 (11%) pacienți (bine selectați, cu topografie convenabilă, fără rapoarte de vecinătate periculoase, perisplenism și cu dimensiuni a splinei sub 20 cm), prin abord laparoscopic asistat manual (HALS), trei cazuri convertite la metoda clasică; 12 anastomoze porto - cave: 8 spleno - renale distale și 4 omfalo - cave; în 19 cazuri s-a realizat transplant hepatic. La alții 11 pacienți cu sindrom hemoragipar sever și ascită s-a adoptat o atitudine chirurgicală conservatorie practicând splenectomia singulară, operația Kaliba, suturarea pediculului vascular gastric sting, arterei lienale, omentopexie sau combinația acestora. Criteriile de selecție și tipul de operații au evoluat datorită apariției altor alternative terapeutice, cum ar fi farmacoterapie, terapia endoscopică și transplantul hepatic. Asocierea altor stări patologice întâlnită în cazuistica noastră, care au necesitat operații simultane a fost: colecistectomia (17 cazuri), apendicectomia (8 cazuri), hernioplastie (7 cazuri), rezecție gastrică (2 caz). Protocolul de urmărire a pacienților operați și cuprinși în acest studiu s-a aplicat la fiecare 3 luni în primul an, la fiecare 6 luni în al doilea și al treilea an și o dată pe an ulterior, conform PCN – 63 [14].

Tabelul 1.

Parametrii de supraveghere (monitoring) evolutivă postoperatorie, la distanță, la intervale variate de timp a pacientului hepatic splenectomizat.



Pentru aprecierea rezultatelor am urmărit anumiți parametri: complicații postoperatorii, durată spitalizării, starea la externare și evoluția în timp a bolnavilor, rezultatele terapeutice fiind evaluate ca bune, satisfăcătoare și nesatisfăcătoare raportându-ne la criteriile Lebezev [19], modificate în clinică.

În paralel, au fost realizate studii pentru a evidenția acei factori care influențează efectiv răspunsul terapeutic – markerii de prognostic, în scopul adoptării unei strategii terapeutice cât mai adaptate la caz. Procedura standard de screening a fost FEGDS și ecoDopplerografia portală asociate cu mai mulți factori de laborator și clinici, numărul de trombocite, scorurile Child-Pugh, MELD și Vocal – PEEN.

Rezultate și discuții:

Complicații postoperatorii imediate datorate terenului hepatic și în legătură cu actul chirurgical au apărut în 45 cazuri (10,5%) din lotul studiat și au constat din:

- hemoragie intraabdominală postoperatorie în 5 cazuri care au necesitat reintervenție cu hemostază chirurgicală cu mare dificultate;

- 11 cazuri de tromboze ale axului venos splenoportal, 2 din ele asociate cu ascită tranzitorie și 1 caz cu hemoragie variceală din fornixul gastric care a impus hemostaza endoscopică;

- pancreatita acută - 7 cazuri, care au necesitat tratament conservativ;

- 8 cazuri - abces subdiafragmal stânga, dintre care două au necesitat reintervenție chirurgicală, în celelalte 5 cazuri - rezolvare prin drenare percutană ecoghidată; infecția plagii în 7 cazuri;

Mortalitatea postoperatorie precoce, în decurs de 30 de zile, raportată la intervențiile efectuate a fost de 3,1%, cauzată fiind de insuficiență hepatică, infecții abdominale și hemoragie intra-abdominală.

Complicații postoperatorii tardive au apărut la 74 de pacienți (17,3%) și au constat din: complicații tromboembolice în 22 cazuri, recurentă în 9 cazuri din ele, trei dintre care sau asociat cu tromboză porto-mezenterică (2 decese) și ascită -7 cazuri; hemoragie digestive variceală în 11 cazuri, pondere joasă ex-

plicată și de importanța endoscoپیilor intervenționale traduse prin bandarea variceală etapizată perioperatorie, efectuată după indicații bine codificate în consensul Baveno și protocolul elaborat în clinică; evențrării abdominale – 12 cazuri; ocluzie intestinală - 3 cazuri; hepatocarcinom – 5 cazuri; asct peritonită - 3 cazuri. Mortalitatea postoperatorie, raportată la criteriile Lebezev, numărul de bolnavi anchetati și termenul diferit de anchetare, a fost de 21 cazuri (9,3%). (Tabelul 2).

Unul din aspecte este cel legat de evoluția progresivă în timp a cirozei și lipsa răspunsului susținut la tratament, iar al doilea se referă la decompensarea clinică ca și consecință imediată a dezvoltării unor complicații (HDV, ascită, encefalopatie, tromboze ale axului venos splenoportal și altele) cu repercusiuni imediate pe plan clinic. Pe baza observațiilor clinice proprii susținem, că aplicarea protocolului de supraveghere și și management optim terapeutic și/sau profilactic interdisciplinar propus și implimentat de noi în clinică pentru pacienții cu HTP operați la care intervențiile și strategiile terapeutice se fac etapizat, la intervale de timp mai scurte față de cele indicate în prezent, este justificată de ameliorarea rezultatelor terapeutice, îmbunătățirea calității vieții și evoluția statusului medicosocial. Evaluarea impactului chirurgical asupra cursului și rezultatele bolii a fost una din sarcinile prioritare ale acestui studiu. Astfel, indicii hematologici și biochimici postoperatori, testați la 90 de zile după intervenție chirurgicală, au arătat un număr mai mare de leucocite și de trombocite la pacienții care au aderat la protocolul de reabilitare medicală comparativ cu grupul non-aderat asociat cu îmbunătățirea funcției hepatice la 1 an postintervenție (conversie a scorului Child-Pugh gradul B la A sau C la B) și micșorarea deceselor în grupul de pacienți cărora li s-a practicat ligaturarea endoscopică etapizată postoperatorie 11,2% VS 37,3% ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții care nu au realizat eradicarea venelor esofagiene demonstrează eficiența protocolului diagnostic-terapeutic.

Discuții.

În studiul de față, am evaluat rezultatele terapeutice pe termen scurt și pe termen lung într-o cohortă de

Tabelul 2.

Răspunsul terapeutic obținut la termen diferit de anchetare

Durata observației (ani)/ rezultate	Până la 1 an (vizita 1)		Până la 3 ani (V-2)		Până la 5 ani (V-3)	
	abs.	P±m,%	abs.	P±m,%	abs.	P±m,%
Bune	71	85,5±3,86	59	78,6±4,73	43	62,3±5,83
Satisfăcătoare	8	9,6±3,23	10	13,3±3,92	16	23,2±5,08
Nesatisfăcătoare	4	4,8±2,35	6	8,0±3,13	10	14,5±4,23
Total	83	100	75	100	69	100
Decese	2	2,4%	8	10,6%	11	17,3%

427 de pacienți cirofici tratați chirurgical pentru HTP. Morbi-mortalitatea perioperatorie scăzută, îmbunătățirea funcției hepatice și o supraviețuire ridicată pe termen lung au sugerat că protocolul diagnostic-terapeutic agreat în clinică oferă o opțiune de preferență pentru acești pacienți.

Concluzii:

Supraviețuirea pacientului cirotic este limitată de evoluția naturală a bolii dictată de insuficiența hepatocelulară, de posibilitățile și efectele tratamentelor farmacologice, endoscopice și/sau chirurgicale.

În cazul studiului nostru, rezultatele obținute sînt în favoarea conceptului că, prin introducerea pacienților cu ciroză în programele de screening se pot obține beneficii în ceea ce privește diagnosticul complicațiilor evolutive bolii hepatice și gestul chirurgical practicat, cînd acestea pot fi tratate prin metode curative, ameliorînd astfel supraviețuirea și calitatea vieții.

Bibliografie:

1. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. *Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk strat-*

ification, diagnostic, and management. Hepatologie 2017; 65(1): 310-35 .

2. Cazacov V. *Hipertensiunea portală la adult. Protocol clinic national (PCN – 63)*. Chișinău, 2020, p.34.

3. Cazacov V. *Supravegherea clinică, imagistică și endoscopică a pacienților cu ciroză hepatică operați pentru hipertensiune portală*. Arta Medica, Nr. 3 (68), 2018, p.19-22.

4. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. *The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis*. Am J Gastroenterol. 2018; 113:235–42.

5. Hotineanu V., Cazacov V. *Sindromul hipertensiuni portale*. Chișinău, 2002, P.31

6. Prisacari V., Paraschiv A. *Problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic*. In: Akademos, 2018, nr. 2(49), pp. 42-47.

7. Yamamoto N, Okano K, Oshima M. *Splenectomie laparoscopică pentru pacienții cu ciroză hepatică: îmbunătățirea funcției hepatice la pacienții cu clasa Child-Pugh B*. Chirurgie 2015; 158: 1538-1544

8. Saliba F, Ichaï P, Levesque E, Samuel D. *Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome*. Curr Opin Crit Care. 2013;19(2):154–60.

CZU 616.366-003.7-07-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.29>

SINDROMUL MIRIZZI - PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI OPȚIUNI DE TRATAMENT CHIRURGICAL

Ivan CUCU - cercetător științific,

Adrian HOTINEANU - dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Alexandru FERDOHLEB - dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Laboratorul de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

e-mail: cucuion08@yahoo.com – 068251900

Rezumat.

Sindromul Mirizzi (SM) reprezintă o entitate clinică rară, fiind o provocare în chirurgia căilor biliare. Cu toate acestea, progresele recente în tehnologie au oferit chirurgilor noi opțiuni pentru un diagnostic oportun și tratamentul chirurgical. Actualmente sindromul Mirizzi are o incidență de 1%, reprezentând 0,7-1,4% din totalul colecistectomiilor efectuate. Lotul de studiu a inclus 73 pacienți tratați în clinică pe parcursul anilor 2000-2022, cu atestarea prevalenței tipului II de SM. O combinație din două sau mai multe tehnici de diagnostic a crescut rata de stabilire a diagnosticului preoperator. Tratamentul a fost exclusiv chirurgical adoptat tipului de SM. Optimizarea metodele de diagnostic și tratament chirurgical permite creșterea ratei de obiectivizare a diagnosticului și alegerea tehnicii chirurgicale în dependență de tipul SM favorizând evoluția postoperatorie.

Cuvinte cheie : Sindrom Mirizzi, diagnostic, tratament.

Summary. Mirizzi syndrome - diagnostic features and surgical treatment options.

Mirizzi syndrome (MS) represents a rare clinical entity, being a challenge in biliary tract surgery. However, recent advances in technology have provided surgeons with new options for timely diagnosis and surgical treatment. Mirizzi syndrome currently has an incidence of 1%, representing 0.7-1.4% of all cholecystectomies performed. The study group included 73 patients treated in the clinic during the years 2000-2022, with attestation of the prevalence of type II MS. A combination of two or more diagnostic techniques increased the rate of preoperative diagnosis. The treatment was exclusively surgical adopted for the type of MS. Optimizing the methods of diagnosis and surgical treatment allows to increase the rate of objectification of the diagnosis and the choice of the surgical technique depending on the type of MS favoring the postoperative evolution.

Key words: Mirizzi syndrome, diagnosis, treatment.

Резюме: Синдром Мирizzi - особенности диагностики и варианты оперативного лечения.

Синдром Мирizzi (PC) представляет собой редкое клиническое состояние, представляющее собой проблему в хирургии желчевыводящих путей. Однако последние достижения в области технологий предоставили хирургам новые возможности для своевременной диагностики и оперативного лечения. Синдром Мирizzi в настоящее время встречается с частотой 1%, что составляет 0,7-1,4% всех выполненных холецистэктомий. В группу исследования вошли 73 пациента, находившихся на лечении в клинике в период с 2000 по 2022 г., с аттестацией на преобладание CM II типа. Комбинация двух и более диагностических методик увеличивала частоту предоперационной диагностики. Лечение было исключительно хирургическим, принятым для типа CM. Оптимизация методов диагностики и хирургического лечения позволяет повысить скорость объективизации диагноза и выбора хирургической техники в зависимости от типа CM, благоприятствующего послеоперационному течению.

Ключевые слова: Синдром Мирizzi, диагностика, лечение.

Introducere.






Sindromul Mirizzi reprezintă o complicație tardivă și rar întâlnită în evoluția litiazei biliare, morfologic tradusă prin compresia hepato-coledocului cu formare de strictură la acest nivel sau fistulă colecisto-biliară, termenul de sindrom Mirizzi a fost adoptat pentru prima dată în lucrările efectuate de Pablo Luis Mirizzi în 1948 [2].

Sindromul Mirizzi este constatat la 0,7% până la 1,4% din pacienții care au suportat colecistectomie

și la 1,07% din pacienții supuși colangiopancreaticografiei retrograde endoscopice (CPGRE) [1]. Inflamația și procesul cronic de sclerozare locală, duc la formarea a diferitor grade de fistule colecistobiliare. În plus, poate apărea și fistule colecistoenterice. Conform evoluției trăsăturilor fiziopatologice, sindromul Mirizzi poate fi clasificat în mai multe tipuri determinându-se astfel 5 tipuri (tab. 1) [4].

Tabelul 1.

Clasificarea Sindromului Mirizzi (A. Csendes 2008)

Tip I 	Compresia externă a CBP (calea biliară principală)
Tip II 	Prezența fistulei colecisto-biliare ce ocupă <1/3 (33%) din diametrul CBP
Tip III 	Prezența fistulei colecisto-biliare ce ocupă 2/3 (34-66%) din diametrul CBP
Tip IV 	Defect ce ocupă peste 67% din lumen sau formează o cavitate comună cu CBP
Tip V 	Oricare tip de SM cu prezența fistulei colecisto-enterice
Tip Va	Fără ileus biliar
Tip Vb	Prezența ileusului biliar

Au fost specificate câteva elemente anatomice asociate cu sindromul Mirizzi. În primul rând se apreciază un colecist sclero-atrofic cu pereți îngroșați care în timp a suferit multiple accese de acutizare cu schimbări morfologice la nivelul peretelui colecistului, cu asocierea calculilor biliari amplasați la nivelul infundibulului, uneori ferm atașați de peretele veziculei biliare [10]. Un alt element îl reprezintă ductul cistic lung cu un traiect paralel cu ductul hepatic comun și cu inserția joasă, acest lucru a fost descris ca un factor de risc pentru dezvoltarea sindromul Mirizzi [9].

Diagnosticul clinic și paraclinic este orientat pentru confirmarea prezenței sindromului de icter mecanic asociat cu simptome clinice variabile de inflamație, care la rândul său sunt și cauza ce duce la formarea fistulei. În unele cazuri, parcurgând un episod acut de constituire, fistula bilio-biliară nu totdeauna manifestă pusee de colangită recidivantă, impunându-se numai prin sindromul dispeptic biliar, sau prin icter continuu [11].

Sindromul Mirizzi rămâne a fi o încercare pentru fiecare chirurg în stabilirea diagnosticului și tacticii de tratament. Prin urmare, este foarte important optimizarea și stabilirea unui management bine definit în SM cu stabilirea noilor standarte.

Materiale și metode.

Lotul de studiu a inclus 73(0,41%) pacienți cu SM tratați în clinică pe parcursul anilor 2000-2022 dintr-un lot total de 18000 pacienți diagnosticați cu litiază biliară. Intervalul de vârstă a fost cuprins între

24 și 91 ani, repartizarea după gen fiind 58 (79,4%) femei și 15 (20,5%) bărbați. Pentru aprecierea diagnosticului s-a elucidat un algoritm de diagnostic care a inclus:

Anamneza - evaluarea clinică a patologiei poate releva apariția unui sindrom icteric, caracteristic celui obstructiv asociat cu o angiocolită recidivantă, pe fundalul unei suferințe litiazice veziculare de lungă durată, între 7 și 14 ani. La 38 (52%) pacienți s-a constatat un icter tranzitoriu cu pusee de recidivă, icterul continuu a fost constatat în 12 (16,4%) cazuri. În toate cazurile s-a constatat un debut insidios cu dureri caracteristice colicative. Febră și frison în 45 (61,6%) de cazuri și sindrom dispeptic biliar în 34 (46,5%) cazuri.

Testarea biochimică - utilizarea bateriilor de teste, a confirmat prezența sindromului icteric, cu aprecierea mai minuțioasă a concomitenței sindromului de coleastăză cu cele de: hepatocitoliză, inflamație mezenchimală și insuficiență hepatocelulară.

Diagnosticul instrumental - ecografia abdominală (USG) a fost o metodă de screening, folosită în toate 73 cazuri (100%) ca investigare de prima linie, deși această tehnică are o precizie de diagnostic scăzută. Această metodă poate să ne expună date despre prezența calculilor biliari sau prezența unui colecist sclero-atrofic, date despre pasajul biliar și semene de hipertensiune biliară cu dilatarea căilor biliare intra și extrahepatice. Conform datelor de literatură se confirmă o precizie de diagnostic de 29%, cu o sensibilitate între 8,3% și 27%. [3].

Colangiopancreatografia retrogradă edoscopică (CPGRE) este considerat un standard de aur în diagnosticul SM cu o rată medie a sensibilității de 76,2% [14]. Din totalul pacienților a fost folosită în 69 cazuri (94,5%). După datele de literatură sau raportat și o rată de 100% în stabilirea diagnosticului folosind CPGRE [16]. Această tehnică oferă vizualizarea canalelor biliare extra-hepatice și poate clar arăta compresia extrinsecă de către calcul a CBP și dilatarea proximală de nivelul compresiei. Se poate de apreciat cu exactitate prezența, localizarea fistulei și nivelul obstrucției. Alte avantaje sunt decompresia arborelui biliar prin papilosfincterotomie și stentare sau drenajul nazo-biliar (DNB). La rândul său acesta are și o mulțime de complicații fiind o metodă invazivă (pancreatite reactive, pancreonecroză, perforații, hemoragii) [13].

O altă metodă de diagnostic de elecție este rezonanța magnetică regim colangiografic (MRCP), în cazuistica noastră a fost folosită în 18 cazuri (24,6%), fiind o tehnică imagistică neinvazivă cu o rată a sensibilității de 77,8% în aprecierea diagnosticului [7]. Elementele imagistice apreciate sunt: dilatarea căilor biliare, gradul de obstrucție, localizarea intra sau ex-

tra-luminală a calculilor biliari, evaluarea gradului de inflamație în jurul veziculei biliare. De asemenea, se poate de apreciat orice îngustare extrinsecă a ductului biliar comun, complicațiile precum fistulele sau identificarea variantelor anatomice la nivelul arborelui biliar [8].

Tomografia computerizată cu contrast (CT) folosită în 12 cazuri (16,4%) fiind eficientă în detectarea cauzei și localizarea obstrucției biliare, deasemenea foarte util în diferențierea portalului hepatic sau a infiltrațiilor hepatice de tumori. CT este valoros în distingerea sindromului Mirizzi de un neoplasm, astfel oferă posibilitatea efectuării unui diagnostic diferențial [2].

Tabelul 2.

Algoritmul de diagnostic

1. Anamneza, examenul obiectiv, teste de laborator
2. Sonografia (semne ecografice de SM)
3. CPGRE (semne endoradiologice de SM)
4. MRCP (confirmarea diagnosticului)
5. Intervenție chirurgicală

Rezultate.

Opțiunea de tratament aplicată a fost exclusiv chirurgicală în toate cazurile, ajustată conform tipului de SM. Tip I de SM atestat în 17 cazuri (23,2%), unde a fost apreciat prezența unei confluențe vezico-colecocienă, un început de formarea fistulei, a fost efectuată colecistectomia. Tip II de SM constatat în 28 cazuri (38,3%), defectul parietal al CBP a fost sub 1/3 din diametrul lui, s-a efectuat plastia defectului CBP pe drenajul Kehr. Tip III de SM apreciat în 18 cazuri (24,6%), defectul CBP a constituit 2/3 din diametru său, dintre care în 12 cazuri (16,4%) cazuri s-a efectuat plastia CBP cu lambou vascularizat din vezicula biliară și drenarea CBP tip Robson, în alte 6 cazuri (8,2%) cazuri s-a efectuat hepaticojejuno-anastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tip IV de SM a fost prezent în 10 cazuri (13,6%), unde defectul parietal a fost de peste 67% din diametrul CBP, s-a efectuat exclusiv hepaticojejunoanastomoză pe ansa „Y” a la Roux. Tehnicile chirurgicale ce pot fi folosite în fiecare tip al sindromului Mirizzi este redat în tabelul 3 [5,6,12,15].

Tabelul 3.

Intervențiile chirurgicale în dependență de tipul sindromului Mirizzi

Tip I	Colecistectomie totală/subtotală.
Tip II	Colecistectomie subtotală + coledocoplastie.
Tip III	Colecistectomie subtotală + coledocoplastie +/- anastomoză bilio-digestivă.
Tip IV	Anastomoză bilio-digestivă (se preferă hepatico-jejuno anastomoză pe ansa „Y” a la Roux).
Tip V	Tratamentul descris anterior conform tipului de SM + rezolvare fistulei bilio-digestive și complicațiile ei.

Complicații intraoperatorii atestate au fost: lezarea coledocului intraoperator din cauza procesului inflamator și sclerozant local în 7 cazuri (9,5%), dintre care 3 cazuri (4,1%) în tip II SM, 3 cazuri (4,1%) în tip III SM, 1 caz (1,3%) în tip IV SM, operațiile sau finisat cu drenarea și suturarea defectului coledocien. Complicații postoperatorii precoce sau manifestat prin: peritonită biliară din cauza cedării suturilor aplicate la nivelul căilor biliare sau la nivelul drenului biliar atestat în 5 cazuri (6,8%), în 3 cazuri (4,1%) a fost redrenat calea biliară, în 2 cazuri (2,7%) sa aplicat hepatico-jejuno anastomoză pe ansa Y a la Roux. Complicații tardive apreciate au fost: strictură la nivelul căilor biliare cu dezvoltarea blocului distal, în 12 cazuri (16,4%), în 2 cazuri (2,7%) s-a efectuat CP-GRE cu stentarea căii biliare principale, în 10 cazuri (13,65) s-a aplicat hepatico-jejuno anastomoză pe ansa „Y” a la Roux.

Discuții.

În tactica de diagnostic a sindromului Mirizzi la pacienții cu litiază biliară, este necesar să se efectueze examenul ultrasonografic ca screening, ceea ce face posibilă suspectarea acestei patologii. La pacienții cu suspjecția sindromului Mirizzi, CPGRE și MRCP sunt metodele de investigare de elecție cu o sensibilitate sporită. Atuci când este identificat sindromul Mirizzi este recomandat să se respecte algoritmul de tratament propus. Folosirea colecistectomiei laparoscopice după unii autori este posibilă în tipul I de SM, cu contrastarea căilor biliare intraoperator [4].

Concluzii:

1. În prezent diagnosticul și tratamentul sindromul Mirizzi rămâne a fi o filă dificilă a chirurgiei biliare recunoscut la nivel internațional, metodele contemporane de diagnostic și tratament chirurgical permite creșterea ratei de obiectivizare a diagnosticului și alegerea tehnicii chirurgicale.

2. Metodele electiv pentru diagnosticul fistulelor colecisto-biliare a fost colangiopancreatografia retrogradă edoscopică (CPGRE) și rezonanța magnetică regim colangiografic (MRCP) oferind un procent înalt de sensibilitate și garanție în diagnosticul preoperator.

3. Obiectivele tratamentului chirurgical au fost adoptarea particularităților cazurilor, în funcție de topografia fistulei și complicațiile asociate.

În cadrul proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”

Bibliografie

1. Abd-Elwahab El-S. M. *Incidence and surgical strategies in management of Mirizzi syndrome* // Journal of American Science. – 2011. – Vol.7, N.9. – P.888-892.
2. Bellamlih H, Bouimetarhan L, En-Nouali H, Amil T, Chouaib N, Jidane S, Rafai M, Belkouch A, Belyamani L. *Mirizzi's syndrome: a rare cause of biliary tract obstruction: about a case and review of the literature*. Pan Afr Med J. 2017; 27:45.
3. Clemente G, Tringali A, De Rose AM, Panettieri E, Murazio M, Nuzzo G, Giuliante F. *Mirizzi Syndrome: Diagnosis and Management of a Challenging Biliary Disease*. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018; 2018:6962090.
4. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. *Current trends in the management of Mirizzi Syndrome: A review of literature*. Medicine (Baltimore). 2018 Jan;97(4): e9691.
5. Erben Y, Benavente-Chenhalls LA, Donohue JM, et al. *Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience*. J Am Coll Surg 2011;213: 114–9.
6. Faridi MS, Pandey A. *Mirizzi Syndrome type II with cholecystoduodenal fistula: an infrequent combination*. Malays J Med Sci 2014; 21:69–71.
7. Hasan D.I., Almassry H.N. *Magnetic resonance cholangiopancreatography in conjunction with 3D for assessment of different biliary obstruction causes* // The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine – 2010. – Vol.41. – P.483-489.
8. Kulkarni SS, Hotta M, Sher L, et al. *Complicated gallstone disease: diagnosis and management of Mirizzi syndrome*. Surg Endosc 2017;31: 2215–22.
9. Kumar A, Senthil G, Prakash A, et al. *Mirizzi's syndrome: lessons learnt from 169 patients at a single center*. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2016;20: 17–22.
10. Lacerda PDS, Ruiz MR, Melo A, et al. *Mirizzi syndrome: a surgical challenge*. Arq Bras Cir Dig 2014;27: 226–7.
11. Le Roux F, Sabbagh C, Robert B, et al. *Multidisciplinary management of Mirizzi syndrome with cholecystobiliary fistula: the value of minimally invasive endoscopic surgery*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2015; 14:543–7.
12. Reverdito R, Moricz AD, Campos TD, et al. *Mirizzi syndrome grades III and IV: surgical treatment*. Rev Col Bras Cir 2016;43: 243–7.
13. Testini M, Sgaramella LI, De Luca GM, et al. *Management of Mirizzi Syndrome in Emergency*. J Laparosc Adv Surg Tech A 2017;27: 28–32.
14. Коханенко Н.Ю., Глебова А.В. *Диагностика и лечение синдрома Мириizzi. Фундаментальные исследования*. 2013; 12-3: 573–576.
15. Климов А.Е., Федоров А.Г., Давыдова С.В., Майзельс Е.Н. *Выбор оптимального метода лечения больных с синдромом Мириizzi* //Журнал Вестник РУДН. – Москва. – 2010. – С. 130 – 132.
16. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Нишанов М.Ш. *Диагностика и лечение синдрома Мириizzi. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2010. - №4. – С.67- 73.

CZU: 615.357.012:582.282.232(478)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.30>

PERSPECTIVE DE PRODUCERE A HORMONULUI BIOSIMILAR DE CREȘTERE UMAN RECOMBINAT ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Liliana RUSNAC¹, dr. în șt. farm., conferențiar cercetător,

Radu CAZACU¹,

Mihail TODIRAȘ¹, dr. hab. în șt. med., profesor universitar,

Corina SCUTARI², dr. în șt. med., conferențiar universitar,

Vladimir VALICA¹, dr. hab. în șt. farm., profesor universitar,

¹Centrul Științific al Medicamentului din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”,

²Catedra de Farmacologie și Farmacie Clinică din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”

e-mail: liliana.rusnac@usmf.md

Rezumat.

În cadrul colaborării între USMF «N.Testemițanu», întreprinderea farmaceutică Balkan Pharmaceuticals și ICGEB a fost efectuat transferul tehnologic la etapa extrapolării de la faza de laborator la faza pilot a proceselor creării băncii celulelor de lucru și creșterii tulpinilor de *Pichia pastoris* în paharul Erlenmeyer. Pentru obținerea hormonului de creștere recombinat în calitate de sistem de expresie a fost selectat *Pichia pastoris*, care posedă numeroase avantaje comparativ cu alte organisme, inclusiv folding-ul proteinelor, modificările posttranslaționale ale proteinelor și manipularea ușoară. Gena modificată GH1 a somatotropinei umane recombinante a fost introdusă în genomul culturii de *Pichia pastoris* cu ajutorul restrictazelor în apropierea promotorului genei AOX1, în calitate de vector servind plasmidul pPIC9K. Gena GH1 a fost activată de promotorul genei AOX1 care poate fi indus cu ușurință de prezența metanolului în mediul de cultură. Ulterior, la secvența modificată s-a adăugat secvența ”Prepro-alpha Factor Leader” de la *Saccharomyces cerevisiae* pentru ca somatotropina obținută să fie secretată în mediul de cultură. În cadrul procesului de transfer tehnologic au fost examinate influența procedurilor tehnologice alese asupra unor parametri ale produsului obținut, au fost elaborate Regulamente Tehnologice pentru procesele de stocare pe durată scurtă și pe termen lung al celulelor de *Pichia pastoris* și pentru procesul de preparare a inoculului, inoculare și creștere a tulpinilor de *P. pastoris* cu hormonul de creștere uman recombinat în paharul Erlenmeyer. Au fost elaborate Proceduri Standarte de Operare ale proceselor de creare a băncii celulelor de lucru, determinării activității biologice *in-vitro* a preparatului hormonul de creștere uman recombinat, cu implementarea ulterioară în procesul de producere a biosimilarului rhGH la întreprinderea SC Balkan Pharmaceuticals SRL.

Cuvinte-cheie: hormon biosimilar de creștere uman recombinat, producere farmaceutică autohtonă, transfer tehnologic, *Pichia pastoris*, plasmid pPIC9K.

Summary. Prospects of biosimilar recombinant human growth hormone manufacture in the Republic of Moldova.

In collaboration of SUMPh „N.Testemițanu”, the pharmaceutical company Balkan Pharmaceuticals and ICGEB the technology transfer during scale-up from the laboratory phase to the pilot phase of the processes of creating the working cell bank and growing *Pichia pastoris* strains in the Erlenmeyer flask were carried out. *Pichia pastoris* was selected for recombinant growth hormone as an expression system, which has many advantages over other organisms, including protein folding, post-translational changes in protein, and easy handling. The GH1 altered recombinant human somatotropin gene was introduced into the genome of *Pichia pastoris* culture using restriction near the AOX1 gene promoter as a vector serving the pPIC9K plasmid. The GH1 gene was activated by the AOX1 gene promoter which can be easily induced by the presence of methanol in the culture medium. Subsequently, the „Prepro-alpha Factor Leader” sequence from *Saccharomyces cerevisiae* was added to the modified sequence so that the obtained somatotropin could be secreted into the culture medium. In the technological transfer process the influence of the chosen technological processes on some parameters of the obtained product were examined, Technological Regulations were developed for short and long term storage processes of *Pichia pastoris* cells and for the process of inoculum preparation, inoculation and growth of *P. pastoris* strains with recombinant human growth hormone in the Erlenmeyer flask. Standard Operating Procedures were developed for the processes of creating the working cell bank, determining the *in-vitro* biological activity of the recombinant human growth hormone preparation, with subsequent implementation in the process of producing rhGH biosimilar at CS Balkan Pharmaceuticals Ltd.

Keywords: biosimilar recombinant human growth hormone, domestic pharmaceutical manufacture, technology transfer, *Pichia pastoris*, pPIC9K plasmid.

Резюме. Перспективы производства биоаналогов рекомбинантного человеческого гормона роста в Республике Молдова.

В сотрудничестве с ГМФУ «Н.Тестемитану», фармацевтической компанией Balkan Pharmaceuticals и ICGEB был проведен технологический трансфер на этапе масштабирования от лабораторной фазы к пилотной фазе про-

цессов создания рабочего банка клеток и выращивания штаммов *Pichia pastoris* в колбах Эрленмейера. В качестве системы экспрессии для рекомбинантного гормона роста была выбрана *Pichia pastoris*, имеющая ряд преимуществ по сравнению с другими организмами, включая укладку белка, посттрансляционные изменения в белке и простоту в обращении. Измененный GH1 рекомбинантный ген соматропина человека вводили в геном культуры *Pichia pastoris* с помощью рестрикции вблизи промотора гена АOX1 в качестве вектора, использовали плазмид pPIC9K. Ген GH1 был активирован промотором гена АOX1, который можно легко индуцировать посредством присутствия метанола в культуральной среде. Затем к модифицированной последовательности добавляли последовательность «препро-альфа-лидер фактора» из *Saccharomyces cerevisiae*, чтобы полученный соматропин мог секретироваться в культуральную среду. В процессе технологического трансфера изучено влияние выбранных технологических процессов на некоторые параметры получаемого продукта, разработаны Технологические Регламенты для процесса кратковременного и длительного хранения клеток *Pichia pastoris* и для процесса приготовления инокулята, инокуляции и выращивания *P. pastoris* с рекомбинантным гормоном роста человека в колбе Эрленмейера. Разработаны Стандартные Операционные Процедуры для процессов создания рабочего банка клеток, определения биологической активности препарата рекомбинантного гормона роста человека *in vitro* с последующим внедрением в процесс производства биоаналога rhGH на предприятии Balkan Pharmaceuticals ООО.

Ключевые слова: биоаналог рекомбинантного гормона роста человека, отечественное фармацевтическое производство, трансфер технологий, *Pichia pastoris*, pPIC9K плазмид.

Introducere.

Augmentarea gradului de conștientizare privind eficiența hormonului de creștere, cererea de terapii cu hormon de creștere eficiente din punct de vedere al costurilor; sporirea prevalenței bolilor cronice grave, cum ar fi bolile renale cronice și retardul de creștere și disfuncțiile hipofizare; și intensificarea conformității pentru formulările de hormon de creștere sunt principalii factori ce determină extinderea pieței globale a acestuia. Utilizarea produselor biosimilare constituie o alternativă superioară medicamentului de sinteză chimică, anume grație faptului că medicamentele biologice conțin substanțe active provenite din sursă biologică, de exemplu din celule sau organisme vii și sunt mult mai apropiate organismului viu, și respectiv posedă o eficiență și inofensivitate sporită. Menținerea unei linii celulare în cultură continuă sau extinsă prezintă în sine o practică cu multe puncte slabe printre care se numără: riscul de contaminare microbiană; pierderea caracteristicilor de interes (de exemplu, expresia antigenului de suprafață sau a anticorpilor monoclonali); deriva genetică, în special în celulele cunoscute ca având un cariotip instabil; pierderea liniei celulare din cauza depășirii duratei de viață finite; risc de contaminare încrucișată cu alte linii celulare.

Toate aceste riscuri sunt minimizezate sau excluse prin utilizarea băncii celulelor de lucru (BCL). Implementarea BCL asigură: calitate constantă a materialului, efectuarea experimentelor folosind culturi din același interval de numere de trecere, prezența celulelor în cultură numai atunci când este necesar, păstrarea caracteristicilor liniei celulare originale. Utilizarea BCL reduce, de asemenea, costul proceselor de cultură celulară, oferind o alternativă rentabilă pentru păstrarea constantă a celulelor în cultură. De asemenea, este redusă în mod eficient frecvența eșantioanelor de celule care se diversifică de la diviziunile celulare naturale în timp.

Actualmente pe piața Republicii Moldova este autorizat un singur produs medicamentos din grupul hormonilor lobului hipofizar anterior și analogi, anume Saizen®, pulbere pentru soluție injectabilă, 8 mg, deținător de certificat de înregistrare Ares Trading S.A., Elveția, producător Merck Serono S.P.A., Italia. Astfel putem spune, că piața farmaceutică autohtonă nu se confruntă cu fenomenul de concurență la capitolul produse medicamentoase din grupul ATC H01AC01. Dat fiind că terapia cu hormonul de creștere uman recombinant rhGH are de regulă o durată recomandată de câțiva ani și un regim de dozare individualizat cu un calcul al dozei bazat pe greutatea corporală a pacientului o problemă prioritară este creșterea aderenței și complianței la tratament a pacienților. Avantajul oferit sistemului național de sănătate de concurența dintre medicamentele biosimilare constă în îmbunătățirea accesului pacienților la medicamente biologice sigure și eficiente, de o calitate dovedită și preț mai mic. Producătorul de medicamente autohton Balkan Pharmaceuticals SRL și-a propus fabricarea primului biosimilar din Republica Moldova – un scop exhaustiv în sine, precum și producția internă fără precedent a hormonului de creștere uman recombinant (rhGH). Acest fapt asigură explorarea empirică a celui mai promițător segment al industriei farmaceutice globale cu cea mai rapidă rată a creșterii. Per se domeniul biosimilarelor este unul eminent nemărginit pentru diverse cercetări științifice locale și internaționale în diapazonul imens al disciplinelor de medicină și farmacie.

Materiale și metode.

Pentru obținerea hormonului de creștere recombinat a fost selectat în calitate de sisteme de expresie *Pichia pastoris*, care are multe avantaje în comparație cu alte organisme. Printre ele putem enumera prelucrarea, folding-ul proteinelor și modifică-

rile posttranslaționale ale proteinelor, dar în același timp, acest organism este la fel de ușor de manipulat ca *E. coli*. *Pichia pastoris* este o drojdie metilotrofă, capabilă să metabolizeze metanolul ca singura sursă de carbon. Primul pas în metabolizarea metanolului este oxidarea lui cu formarea de formaldehidă folosind oxigen molecular. Enzima care catalizează această reacție este alcool oxidază. Pe lângă formaldehidă, această reacție generează peroxid de hidrogen și din acest motiv reacția are loc în peroxizomi pentru a proteja celula de efectul toxic a peroxidului de hidrogen. În același timp alcool oxidaza are o afinitate slabă pentru O₂, iar *Pichia pastoris* compensează aceasta prin expresia mărită a acestei enzime. Promotorul care reglează producția de alcool oxidaza este unul din cei mai utilizați pentru producția proteinelor recombinante. La *Pichia pastoris* alcool oxidaza este codificată de două gene AOX1 și AOX2. Deși similitudinile dintre aceste gene este de 97%, se știe că drojdiile care au doar gena AOX2 activă cresc foarte încet. Ele sunt cunoscute ca tulpine Muts. Produsul genei AOX1 reprezintă cea mai mare parte a alcool oxidazei din celulă. Expresia genei AOX1 este strict reglată și indusă de metanol ajungând la niveluri foarte ridicate (până la 30% din proteina totală solubilă).

În dependență de necesități, *Pichia pastoris* poate expresa proteina de interes atât intracelular cât și extracelular în forma secretată. Secreția necesită prezența unei secvențe semnal pe proteină expresată. În acest context, *Pichia pastoris* are un avantaj major fiind folosită în calitate de sisteme de expresie prin aceea că ea secretă niveluri foarte scăzute de proteine native, ceea ce înseamnă că în mediul de cultură în mare parte se va afla proteina recombinată. Tipul vectorilor utilizați are influențe asupra locului de concentrare a proteinelor. Dacă dorim să avem o expresie intracelulară vom utiliza vectorii pHIL-D2 și pPIC3.5, iar dacă una extracelulară – vectorii pHIL-S1 și pPIC9. În procesul de cultivare a materiei prime pe bază de *Pichia pastoris* cu expresia hormonului de creștere, gena somatropinei umane recombinantă a fost introdusă în genomul culturii de *Pichia pastoris*. În calitate de vector a servit plasmidul pPIC9K care este predistinat pentru proteine secretate în interiorul căruia a fost introdusă gena somatropinei.

În organismul uman somatropina este codificată de către gena GH1, localizată pe cromozomul 17 și are 5 exoni. Pentru a fi introdusă în vectorul selectat (pPIC9K), gena GH1 a fost modificată. În primul rând au fost eliminați intronii, fiind păstrată doar secvența codificatoare. Mai apoi au fost înlocuiți unii codoni cu cei care sunt mai des utilizați de către *Pichia pastoris*, astfel încât să nu se modifice secvența de aminoacizi a somotropinei umane. În continuare, la secvența mo-

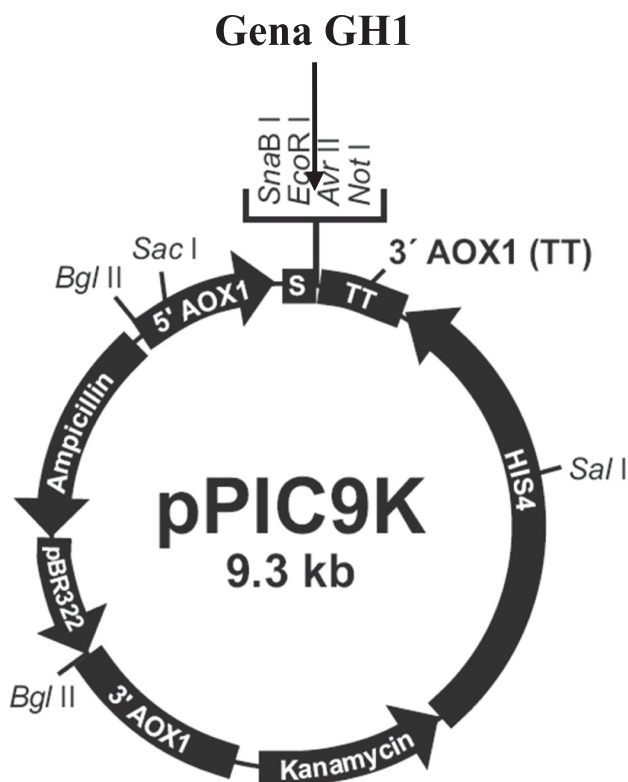


Figura 1. Reprezentarea grafică a vectorului pPIC9K cu gena GH1 înserată.

dificată s-a adăugat secvența "Prepro-alpha Factor Leader" de la *S. cerevisiae* pentru ca somatropina obținută să fie secretată în mediul de cultură. Secvența de ADN ce conține gena GH1 modificată a fost introdusă în vector cu ajutorul restricțazelor în apropierea de promotorul genei AOX1 (fig.1). În acest fel gena GH1 va fi activată de promotorul genei AOX1 care poate fi indus cu ușurință de prezența metanolului în mediul de cultură.

Rezultate.

Conform Regulelor de Buna practică în Producere, transferul tehnologic în procesul de extrapolare (scale-up) de la faza de laborator la faza pilot permite trecerea ușoară și fără grijă a unui produs creat de serviciul de cercetare la faza de microproducție în cadrul întreprinderii producătoare de medicamente și ulterior la faza de producere a seriilor comerciale. În cadrul întreprinderii Balkan Pharmaceuticals SRL, Republica Moldova în procesul de scale-up de la faza de laborator la faza pilot de producere a fost elaborată banca celulelor de lucru a culturii de *Pichia pastoris* pentru stocare de durată scurtă și lungă, a fost preparat inocul și crescută în paharul Erlenmeyer cultura *Pichia pastoris* cu expresia hormonului de creștere uman, care constituie o etapă incipientă indispensabilă producerii industriale a hormonului biosimilar. Pe piața autohtonă crearea băncii celulelor de lucru a unui hormon biosimilar are loc în premieră. Procedura Standart de Operare „Crearea BCL” a stabilit pro-

cedura și principiile necesare pentru formarea băncii de celule de *Pichia pastoris* cu hormonul de creștere uman în cadrul laboratorului de microbiologie al întreprinderii producătoare SC Balkan Pharmaceuticals SRL. Au fost stabilite echipamentele, materialele, reactivile și mediile necesare creării băncii de celule și au fost stipulate etapele, condițiile, durata, compoziția mediului de cultură etc. necesare procesului de însămânțare a tulpinilor de *P.pastoris*. Regulamentele Tehnologice ale proceselor de stocare pe termen scurt și lung a tulpinilor de *Pichia pastoris* cu expresia hormonului de creștere uman recombinat au fost elaborate cu scopul de a stabili pașii și principiile necesare pentru stocarea pe termen scurt și lung a tulpinilor de *P. pastoris* în cadrul laboratorului de microbiologie al întreprinderii producătoare SC Balkan Pharmaceuticals SRL. Au fost stabilite echipamentele, materialele, reactivile și mediile necesare executării etapei de stocare, precum și modul de lucru, inclusiv procesul de pregătire, igienizare și dotare a încăperii; pregătirea și deschiderea mediilor, reactivelor, materialelor necesare. Procedura Standart de Operare elaborată Bioassay – Activitatea biologică a preparatului hormonul de creștere uman recombinat, își propune ca scop stabilirea unei proceduri pentru determinarea activității biologice a hormonului de creștere recombinant uman prin biotestare *in-vitro*, care ține de controlul calității produsului finit solicitată de Farmacopeea Europeană (Monografia Somatropin 0951), această testare urmând să fie realizată în cadrul laboratorului de microbiologie al întreprinderii producătoare SC Balkan Pharmaceuticals SRL. Regulamentul Tehnologic al procesului de pregătire, inoculare și creștere a tulpinilor de *Pichia pastoris* în paharul Erlenmeyer a stabilit etapele procedurii, procesul de pregătire a mediilor, reactivelor, materialelor necesare, metodologia și condițiile de testare, termenul de valabilitate a mediilor utilizate.

Discuții și concluzii.

În cadrul ICGEB (Centrul internațional pentru inginerie genetică și biotehnologie), Trieste, Italia a fost obținut prin fermentare un număr de proteine recombinante farmaceutic active printre care și hormonul de creștere uman. Ulterior, în procesul colaborării între USMF „N.Testemițanu”, întreprinderea farmaceutică Balkan Pharmaceuticals și ICGEB au fost efectuate lucrări de transfer tehnologic a primelor etape de obținere a biomasei de *Pichia pastoris* în cadrul producătorului autohton.

În procesul de pregătire a coloniilor de *P.pastoris* pentru stocare pe termen scurt și lung se utilizează YPg agar cu adaos de geneticin, G418 turnat în plăci Petri sau eprubete (în cazul stocării pe termen scurt)

și în YPg bullion în paharul Erlenmeyer (în cazul stocării pe termen lung). Protocolul elaborat stipulează etapele, condițiile, durata de incubare și durata de stocare cu concretizarea condițiilor de temperatură optimă pentru procesul de stocare a tulpinilor de *P.pastoris* pe termen scurt timp de 2-4 zile la 30°C sau câteva săptămâni sau luni la temperatura 4°C. În cazul stocării pe termen lung criovasele se congelează și se păstrează în azot lichid sau la -80°C, la maximum 2 ani BCL se reinnoiește. Analiza *in-vitro* a rhGH urmează să utilizeze o linie celulară limfom adecvată, Nb2-11, a căror proliferare depinde de lactogeni de mamifere, iar creșterea celulelor și densitatea în prezența rhGH este măsurată cu ajutorul unui colorant fluorescent sau a unei citiri vizibile cu colorant MTT sau colorant MTS. Au fost stabilite echipamentele, materialele, reactivile și mediile necesare determinării activității biologice a hormonului de creștere recombinat uman. Au fost stabilite etapele testării și metodologia testării, descrisă identificarea prin metoda cu MTS și MTT. A fost prezentată citirea și aprecierea rezultatelor în conformitate cu cerințele Farmacopeei Europene. Astfel, potența estimată a rhGH trebuie să fie cuprinsă în limitele > 80% și <125% din potența declarată. Limitele de încredere ($p = 0,95$) ale potenței estimate trebuie să fie incluse în limitele 64% - 156% din potența declarată. Procesul de pregătire, inoculare și creștere a tulpinilor de *Pichia pastoris* cu rhGH în paharul Erlenmeyer urmează să parcurgă următoarele etape de testare: i) dezghețarea coloniilor de *P. pastoris* din BCL, ii) prepararea mediului de creștere a coloniilor microorganismului, iii) primul proces de inoculare a coloniilor în paharul Erlenmeyer cu capacitatea 500ml pe mediu YPg timp de 24-26 ore, iv) al doilea proces de inoculare a coloniilor de *P. pastoris*, obținute la etapa precedentă în paharul Erlenmeyer cu capacitatea de 4l pe mediu YPg timp de 20 ore, v) determinarea densității optice la 600nm. Pentru fiecare etapă a fost elaborată metodologia și condițiile de testare, a fost stabilit termenul de valabilitate a mediului utilizat. În procesul transferului tehnologic la etapa de scale-up a creării băncii celulelor de lucru și creșterii tulpinilor de *Pichia pastoris* în paharul Erlenmeyer au fost observate influența procedeele tehnologice alese asupra unor parametri ale produsului obținut, au fost elaborate Regulamente Tehnologice și Proceduri Operaționale Standart.

În Moldova nu există un precedent în producția de biosimilare. Dimensiunea pieței globale a rhGH este estimată la 2.840,70 milioane USD în 2018 și se așteaptă să ajungă la 5.563,60 milioane USD până în 2026, înregistrând o rată anuală compusă de creștere (CAGR) de 8,6% din 2019 până în 2026. În Moldova anual se desfășoară licitația publică centralizată

cu obiectul achiziţionării medicamentelor pentru tratarea pacienţilor cu insuficienţă hipofizară/nanism hipofizar. Pentru perioada bugetară 2021 în scopul realizării Programului Naţional «Combaterea maladiilor rare» autoritatea contractantă Centrul pentru achiziţii publice centralizate în sănătate a lansat invitaţia de prezentare a ofertelor pentru Somatropinum 1.33 mg / 3.33 mg / 8 mg / 10 mg în cantitate de 21827,00 bucăţi de către operatorii economici interesaţi. Volumul estimativ al producţiei bazat pe inovaţie care va fi comercializat pe piaţa internă va fi calculat reieşind, în primul rând, din cantitatea solicitată în licitaţia publică pentru a acoperi toate cerinţele sau aşa numitul “consumul intern” al ţării, atingând 100% în materie de coeficient de autoaprovizionare. Volumul estimativ al producţiei bazat pe inovaţie care va fi comercializat pe piaţa externă se va axa pe cererea pieţelor CSI şi UE la momentul respectiv.

Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.14, ”Program de Stat 2020-2023”

Bibliografie.

1. Ascacio-Martinez J. A., Barrera-Saldana H. A. *Production and secretion of biologically active recombinant canine growth hormone by Pichia pastoris*. Gene, 2004; 340(2):261-6.
2. Azadi S., Mahboubi A., Naghdi N., Solaimanian R., Alireza S. *Evaluation of Sorbitol-Methanol Co-Feeding Strategy on Production of Recombinant Human Growth Hormone in Pichia Pastoris*. Iran. J. Pharm. Res., 2017; 16(4):1555-1564.
3. Covic A., Kuhlmann M. *Biosimilars: recent developments*. Int. Urol. Nephrol., 2007; 39(1):261-6.
4. Li E., Abbas R., Jacobs I., Yin D. *Considerations in the early development of biosimilar products*. Drug. Discov. Today, 2015; 20(2):1-9.
5. Murasugi A. *Secretory Expression of Human Protein in the Yeast Pichia pastoris by Controlled Fermentor Culture*. Recent Pat. Biotechnol., 2010; 4(2):153-66.
6. Saenger P. *Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe*. Drug Des. Devel. Ther., 2017; 11:1505-1507.
7. Webster Ch., Wong A., Woollett G. *An Efficient Development Paradigm for Biosimilars*. BioDrugs, 2019; 33(6):603-11.

CZU 616.36-089.843:614.2(478)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.31>

FACTORI DE RISC ȘI TIMPUL DE AȘTEPTARE PE LISTA DE TRANSPLANT DE FICAT: A BAZEI DE DATE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Victor PÎRVU¹ – doctorand, anul IV,
Angela PELTEC² – dr. în șt. med., conf. univ.,

Cristina PÎRVU² – doctorand, anul IV,
Adrian HOTINEANU¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

¹Disciplina chirurgie nr.II

²Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

e-mail: vicu_99@mail.ru – 069342445

Rezumat.

Transplantul hepatic este un tratament important pentru insuficiența hepatică acută și boala hepatică în stadiu terminal. În 2002, modelul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) a fost incorporat pentru a acorda prioritate pacienților care așteaptă transplant hepatic. Deși există date despre modul în care scorul MELD afectează timpul de așteptare, există o lipsă de literatură cu privire la alte componente. Ne-am propus să evaluăm factorii care afectează timpul de așteptare pentru TH. Folosind baza de date din Republica Moldova au fost incluși pacienții cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani listați pentru transplant hepatic în perioada 2013-2022. Variabilele testate în model au inclus caracteristicile pacientului, analize biochimice, scorul MELD și grupa de sânge ABO. Scorul MELD este utilizat în prioritizarea alocării ficatului și era de așteptat să prezică timpul pe lista de așteptare. Ventilația mecanică și alți markeri ai severității bolii sunt asociați cu scoruri MELD mai mare, prin urmare, timpul de așteptare mai scurt. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a aborda motivele variației timpului de așteptare în încercarea de a reduce timpul până la TH, de a standardiza procesul de listare și de a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Obiective. Scopul lucrării științifice a fost de a analiza factorii de risc și timpul de așteptare a pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Materiale și metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv 2013-2018 și prospectiv 2018-2022, în care fost incluși 265 de pacienți cu ciroză hepatică decompensată, pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. De asemenea ca sursă de literatură științifică au fost utilizate următoarele baze de date: Google Scholar, PubMed și eLibrary. Cuvintele cheie care au fost folosite în căutare: „transplant hepatic”, „insuficiență hepatică acută și cronică”.

Rezultate. Rezultatele noastre arată că cei cu sodiu seric mai scăzut au avut un timp de așteptare mai scurt în comparație cu candidații cu sodiu mai mare. Astfel pacienți cu grupa de sânge A au fost cei mai mulți pacienți, care de asemenea este un prognostic pentru aceasta grupă să fie mai expuși riscului de infecție virală.

Cuvinte cheie : Transplant hepatic, insuficiență hepatică acută și cronică.

Summary. Risk factors and waiting time on the liver transplant list: patients from the Republic of Moldova.

Liver transplantation is an important treatment for acute liver failure and end-stage liver disease. In 2002, the model for end-stage liver disease (MELD) was incorporated to prioritize patients awaiting liver transplantation. While there are data on how the MELD score affects wait time, there is a dearth of literature regarding other components. We aimed to evaluate the factors affecting the waiting time for TH. Using the database from the Republic of Moldova, patients aged 18-65 listed for liver transplants in the period 2013-2022 were included. Variables tested in the model included patient characteristics, biochemical analyses, MELD score, and ABO blood group. The MELD score is used in prioritizing liver allocation and was expected to predict time on the waiting list. Mechanical ventilation and other markers of disease severity are associated with higher MELD scores, thus shorter waiting time. Further research is needed to address the reasons for variation in waiting time in an attempt to reduce time to TH, standardize the listing process and improve patient outcomes.

Objectives. The aim of the scientific paper was to analyze the risk factors and waiting time of patients with liver diseases on the waiting list for liver transplantation.

Materials and methods. A retrospective 2013-2018 and prospective 2018-2022 study was conducted, in which 265 patients with decompensated liver cirrhosis, on the waiting list for liver transplantation, were included. The following databases were also used as a source of scientific literature: Google Scholar, PubMed and eLibrary. The keywords that were used in the search: „liver transplant”, „acute and chronic liver failure”.

Results. Our results show that those with lower serum sodium had a shorter waiting time compared to candidates with higher sodium. Thus, patients with blood group A were the most patients, which is also a prognosis for this group to be more exposed to the risk of viral infection.

Key words: Liver transplantation, Acute on chronic liver failure.

Резюме: Факторы риска и время ожидания в очереди на трансплантацию печени: из базы данных Республики Молдова.

Трансплантация печени является важным методом лечения острой печеночной недостаточности и терминальной стадии заболевания печени. В 2002 году была включена модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) для определения приоритетности пациентов, ожидающих трансплантации печени. Хотя есть данные о том, как оценка MELD влияет на время ожидания, литературы по другим компонентам не хватает. Мы стремились оценить факторы, влияющие на время ожидания ТН. Используя базу данных из Республики Молдова, были включены пациенты в возрасте 18-65 лет, находящиеся в очереди на трансплантацию печени в период 2013-2022 гг. Переменные, протестированные в модели, включали характеристики пациента, биохимический анализ, оценку MELD и группу крови ABO. Оценка MELD используется для определения приоритетности распределения печени и, как ожидается, предсказывает время нахождения в листе ожидания. Искусственная вентиляция легких и другие маркеры тяжести заболевания связаны с более высокими баллами по шкале MELD и, таким образом, с более коротким временем ожидания. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить причины различий во времени ожидания, чтобы попытаться сократить время до ТН, стандартизировать процесс регистрации и улучшить результаты лечения пациентов.

Цели. Целью научной работы был анализ факторов риска и времени ожидания пациентов с заболеваниями печени в листе ожидания на трансплантацию печени.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное 2013-2018 гг. и проспективное 2018-2022 гг. исследование, в которое были включены 265 пациентов с декомпенсированным циррозом печени, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени. В качестве источника научной литературы также использовались следующие базы данных: Google Scholar, PubMed и eLibrary. Ключевые слова, которые использовались при поиске: «пересадка печени», «острая и хроническая печеночная недостаточность».

Результаты. Наши результаты показывают, что у пациентов с более низким содержанием натрия в сыворотке время ожидания было короче по сравнению с кандидатами с более высоким содержанием натрия. Таким образом, больше всего заболевших оказались пациенты с группой крови А, что также является прогнозом для данной группы более подверженной риску вирусной инфекции.

Ключевые слова: трансплантация печени, острая хроническая печеночная недостаточность.

Introducere

Transplantul hepatic reprezintă tratamentul important pentru insuficiența hepatică acută și boala hepatică în stadiu terminal. Anterior, prioritizarea beneficiarilor de transplant hepatic se baza pe timpul petrecut pe lista de așteptare. Cu toate acestea, de la trecerea la alocarea organului bazată pe severitatea bolii, ratele de transplant s-au îmbunătățit, cu o reducere concomitentă a deceselor pe lista de așteptare pentru transplant hepatic [1, 2, 3]. Cererea tot mai mare de resurse limitate are ca rezultat timpul de așteptare mai lung pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Scorul MELD este un sistem de notare dezvoltat inițial după plasarea șuntului porto-sistemic intrahepatic transjugular [4, 5]. Ulterior a fost ajustat și validat pentru a prezice mortalitatea la 3 luni la toți pacienții cu ciroză decompensată cu o bună acuratețe [5]. Bilirubina serică, creatinina serică și raportul internațional normalizat (INR) constituie scorul MELD și fiecare componentă este evaluată independent pentru a ajunge la scorul general. United Network for Organ Sharing (UNOS) a adoptat scorul MELD în 2002 ca instrument principal pentru prioritizarea pacienților care așteaptă transplant hepatic, pe baza severității bolii. Deși scorul MELD a îmbunătățit predicțiile privind riscul de mortalitate în timp ce se afla pe lista de

așteptare, mulți factori independenți care se așteaptă să crească timpul de așteptare pe lista de transplant nu au fost pe deplin evaluați.

Hiponatremia este o complicație a cirozei hepatice, rezultată din sindromul hepatorenal, ascită și consumul cronic de diuretice [6]. Deși sodiul seric nu s-a dovedit a fi un predictor independent de deces, acesta este asociat cu o mortalitate mai mare [6, 7]. Regatul Unit MELD (UKELD) încorporează sodiul în calculul și scorul său pentru alocarea hepatică. MELD-Na modificat ia în considerare sodiul seric. Albumina este un alt factor inclus în scorul Child-Turcotte-Pugh, care a fost o clasificare a severității bolii utilizată concomitent cu modelul de așteptare-timpul menționat mai sus. Hipoalbuminemia este un marker al malnutriției și, în ciroză hepatică, s-a dovedit a fi disfuncția ficatului. Astfel, există rapoarte contradictorii cu privire la validarea albuminei ca factor de risc independent pentru deces [8, 9].

Există și alți factori care par să joace un rol în severitatea bolii. De exemplu, carcinomul hepatocelular poate alocă puncte de excepție MELD și, la rândul său, poate reduce timpul de așteptare. De asemenea, nevoia de terapie intensivă și/sau ventilație mecanică poate, de asemenea, să prioritizeze candidații pe lista de transplant hepatic.

Scopul lucrării – Evaluarea factorilor care afectează timpul de așteptare pentru transplantul de ficat din Republica Moldova.

Material și Metode

În studiu au fost incluși 265 de pacienți cu ciroză hepatică de diferite etiologii din lista de așteptare pentru TH, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022. Dintre acestea, 154 de bărbați (58,11%) și 111 de femei (41,88%). Vârsta medie în lotul de studiu a fost determinată de $47,75 \pm 9,99$ ani. Cazurile care mai erau pe lista de așteptare pentru transplant hepatic după data de 12.01.2022 nu au fost incluși în studiu.

Rezultate

Doar 118 (44,5%) au fost supuși transplantului hepatic de pe lista de așteptare, în timp ce 100 (37,7%) au decedat în perioada de așteptare. Distribuția pe grupe de sânge a fost similară între grupuri, însă cu predominarea grupei A 116 (43,8%), Rh pozitiv în toate grupele. Mai mulți factori, în afară de severitatea bolii, au contribuit, de asemenea, la timpul de așteptare. S-a observat că cei mai mulți pacienți incluși în lista de așteptare (fig. 1) au fost cu vârstă cuprinsă între 46-55 ani (39,31%) vs 36-45 ani (25,95%) vs 56-65 ani (23,28%). Astfel, remarcăm că populația aptă de muncă este expusă riscului cel mai mult de a fi infectați. Acest lucru se poate datora mai multor factori, inclusiv probabilitatea crescută de decompensare rapidă a bolii care se manifestă la adulții de vârstă mijlocie, spre deosebire de adulții tineri.

În cadrul cercetării, un alt factor important a fost grupa sanguină ABO (Tabelul 1). Nu este exclus ca pacienții cu grupa sanguină mai puțin frecventă să aștepte mai mult timp lista de așteptare, deși transplantul în grupurile ABO este efectuat în unele circumstanțe emergente. Grupele sanguine ABO au influențat deasemenea timpul de așteptare, pacienții cu grupa A au fost 116 (43,8%) vs grupa B - 53 (20%) vs grupa O - 83 (31,3%) vs grupa IV - 13(4,9%). Astfel cu grupa A au fost cei mai mulți pacienți, care deasemenea este un prognostic pentru aceasta grupă să fie mai expuși riscului de infecție virală. Având în vedere eterogenitatea în distribuția grupurilor ABO în populație, disponibilitatea organelor va fi diferită.

Tabelul 1.

Structura în dependență de grupa sanguină

		Gr sang			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	A	116	43,8	43,8	43,8
	AB	13	4,9	4,9	48,7
	B	53	20,0	20,0	68,7
	O	83	31,3	31,3	100,0
	Total	265	100,0	100,0	

Discuții.

Rezultatele noastre arată că cei cu sodiu seric mai scăzut au avut un timp de așteptare mai scurt în comparație cu candidații cu sodiu mai mare. Astfel, hiper-

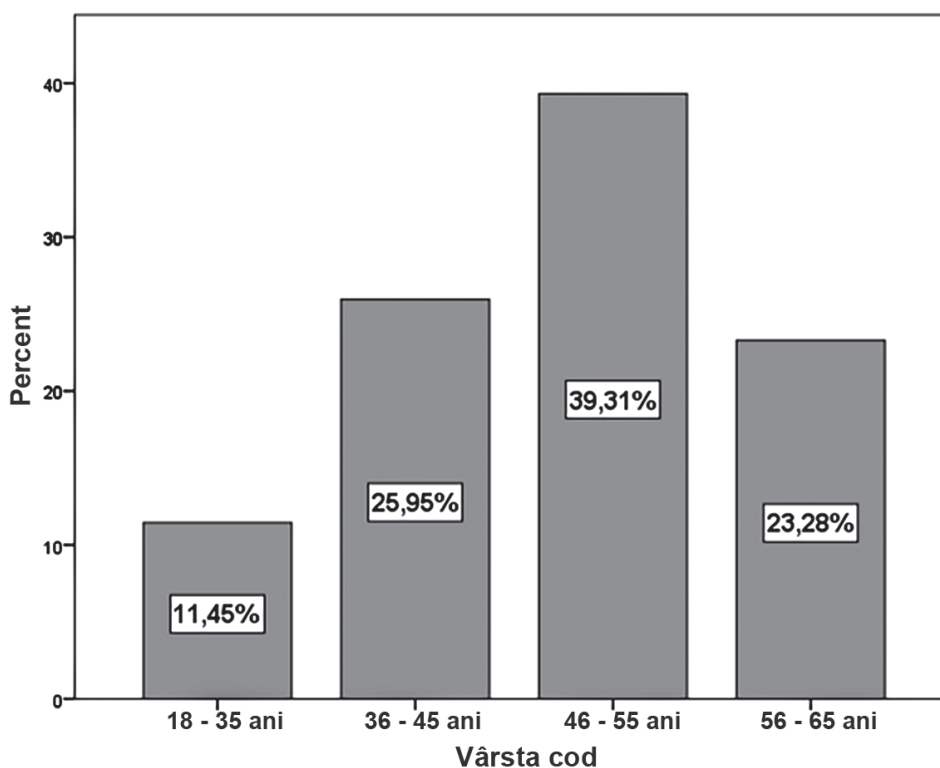


Figura 1. Structura pe vârstă a pacienților incluși în lista de așteptare.

tensiunea portală datorită cirozei induce vasodilatație sistemică și splanhnică, cu activarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și hiponatremie [10]. În privințe similare, hiponatremia s-a dovedit a fi un detector precoce al disfuncției renale la pacienții cu ciroză și, prin urmare, crește mortalitatea pe lista de așteptare [11, 12]. Severitatea hiponatremiei poate fi asociată cu severitatea generală a cirozei și a bolii hepatice în stadiu terminal, precum și cu scăderea funcției renale, cu impact asupra scorului MELD. Studiile au arătat acum că adăugarea de sodiu la modelul MELD poate avea valori de prognostic îmbunătățite [11, 13]. De asemenea, hipoalbuminemia este asociată cu un timp mai scurt pe lista de așteptare. Deoarece albumina este un indiciu al stării nutriționale, la niveluri din ce în ce mai scăzute poate fi rezultatul scăderii funcției hepatice sintetice, care s-ar corela cu INR crescut. Deși Merli și colab nu au determinat albumina ca fiind un factor de risc independent pentru mortalitate în rândul pacienților cu ciroză, alte studii au constatat că pentru fiecare 1 g de reducere a albuminei serice, riscul de deces crește cu 45%, devine un predictor cheie al mortalității pentru lista de așteptare, în special în rândul celor cu MELD <15 [8, 13, 14]. Această constatare merită luată în considerare dacă includerea nivelurilor de albumină serică în modelele viitoare de alocare. Alți factori de severitate a bolii contribuie, de asemenea, la timpul de așteptare. Punctele de excepție MELD și ventilația mecanică actuală au explicat severitatea bolii și reflectă nevoia de transplant hepatic emergent. Complicațiile cirozei, cum ar fi prezența și gradul de ascită, micșorează, de asemenea, timpul de așteptare. În plus, prezența sindromului hepatopulmonar, a hipertensiunii portopulmonare, a hemoragiei din varice esofagiene și a infecției, care poate duce la un prognostic mai rezervat, trebuie să fie elucidate și luate în considerare în alocarea ficatului [15]. Punctele de excepție MELD pentru HCC și acordarea de prioritate mai mare pacienților cu ventilație mecanică/alt suport de viață, reprezintă încercări de a reduce mortalitatea pe lista de așteptare cu modelul determinat de severitate. O validare recentă a MELD >40 a arătat că acești candidați au de fapt o mortalitate mai mare pe lista de așteptare decât cei cu HCC, în ciuda scorului general mai mare în rândul pacienților cu HCC datorită punctelor de excepție [16]. Acest lucru indică necesitatea reevaluării factorilor semnificativi care pot identifica mai mulți candidați care ar beneficia de transplantul precoce, îmbunătățind astfel supraviețuirea pe lista de așteptare.

Modelul bazat pe severitate pe care UNOS l-a adoptat cu aproape două decenii în urmă a făcut pro-

grese mari în scăderea mortalității pe lista de așteptare. Cu toate acestea, după cum a indicat acest studiu și rapoartele anterioare, alți factori trebuie să fie luați în considerare care influențează atât timpul de așteptare, cât și supraviețuirea candidaților pentru transplant hepatic [16, 17].

Concluzie

Astfel, scorul MELD este o parte importantă a prognozei timpului de așteptare pentru transplant. Cu toate acestea, nu este singurul determinant. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a aborda motivele variației timpului de așteptare între diferiți factori de risc în încercarea de a reduce timpul de așteptare, de a standardiza procesul de listare și de a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Articolul este realizat în baza proiectului Program de Stat 2020-2023, cu cifrul 20.80009.8007.37

Bibliografie.

1. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. *Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis*. Nutrition. 2001;17:445–450.
2. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. *The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses*. J Hepatol. 2011;54:1297–1306.
3. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. *Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients*. Dig Liver Dis. 2000;32:605–610.
4. Brown RS, Jr, Lake JR. *The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution*. Am J Transplant. 2005;5:203–204.
5. Cholongitas E, Burroughs AK. *The evolution in the prioritization for liver transplantation*. Ann Gastroenterol. 2012;25:6–13.
6. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. *United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network Liver and Transplantation Committee Results of the first year of the new liver allocation plan*. Liver Transpl. 004;10:7–15.
7. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, et al. *Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients*. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:563–572.
8. John S, Thuluvath PJ. *Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management*. World J Gastroenterol. 2015;21:3197–3205.
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology. 2001;33:464–470.
10. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. *Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list*. N Engl J Med. 2008;359:1018–1026.
11. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. Hepatology. 2000;31:864–871.

12. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. *The survival benefit of liver transplantation*. Am J Transplant. 2005;5:307–313.
13. Merli M, Riggio O, Dally L. *Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi)* Hepatology. 1996;23:1041–1046.
14. Myers RP, Tandon P, Ney M, et al. *Validation of the five-variable Model for End-stage Liver Disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list*. Liver Int. 2014;34:1176–1183.
15. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. *Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites*. Arch Intern Med. 2002;162:323–328.
16. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. *Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone*. Liver Transpl. 2005;11:336–343.
17. *Transplant trends*. [[Accessed 6 November 2017]].

CZU: 616.36-004-089-037

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.32>

EVALUAREA RISCULUI ÎN CHIRURGIA HIPERTENSIUNII PORTALE LA PACIENȚI CU CIROZĂ HEPATICĂ (REVISTA LITERATURII)

Vladimir CAZACOV, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Dan LOTOCOVSKI, student-doctorand

Mihaela BUCATCA - studentă anul VI

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

vladimir.cazacov@usmf.md

Rezumat.

Severitatea disfuncției hepatice, comorbiditățile, tipul și complexitatea intervenției chirurgicale, inclusiv intervenția chirurgicală electivă sau de urgență, sunt determinanți ai mortalității și morbidității perioperatorii la pacienții cu ciroză. Stratificarea riscului este un instrument puternic de luare a deciziilor și ar trebui să reprezinte o parte obligatorie a practicii chirurgicale. În această lucrare facem o scurtă descriere și definire a scorurilor de risc perioperator utilizate în mod obișnuit pentru chirurgia hipertensiunii portale în ceea ce privește valorile lor predictive și aplicabilitatea clinică pentru a prezice morbi-, mortalitatea postoperatorie.

Cuvinte cheie: ciroză; evaluarea riscului perioperator; rezultatele intervenției chirurgicale.

Summary. Assessment of risk in portal hypertension surgery in patients with liver cirrhosis (literature review).

Severity of liver dysfunction, comorbidities, type and complexity of surgery, including elective or emergency surgery, are determinants of perioperative mortality and morbidity in patients with cirrhosis. Risk stratification is a powerful decision-making tool and should be a mandatory part of surgical practice. In this paper we briefly describe and define perioperative risk scores commonly used for portal hypertension surgery in terms of their predictive values and clinical applicability to predict morbi-, mortality postoperative.

Key words: cirrhosis; perioperative risk assessment; the results of surgery.

Резюме. Оценка риска в хирургии портальной гипертензии у больных циррозом печени (обзор литературы).

Тяжесть дисфункции печени, сопутствующие заболевания, тип и сложность хирургического вмешательства, в том числе планового или экстренного, являются определяющими факторами периоперационной смертности и заболеваемости у пациентов с циррозом печени. Стратификация риска является мощным инструментом принятия решений и должна быть обязательной частью хирургической практики. В этой статье мы кратко описываем шкалы периоперационного риска, обычно используемые в хирургии портальной гипертензии для прогнозирования послеоперационной смертности.

Ключевые слова: цирроз печени; оценка риска и результата операции.

Introducere.

De-a lungul timpului s-au înregistrat progrese remarcabile în înțelegerea evoluției naturale, a fiziopatologiei, a tratamentului etiologic, precum și a complicațiilor cirozei [11, 13]. Conferințele succesive Baveno [4] au caracterizat evenimentele cheie care complică hipertensiunea portală și a oferit recomandări pentru prevenirea și tratamentul și managementul fazei acute a hemoragiilor digestive, importanța rolului markerilor non-invazivi, controlul factorilor etiologici ai cirozei. Tratamentul hipertensiunii portale asociate cirozei hepatice este unul multidisciplinar. Singura metodă care îmbunătățește semnificativ prognosticul la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal este transplantul hepatic [12, 19]. Cu toate acestea, devascularizarea azygo-portală și șunturile porto-sistemice sunt încă cele mai frecvente ca alternativă terapeutice

că pentru pacienții cirofici cu hipertensiune portală (HTP) clinic manifestă. Punctele cheie ale managementului perioperator optimal care asigură minimum de complicații posibile sunt selecția preoperatorie adecvată a pacienților prin evaluarea corectă a profilului de risc adaptat fiecărui pacient și gestul chirurgical optim. Interpretarea rezultatelor chirurgicale și concluziilor asupra calității serviciilor medicale doar pe baza mortalității, ignorând anumiți factori de risc semnificativi, constituie o atitudine greșită [2, 5, 16].

Odată cu creșterea numărului de opțiuni terapeutice, a devenit necesară o metodă de selectare a celei mai bune opțiuni terapeutice. Astfel s-au introdus trialurile randomizate și testarea eficienței terapeutice [4, 7, 8, 18]. Pe lângă această oportunitate, sistemele de stratificare a riscului chirurgical și hepatic mai oferă și alte aplicații practice: asistența în selectarea

cazurilor chirurgicale versus cazuri ne-chirurgicale intervenționale, hibride sau medicale neinvazive [5, 16], precum și rolul semnificativ pe care îl poate avea în îmbunătățirea serviciilor medicale și în efectuarea comparațiilor între furnizorii de servicii medicale [6].

Scopul.

Obiectivul studiului a fost clasificarea și stratificarea riscului medical al pacienților cirofici chirurgical asistați.

Material și metode.

Scopul și obiectivele propuse, au fost îndeplinite după studiul atent al publicațiilor științifice de specialitate, identificate în bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (El-sever). A fost utilizată o combinație de termeni text liber și titluri de subiect medical (MeSH). Publicațiile au fost selectate după următoarele cuvinte cheie: "ciroză hepatică", "diagnostic", "comorbidități", "hipertensiune portaslă", "carcinom, hepatocelular", "aduți", "endoscopie", "hemoragie digestive variceală", "splenectomie", "hipersplenism", "ascita". După procesarea informației din bazele de date, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre particularitățile clinice ale CH și HTP la adult, factorii de risc, evoluția clinică și pronosticul pacienților cirofici tratați chirurgical. Au fost excluse studiile care nu au îndeplinit următoarele criterii: (I) rezumate, scrisori, rapoarte de caz, recenzii sau studii nonclinice;

Evaluarea riscului chirurgical la bolnavul cirotic.

Pacienții cu ciroză prezintă un risc crescut de morbiditate și mortalitate după operație. Newman KL [9] a demonstrat că factorii de risc de mortalitate la 30 de zile, pot fi împărțiți în 3 grupuri: *factori legați de pacient*: vârsta > 55 de ani, sex masculin, IMC < 18,5, consum de alcool, scor de risc ASA anestezic > 2, scor OMS, insuficiența cardiacă, dializă; *factori legați de ciroză*: MELD > 9, ascită, encefalopatie hepatică, prezență varicelor esogastrice, trombocite < 150.000, albumina < 36 g/L; *factori legați de intervenția chirurgicală*: tipul intervenției chirurgicale, experiență chirurgului, durata intervenției > 1 ora, transfuzii intraoperatorii. Mortalitatea postoperatorie după o intervenție chirurgicală netransplantată este de 11-25% pentru pacienții cu ciroză, comparativ cu 1,1% pentru pacienții fără ciroză hepatică [10]. Prin urmare, selecția și prognosticul pacienților este crucială. Mai multe sisteme de notare a riscurilor, inclusiv clasificarea statutului fizic al Societății Americane de Anestezisti (ASA), clasificarea Child și modelul de evaluare a bolii hepatice în stadiul final (MELD), sunt utilizate pentru a prognoasta rezultatele și riscul aso-

ciat chirurgiei HTP [6, 14, 15]. Timp de aproape o jumătate de secol, scala Child a fost standardul pentru evaluarea severității bolii hepatice, a riscului de deces în timpul operațiilor chirurgicale (inițial, intervenția chirurgicală HP), pentru a prezice rezultatele tratamentului, precum și în studiile clinice retrospective și randomizate [15, 14, 20]. Principalul dezavantaj ale scalei Child este selecția empirică a componentelor sale principale. În majoritatea studiilor publicate care o evaluează ca factor de prognostic, pacienții Child-Pugh A au o rată a mortalității cuprinsă între 5 și 10%. Această rată crește la 10 - 40% pentru pacienții Child-Pugh B și 20 - 100% pentru pacienții Child-Pugh C (2). Scorurile recent introduse în practică, în acoperirea golului constant privind analiza riscului de mortalitate perioperatorie se bazează pe evaluarea severității bolii hepatice ± riscul anestezic evaluat de obicei prin scorul ASA ± tipul procedurii chirurgicale [6, 14]. În acord cu aceasta, problemele complexe de optimizare și prioritizare în transplantul de ficat au fost stimulente pentru îmbunătățirea și utilizarea pe scara largă a scalei MELD (Model for End Stage Disease) [17, 19], formula pentru calculare a riscului postoperator este următoarea: $Scala\ MELD = 9,6 \log e (creatinine, mg/dl) + 3,8 \log e (bilirubină\ totală, (mg/dl)) + 11,2 \log e (INR) + 6,4$ (etiologia cirozei [0 - cu natură colestatică sau alcoolică, 1 - în caz contrar]). La fel ca și scala Child, scala MELD are o serie de dezavantaje: lista generală a fost determinată empiric, unii indicatori importanți nu sunt luați în considerare, lipsa unor valori discriminante clare. Un rezultat interesant este prezentat în studiul Spinei V. și coautorii [14], unde MELD s-a dovedit a fi mai eficient și mai exact în prognozarea mortalității la 3 luni în comparație cu scorul Child-Pugh, care are totuși o precizie indiscutabilă în stabilirea severității patologiei hepatice. Autorii demonstrează o mai bună precizie a scorurilor MELD-Na și MELD-AS, ce au inclus în calcul și hiponatremia și prezența ascitei, care sunt factori predictivi în evoluția cirozei hepatice. Mai puțin eficiente s-au dovedit a fi UKELD și upMELD [14, 15]. La acest aspect, se poate adăuga, ca scala MELD poate servi ca un predictor al mortalității postoperatorii la 30 zile la pacienți cu ciroză [39] iar valorile sale mai mari de 14 prezic mai bine un rezultat nefavorabil după intervenția chirurgicală abdominală decît clasa C pe scara STR. Aceste rezultate sunt în acord cu datele studiului Teh *et al.* la 586 de pacienți cirofici care au suferit o intervenție chirurgicală digestivă majoră (laparotomie cu intervenție pe un organ), mortalitatea la 30 de zile a variat de la 5,7% la pacienții cu MELD < 8 până la mai mult de 50% la pacienții cu MELD > 20 [13]. În același studiu, pe lângă scorul MELD, doar vârsta și scorul ASA au fost factori de risc independenți pentru mortalitatea la 30

și 90 de zile. Aceste date susțin studiul retrospectiv amplu realizat de Johnson și colab. [19], în care, pe lângă scorurile MELD, factorii de risc suplimentari au fost vârsta pacienților și clasa pe scala ASA, iar dacă scala ASA a fost un predictor eficient al mortalității postoperatorii la 7 zile, atunci scala MELD a prezis mai precis mortalitatea postoperatorie la 30 de zile, 90 de zile și pe termen lung pentru toate tipurile de operații. Important, mortalitatea perioperatorie la pacienții cu ciroză este de 2-10 ori mai mare decât la pacienții fără ciroză, în funcție de severitatea disfuncției hepatice. Alte studii [2, 3, 17, 20] au demonstrat că, indiferent de prezența/absența condiției medicale, pacienții clasa C cu valorile MELD > 14 au un grad ridicat de probabilitate a unui rezultat nefavorabil ceea ce impune selectarea atentă, corectarea preoperatorie și tehnici moderne pentru a minimiza amenințarea posibilelor complicații. J. Kim et al. [6] specifică că pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child sau MELD < 24), care nu prezintă ascită semnificativă, vene varicoase extinse ale peretelui abdominal, pot fi candidații ideali pentru TIPS preoperator. La acest aspect, procedurile electivă la pacienții cu ciroză compensată (Child clasa A sau MELD < 10) arată o creștere minimă a mortalității operatorie [5, 18]. De subliniat, că pacienții cu Child clasa C (sau MELD > 15) au un risc ridicat de deces care impune încadrarea lor în lista de așteptare pentru transplant de ficat. Odată cu creșterea numărului de opțiuni terapeutice, a devenit necesară o metodă de selectare a celei mai bune opțiuni terapeutice. Astfel, s-au introdus trialurile randomizate și testarea eficienței terapeutice prin scoruri noi. În acest aspect, scorul Clinicii Mayo, atractiv prin faptul că ia în considerare factori care nu au legătură cu ciroza precum vârsta și scorul ASA, a fost conceput special pentru a prezice mortalitatea după o intervenție chirurgicală non-transplant la pacienții cu ciroză hepatică. După o revizuire sistematică a 133 de pacienți cu ciroză hepatică operați pentru o intervenție chirurgicală non-transplant, Kishore K K și coautorii au constatat, că calculatorul de risc Mayo a fost capabil să prezică mortalitatea observată în ziua 30, ziua 90 și la 1 an, cu AUROC de 84%, 83% și respectiv 72%. Într-o altă analiză retrospectivă pentru validarea modelului de predicție a riscului postoperator la pacienții cu ciroză, Kim și colab. pe datele a 160 de pacienți cirofici supuși intervenției chirurgicale a revizuit scorul Mayo, Child, MELD, clasa ASA și vârsta care s-au dovedit a fi predictorii semnificativi ai mortalității postoperatorii la pacienții cirofici. Mortalitatea medie calculată de modelul Mayo pentru populația studiată în ziua 30 postoperatorie, ziua 90 și 1 an a fost de 26%, 34,5% și respectiv 41,8%, care a fost semnificativ mai mare decât mortalitatea observată de 12%, 20% și respectiv

26%. Alte studii au arătat că scorul ASA este un factor de risc independent pentru mortalitate. Scorul VOCAL-Penn, recent propus, este o metodă predictivă a probabilității producerii decesului întraoperator sau în primele 30 de zile postoperatorii, în funcție de valorile anumitor parametri legați de ciroza, vârsta, caracteristicile metabolice (prezența steatopatiei, obezitatea), scorul de risc anestezic ASA și tipul de procedură chirurgicală, aduce mai multă precizie în predicția riscului de mortalitate, rezultate inițiale confirmate și validate în cadrul Congreselor Americane de Hepatologie AASLD 2019 și 2020 și postate pe site-ului web www.vocalpennscore.com (Vocal-PEEN). Predictorii mortalității la 30, 90 și 180 de zile au fost identificați la 3.785 de pacienți cirofici care au suferit 4.712 proceduri chirurgicale (52% intra-abdominal sau perete abdominal). Un rezultat interesant obținut de studiile recente relevă că progresia fibrozei hepatice are impact direct asupra cuantumului de severitate a hipertensiunii portale și reprezintă un element pivot în ceea ce privește apariția complicațiilor, element care influențează în mod semnificativ mortalitatea pacienți cirofici [12]. În acord cu fundamentul fiziopatologic asupra relației dintre progresia fibrozei hepatice și morbi-mortalitatea pacienților cirofici, rezidă faptul că apariția principalelor complicații precum hemoragia variceală, ascita refractară sau sindromul hepato-renal se datorează preponderent creșterii gradientului presional portal, la rândul său influențat direct de amploarea fibrozei hepatice [3]. În literatura de specialitate s-a ajuns la un consens privind utilizarea criteriilor Baveno VI: pacienții cu boală hepatică cronică avansată, cu rigiditate hepatică (măsurată prin elastografie tranzitorie) < 20 kPa și număr trombocite > 150000 au un risc scăzut (< 5%) de a prezenta varice cu risc de sângerare (care să necesite tratament endoscopic) [4]. Ca urmare, protocoale bazate pe criteriile Baveno VI sugerează că endoscopia digestivă superioară poate fi evitată la pacienții cu boală hepatică cronică avansată care prezintă valori ale rigidității hepatice sub 20 kPa și un număr de trombocite peste 150000/mm³ [4].

Managementul pacientului cirotic cu patologie digestivă de interes chirurgical arată că incidența intervențiilor chirurgicale adresate patologiei abdominale non-hepatice este de aproximativ 10% dintre pacienții cu afecțiuni hepatice cronice în decurs de 2 ani înainte de moartea lor [2, 20] și sunt asociate cu o mortalitate ridicată, de 11-25%. S-a demonstrat că: chirurgia digestivă la pacienții cu ciroză este responsabilă de creșterea morbidității și mortalității în comparație cu cea a pacienților fără ciroză; riscul de mortalitate este cu atât mai mare cu cât intervenția chirurgicală se face în regim de urgență; între tipuri de intervenții chirurgicale, chirurgia colorectală este

cel mai expus riscului de mortalitate; scorul MELD cu un prag ≥ 10 este un instrument predictiv simplu pentru mortalitatea postoperatorie. Recent, într-o serie americană care compară 8.193 de pacienți cirofici care au suferit 9.259 de intervenții chirurgicale (85% planificate) cu 5.468 de pacienți necirofici care au suferit 6.145 de intervenții chirurgicale (92% programate), riscul mortalității la 30 și 90 de zile a fost înmulțit cu 4,7 și respectiv 4,3, riscul de apariție a cel puțin 1 complicație a fost înmulțit cu 1,65, iar durata spitalizării a fost înmulțită cu 1,86 [10]. Rata globală a complicațiilor postoperatorii a fost diferită statistic ($p < 0,001$), 15,7 vs. 8,8%. Pentru acest eșanșon, tipul de intervenție chirurgicală electivă a influențat mortalitatea la 30 și 9 zile a pacienților cirofici, cu la cele două extreme 0,6 și 1,1% pentru chirurgia herniei și 7 și 9,3% pentru chirurgia colorectală. Pertotal, ratele de mortalitate după intervenția chirurgicală de urgență, sunt distribuite astfel: 20-35% după chirurgie colorectală, 20% după colecistectomie, 10-22% după repararea herniei. La acest aspect, un studiu a peste 48.000 de intervenții chirurgicale digestive la pacienții cu ciroză, comparația dintre operațiile urgente versus programat a arătat un risc de mortalitate spitalicească înmulțit cu 1,78 pentru reparațiile herniei și cu 4,52 pentru operațiile abdominale majore [16]. Se specifică că severitatea inițială a cirozei joacă un rol decisiv. În acest sens elaborarea unor recomandări practice referitoare la managementul pacientului hepatic chirurgical asistat și riscul chirurgical asociat cu abordări consensuale clare, fundamentate pe evidențe științifice, este de o necesitate stringentă. De asemenea, se cer studii de evaluare a impactului chirurgical asupra evoluției bolii cronice hepatice, implementarea programului de screening și modelelor unice de evaluare a riscului, agreate la nivel european, pentru instituirea precoce a măsurilor de prevenție a complicațiilor din chirurgia hipertensiunii portale.

Concluzii.

Analiza surselor bibliografice ne-a oferit informații importante cu privire la utilitatea, avantajele, flexibilitatea și valoarea scorului în raport cu morbiditatea și mortalitatea pacienților cirofici chirurgical asistați. Eficacitatea scorurilor a fost testată și în clinica noastră pe un număr mare de bolnavi operați, dovedindu-și utilitatea, în special, în cazurile complexe medico-chirurgicale.

Bibliografie:

- Berzigotti A. *Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography*. J Hepatol 2017;67:399-411
- Bhangui P, Laurent A, Amathieu R, et al. *Assessment of risk for non-hepatic surgery in cirrhotic patients*. J Hepatol 2012;57:874-84
- Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. *Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnostic, and management: 2016 practice guidance*

by the American Association for the study of liver diseases. Hepatologie 2017; 65(1): 310-35.

- de Franchis R. *Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension*. J Hepatol.,2022,76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022.

- Fricker Z, Mahmud N, Goldberg DS, et al. *An improved model to predict cirrhosis surgical risk*. Hepatology. 2019;70(Suppl 1):36A. [Google Scholar]

- Kim SY, Yim HJ, Park SM, et al. *Validation of a Mayo post-operative mortality risk prediction model in Korean cirrhotic patients*. Liver Int. 2011;31:222-228. [PubMed] [Google Scholar]

- Mahmud N, Fricker Z, Serper M. *In-Hospital mortality varies by procedure type among cirrhosis surgery admissions*. Liver Int 2019;39:1394-9

- Mateos M. *Pre-surgical risk assessment in patients with cirrhosis*. Acta Gastro-Enterologica Belgica, Vol. 83, 2022, p.24-32

- Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, et al. *Pre-operative evaluation and management of patients with cirrhosis: risk assessment, surgical outcomes, and future directions*. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:2398-414

- Orman ES, Roberts A, Ghabril M, et al. *Trends in characteristics mortality, and other outcomes of patients with newly diagnosed cirrhosis*. JAMA Netw Open. 2019;2:e196412. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- Protocol clinic national. *Hipertensiunea portală la adult*. Chișinău, 2020, p.34.

- Shen, Weilin Wang, Xiao Xu, Shusen Zheng. *Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China Liver Trans-plant Registry*. Scientific Reports. 2017, 7, p. 42253.

- Shenxin Lu., Guohua Hu, Shiyao Chen, Jian Wang *Factorii de risc ai trombozei venei porte după tratamentul de devascularizare la pacienții cu ciroză hepatică: un studiu de caz-control* Biomed Res Int., 2020: 9583706.

- Spinei V., Teaciu E., Berliba E. *Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții di lista de așteptare pentru transplant hepatic*. Buletinul Academiei de Științe Medicale, 2019, nr.2(62).pag. 135-141

- Paraschiv A. *Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategie de combatere*. Teza de doctorat. Chișinău, 2022

- Simegn A., Bizuneh D., Alemu W. *Perioperative management of patients with liver disease for non-hepatic surgery: A systematic review* Ann Med Surg (Lond), 24;75:103397.doi: 10.1016/j.amsu.2022.103397.

- Wong NZ, Mahmud N. *The imperative for an updated cirrhosis surgical risk score*. Ann Hepatol. 2020;19:341-343. [PubMed] [Google Scholar]

- Vincent Di Martino, Delphine Weil, JP Cervoni, Tevenot T. *New prognostic markers in liver cirrhosis*. World J Hepatol. 2015, 7(9), p. 1244-1250

- Johnson KM, Newman KL, Green PK, et al. *Incidence and Risk Factors of Postoperative Mortality and Morbidity After Elective Versus Emergent Abdominal Surgery in a National Sample of 8193 Patients With Cirrhosis*. Ann Surg.. 2021,1;274(4):e345-e354.

- Гарбузенко Д. В. *Факторы риска внепеченочных абдоминальных операций у больных циррозом печени*. Хирургия 8, 2013, с. 85-88.

C.Z.U.: 616.24-002.5; 616.24-002.5+616-097, 616-078, 616-079
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.33>

ANALIZA GEOGRAFICĂ ŞI EVALUAREA SECVENȚIERII GENOMULUI *M. TUBERCULOSIS* LA NIVEL NAȚIONAL

Valeriu CRUDU, dr. în şt. med., conf. cercet.,

Alexandru CODREANU, cercet. şt.,

Sofia ALEXANDRU, master în managementul sănătăţii publice,

Valentina VILC, master în managementul sănătăţii publice,

Ana DONICA, master în managementul sănătăţii publice,

Elena TUDOR, dr. în şt. med., conf. cercet., membru cor. al AŞMM,

Nadejda ȚURCAN, cercet. şt.,

Nelly CIOBANU, cercet. şt.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

email – valeriu.crudu@gmail.com

Rezumat.

Tuberculoza, una dintre infecțiile antice care afectează în deosebi oamenii, principalul organ țintă al acestei boli fiind plămânu, este cauzată de *M. tuberculosis* și rămâne una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, în special în țările în curs de dezvoltare. Apariția tuberculozei cu rezistență multiplă și cu rezistență extinsă la medicamente este considerată o amenințare serioasă pentru controlul tuberculozei la nivel mondial. Povara tuberculozei rezistente la medicamente rămâne în creștere în țările endemice pentru această infecție. Factorii de risc care influențează această situație și care sunt elucidați mai frecvent în literatura de specialitate sunt utilizarea abuzivă a medicamentelor, eșecul regimului terapeutic, recidiva tuberculozei, dificultatea de a obține testarea sensibilității la medicamente în timp rapid. În Moldova, dar și în alte regiuni din Europa de Est, rezistența la medicamentele reprezintă un obstacol serios în controlul eficient al acestei boli. Există dovezi că transmiterea tulpinilor rezistente, spre deosebire de dobândirea de mutații de rezistență prin tratamentul inadecvat al tuberculozei sensibile la medicamente, este principalul motor al nivelului înalt al tuberculozei cu rezistență multiplă și cu rezistență extinsă la medicamente în aceste țări.

Cuvinte cheie: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculoza cu rezistență multiplă; tuberculoza cu rezistență extinsă la medicamente; testarea sensibilității către medicamente, metode moleculare genetice

Summary. Geographical analysis and evaluation of *M. tuberculosis* genome sequencing at the national level.

Tuberculosis, one of the ancient infections that especially affects humans, the main target organ of this disease being the lung, is caused by *M. tuberculosis* and remains one of the most important public health problems, especially in developing countries. The emergence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis is considered a serious threat to tuberculosis control worldwide. The burden of drug-resistant tuberculosis remains increasing in countries endemic for this infection. The risk factors that influence this situation and that are elucidated more frequently in the specialized literature are the abusive use of drugs, the failure of the therapeutic regimen, the relapse of tuberculosis, the difficulty of obtaining drug sensitivity testing in a fast time. In Moldova, but also in other regions of Eastern Europe, drug resistance represents a serious obstacle in the effective control of this disease. There is evidence that the transmission of resistant strains, as opposed to the acquisition of resistance mutations through inadequate treatment of drug-susceptible tuberculosis, is the main driver of the high level of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in these countries.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug-resistant tuberculosis; tuberculosis with extensive drug resistance; drug sensitivity testing, molecular genetic methods.

Резюме: Географический анализ и оценка секвенирования генома *M. tuberculosis* на национальном уровне.

Туберкулез, одна из древних инфекций, особенно поражающая людей, главным органом-мишенью которой являются легкие, вызывается *M. tuberculosis* и остается одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, особенно в развивающихся странах. Появление туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью считается серьезной угрозой борьбе с туберкулезом во всем мире. Бремя устойчивого туберкулеза продолжает увеличиваться в странах, эндемичных по этой инфекции. Факторами риска, влияющими на эту ситуацию и чаще освещаемыми в специальной литературе, являются злоупотребление лекарственными средствами, неэффективность терапевтического режима, рецидив туберкулеза, сложность проведения теста на лекарственную чувствительность в короткие сроки. В Молдове, а также в других регионах Восточной Европы лекарственная устойчивость представляет собой серьезное препятствие для эффективной борьбы с этим заболеванием. Имеются данные о том, что передача резистентных штаммов, в отличие от приобретения резистентных мутаций в результате неадекватного лечения чувствительного туберкулеза, является основной причиной высокого уровня резистентного туберкулеза в этих странах.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; туберкулез с широкой устойчивостью; определение чувствительности.

Introducere.

Pentru cea mai mare parte a populației planetei tuberculoza (TB) rămâne a fi și astăzi un pericol de sănătate publică, fiind o boală cu o morbiditate și o letalitate ridicată. Suferințele pricinuite populației de către *M.tuberculosis* sunt extrem de mari.

Tuberculoza cu rezistență multiplă (TB MDR) și cu rezistență extinsă (TB XDR) la medicamente reprezintă amenințări serioase pentru controlul eficient al tuberculozei în multe țări. Conform datelor recente a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în 2021, proporția estimată a persoanelor cu TB care au avut MDR/RR-TB a fost de 3,6% (2,7–4,4%) în rândul cazurilor noi și 18% (11–26%) în rândul celor tratați anterior; cifrele în 2015 au fost de 3,9% (2,8–5,0%) și, respectiv, 20% (9,5–31%). Trei țări au reprezentat 42% din cazurile globale în 2021: India (26%), Federația Rusă (8,5%) și Pakistan (7,9%). Cele mai mari proporții (>50% din cazurile tratate anterior cu MDR/RR-TB) se găsesc în Federația Rusă și în mai multe țări în Europa de Est și Asia Centrală (1, 2, 3).

MDR-TB și XDR-TB devin o problemă de continuă îngrijorare și o provocare serioasă pentru programele de control al TB și pentru Moldova. Cauzele posibile ale rezistenței la medicamente includ mai mulți factori, precum: defecțiunile infrastructurii de sănătate publică, transmiterea tuberculozei în spitale și închisori și unei deteriorări a condițiilor de viață care coincide cu dizolvarea Uniunii Sovietice la începutul anilor 1990(3, 4, 5, 6).

În timp ce contribuțiile acestor factori rămân incerte, există un consens că transmiterea MDR-TB, spre deosebire de rezistența dobândită prin tratamentul inadecvat al TB susceptibilă la medicamente, este acum mecanismul predominant al prevalenței înalte a MDR-TB (7, 8, 9). Acest consens este susținut de datele de supraveghere de rutină care documentează faptul că majoritatea episoadelor incidente de TB-MDR apar în rândul persoanelor fără tratament anti-TB anterior (1, 9, 10). Cu toate acestea, aceste date singure nu abordează întrebările esențiale despre unde și între cine se transmite TB-MDR. sau dezvăluie măsura în care variantele specifice de *M. tuberculosis* sunt responsabile de transmiterea MDR-TB.

Disponibilitatea tot mai mare a metodelor de secvențiere, împreună cu dezvoltarea abordărilor analitice pentru integrarea datelor genomice, spațiale și epidemiologice de înaltă rezoluție, a transformat capacitatea noastră de a descrie transmiterea agenților patogeni în populații(11, 12, 13, 14). Studiile genomice anterioare ale *M. tuberculosis* din aceste regiuni au descris apariția și evoluția unor linii specifice responsabile pentru o proporție exagerată de TB MDR în aceste țări (15, 16, 17, 18).

Material și Metode.

Am efectuat o analiză retrospectivă și prospectivă, genomică a cazurilor de TB cu cultură pozitivă diagnosticate pe parcursul a 10 ani (2010-2019) în Republica Moldova pentru a studia distribuția și transmiterea *Mycobacterium tuberculosis* în întreaga țară. Pentru studiul retrospectiv au fost utilizate tulpinile de *M.tuberculosis* izolate de la pacienții cu tuberculoză din diferite teritorii a republicii în perioada 2010-2017 și păstrate în Banca Națională a *M.tuberculosis* (BNM) din Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei (LNR) a Institutului de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”. Pentru studiul prospectiv am colectat și secvențiat izolatele diagnostice inițiale din toate cazurile de TB cu cultură pozitivă care au apărut pe parcursul a doi ani (2018-2010) în Republica Moldova. Pe lângă capturarea izolatelor de *M. tuberculosis* din toate cazurile cu cultură pozitivă, am colectat și date despre locația domiciliului și alte date demografice și epidemiologice, permițându-ne să studiem distribuția și dinamica TB în întreaga țară. Pentru studiul prospectiv adăugător au fost utilizate metode genetice pentru a identifica grupuri presupuse de transmitere și au fost analizate datele geografice și demografice pentru a descrie în continuare transmiterea locală a tulpinilor de *M. tuberculosis*. ADN-ul genomic a fost extras în LNR și pregătit pentru expediere și secvențiere (NGS) către Universitatea Yale (SUA).

Rezultate.

Astfel, în perioada 2010-2019 au fost colectate 4174 tulpini *M.tuberculosis*, dintre care 2191 tulpini au fost sensibile și 1985 au demonstrat rezistență la preparatele antituberculoase. Studiul retrospectiv (2010-2017) a avut ca scop evaluarea fenomenului de tuberculoză cu rezistență multiplă pe teritoriul republicii. Pentru aceasta în acest studiu au fost selectate cu preponderență tulpini de la pacienții cu astfel de formă a tuberculozei, dintre care doar 38.2% (n=717) au fost tulpini sensibile și 61,8% (n=1160) au demonstrat rezistență la minimum Isoniazidă și Rifampicină. Pentru studiul prospectiv (2018-2019) au fost colectate și incluse în studiu toate culturile pozitive prin cultură de la pacienții cu tuberculoză din toate teritoriile republicii. Din aceste considerente datele obținute în studiul prospectiv demonstrează situația epidemiologică reală pentru această perioadă. În total în studiul prospectiv au fost incluși 2299 pacienți dintre care 64,1% (n=1474) au fost pacienți cu tulpini sensibile și 359% (n=825) au fost pacienți cu rezistență minimum la Rifampicină.

În digrama 1 sunt te datele obținute în ambele studii.

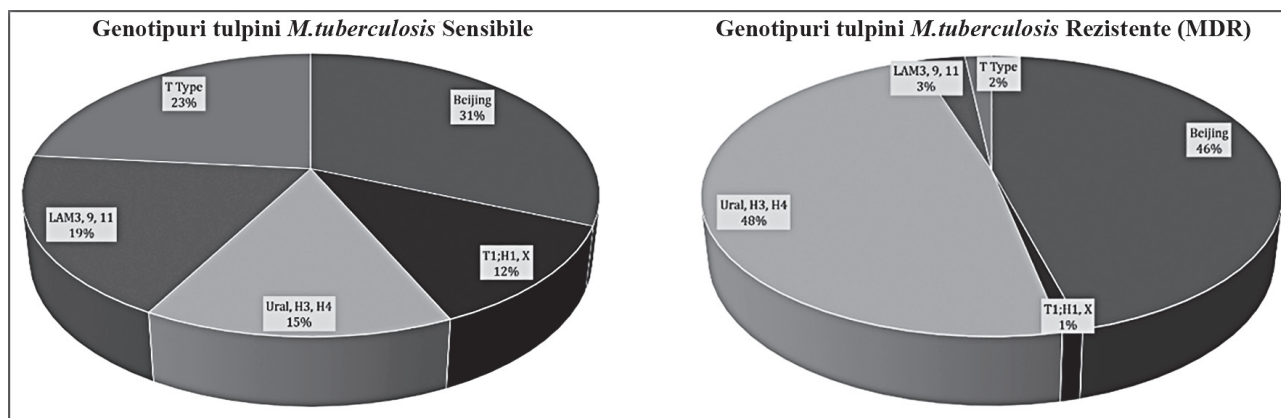


Diagrama 1. Distribuția genotipurilor cu tulpini sensibile și tulpini rezistente a *M. tuberculosis*

Conform datelor din diagramă, cel mai frecvent printre tulpinile studiate au fost depistate tulpinile *M. tuberculosis* genotipul Beijing (Lineage 2.2.1) – 38.2% (n=1596) și Ural (Lineage 4.2.1) – 30,6% (n=1278). Totodată se constată o distribuție diferită a tulpinilor studiate în dependență de sensibilitatea față de medicamentele antituberculoase. Printre tulpinile sensibile la medicamentele tulpinile genotipul Beijing și Ural sau constatat corespunzător în – 31,4% (n=687) și 14,6% (n=320). Dintre alte genotipuri printre tulpinile sensibile sau depistat genotipurile X (Lineage 4.1.1) – 0,6% (n=13), T1, H1 (Lineage 4.1.2) – 11,4% (n=249), LAM (Lineage 4.2.2, (Lineage 4.2.2, 4.3.1, 4.3.3, 4.3.4) 514) – 18,6% (n=408) și genotipul T (Lineage 4.7, 4.9, 4.9) – 23,5% (n=514).

Printre tulpinile rezistente la medicamentele tulpinile genotipul Beijing și Ural sau constatat corespunzător în – 45,8% (n=909) și 48,3% (n=958). Datele obținute demonstrează datele obținute în studiile precedente de autori locali, precum și în alte studii din alte regiuni, în special din Europa de Est.

După cum am menționat mai sus, pentru analiza genomică și reconstrucția filogeniei au fost analizate doar datele din studiul prospectiv. Au fost incluse pentru analiza genomică și reconstrucția filogeniei 2220 de participanți, care aveau minimum o tulpină pozitivă cu secvențierea genomului bacterian. Dintre acestea la 17,4% (n=386) au fost identificate tulpini mixte și eliminate, rezultând un set de date final de 1834 participanți cu o singură tulpină *M. tuberculosis* izolată.

55,3% (n=1014) izolate au aparținut genotipului Ural (Lineage 4.2.1) și 43,8% (n=804) au aparținut genotipului Beijing (Lineage 2/sublineage 2.2.1). Cartografierea a dezvăluit modele geografice distincte pentru cele trei clade majore MDR-TB: clada 1 cuprinzând 243 izolate Ural/lineajul 4.2.1 care au fost distribuite pe scară largă, în timp ce clada 2 și clada 3 care conțineau 102 și 121 tulpini Beijing/linie 2.2.1 au fost concentrate în Transnistria. Majoritatea

pacienților cu tulpini din aceste trei clade pacienți cu re-tratamente cu MDR-TB.

Cele trei clade mari au fost compuse aproape în întregime din izolate MDR (96%, 449 din 466). Mutațiile care conferă rezistență pentru Isoniazidă și Rifampicină au fost similare și au fost găsite în codonul katG 315 și în regiunea de determinare a rezistenței la Rifampicină de 81 bp (RRDR). Cu toate acestea, fiecare dintre aceste trei clade a avut mutații distinctive suplimentare de rezistență la medicamente: izolatele din clada 1 din tulpina Ural/liniea 4 a găzduit o mutație a promotorului eis (-12 C>T) care conferă rezistență la kanamicină, o cladă din tulpina/liniea 2 din Beijing a avut o ethA (110-110 del), asociat cu rezistența la etionamidă, în timp ce celălalt avea mutații thyX (-16 C>T) și thyA (Arg222Gly), asociate cu rezistența la acidul p-aminosalicilic. Am identificat, de asemenea, grupuri de izolate care adăpostesc mutații suplimentare rezistente la medicamente asociate cu medicamentele în schemele de tratament MDR recent recomandate, inclusiv lineozid (n=14), bedaquilina (n=1) și delamanid (n=9).

Dintre cele 1834 izolate de *M. tuberculosis*, 1551 (85,6%) au format grupuri cu dimensiuni variind de la 2 la 105, iar 1000 (54,5%) au aparținut la 35 de grupuri mari cu cel puțin 10 participanți la pragul de grupare de 0,001 substituții/sit. Distanța mediană SNP în toate clusterurile de transmisie a fost de 14 SNP (IQR 10-18 SNP), cu distanța mediană SNP în cadrul clusterului variind între 0-26 SNP.

Din 672 de izolate MDR-TB incluse în analiza finală, 619 (92,1%) făceau parte dintr-un cluster și 454 (67,6%) aparțineau unuia dintre cele 35 de grupuri mari de transmisie. Individizii cu MDR-TB au avut mai multe șanse să se afle în grupuri mari decât individizii cu boală pan-sensibilă. Opt dintre cele 14 izolate MDR plus rezistente la linezolid au fost membri ai grupurilor mari. Dintre cele nouă izolate MDR cu rezistență la delamanid, șapte au avut aceeași mutație de rezistență asociată delamanidelor, formând un singur sub-cluster

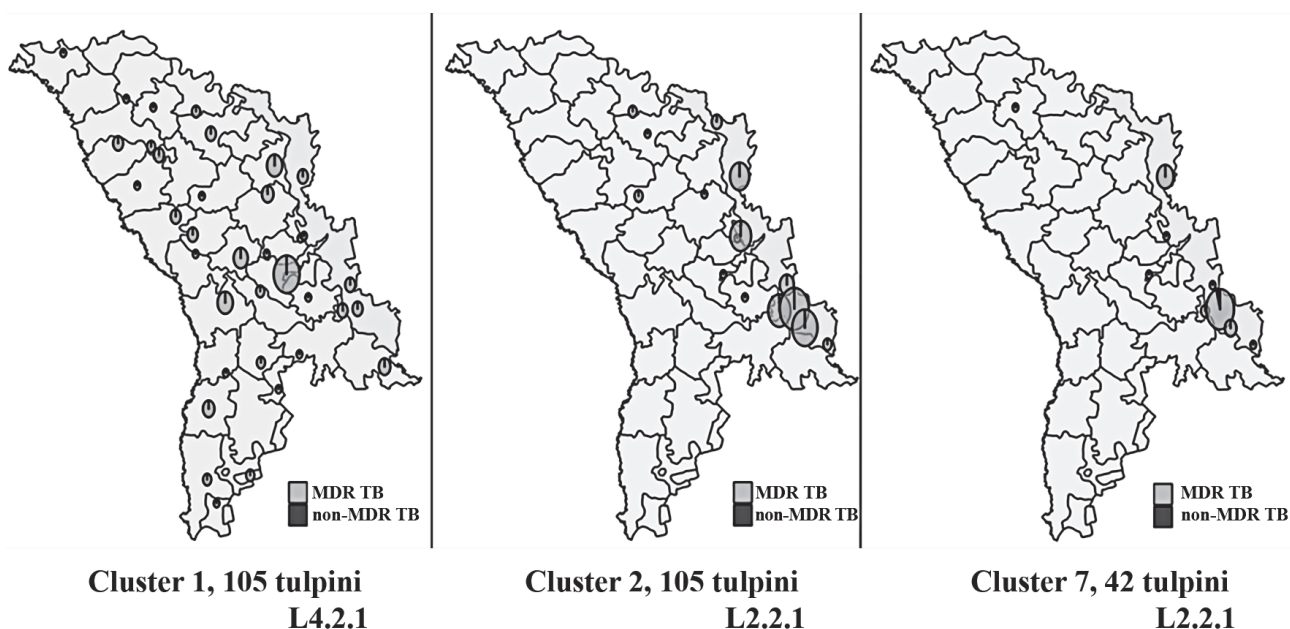


Figura 1. Distribuția spațială a 3, cele mai mari cluster (Cluster 1, 2 și 7) în cladele Ural/Lineage 4.2.1 și Beijing/Lineage 2.2.1.

cu o distanță medie SNP pe perechi de < 5 SNP, ceea ce sugerează transmiterea recentă a acestei tulpini de *M. tuberculosis* foarte rezistentă în Moldova.

O examinare mai aprofundată a celor 35 de grupuri mari de transmisie presupusă a relevat diferențe demografice și epidemiologice distincte între grupuri. Cel mai mare grup de transmisie (Cluster 1) a inclus 105 de participanți cu colorația sub-lineajul 4.2.1/Ural Clade 1 care se afla în întreaga țară. În schimb, următorul cel mai mare grup (Cluster 2) a inclus 102 participanți cu sub-lineajul 2.2.1/Beijing Clade 2 care au fost depistați predominant în Transnistria (Fig.1). Șaisprezece dintre cele 35 de grupuri mari au fost compuse aproape în întregime din MDR-TB (Fig. 1). În special, au existat diferențe demografice specifice grupurilor observate între grupurile de transmisie, cele mai mari două grupuri cuprinzând o proporție mare de deținuți anteriori și raportând condiții de viață nesatisfăcătoare.

Discuții.

Am descris circulația recentă a trei cluster distincte de *M. tuberculosis* (unul genotipul Ural și două din genotipul Beijing) responsabile pentru marea majoritate a MDR-TB în Moldova. În timp ce aceste clade împărtășesc mutații similare care conferă INH și RIF, există mutații suplimentare specifice cladelor care conferă rezistență la antibiotice TB importante de linia a doua, critice pentru succesul tratamentului MDR.

Rețelele largi de transmisie bazate pe asemănarea genomică au arătat că >85% din toate cazurile de TB cu cultură pozitivă din Moldova ar putea fi mapate în grupuri presupuse de transmisie și că majoritatea

(>54%) dintre aceste cazuri au fost găsite în 35 de grupuri mari de transmisie. Rolul transmiterii recente a fost și mai pronunțat pentru cazurile de TB-MDR, printre care > 92% au fost găsite în grupuri de transmisie presupuse (și > 67% găsite în cadrul celor 35 de grupuri mari de transmisie). Persoanele cu MDR-TB au avut șanse de peste trei ori mai mari de a se afla într-un grup mare de transmitere în comparație cu persoanele cu TB pan-susceptibilă. Alte covariabile notabile asociate cu șansele crescute de a fi într-un grup mare de transmitere au inclus reședința urbană, încarcerarea anterioară și antecedentele de tratament anterior pentru TBC. Am descoperit că perechile cu momente mai apropiate de diagnostic și care trăiesc în aceeași localitate au avut cea mai mare similitudine genomică și că, pentru perechile din localități diferite, proximitatea spațială mai apropiată a fost asociată cu o asemănare genomică mai mare.

Analizele anterioare ale datelor de supraveghere au evidențiat o eterogenitate spațială uimitoare a TB-MDR în Moldova, cu incidența TB-MDR diferită de peste un ordin de mărime pentru diferite localități²⁵, dar mecanismele care conduc această variație nu au fost descrise. Analiza noastră dezvăluie că această eterogenitate este rezultatul suprapunerii multiple a epidemiilor de TB-MDR transmise, dintre care unele se datorează clusterelor care s-au extins în întreaga țară, în timp ce altele sunt până acum limitate la anumite regiuni. Cel mai remarcabil, cele mai mari două grupuri de transmisie ale liniei Beijing se găsesc aproape exclusiv în Transnistria, unde, în unele localități, ratele de prevalență a MDR-TB este foarte mare.

Concluzii.

Sunt necesare implicații clinice și de sănătate publică urgente ale acestor constatări. În timp ce criza MDR-TB transmisă a fost deja evidentă, aceste date arată că există mai multe clase de tuberculoză foarte rezistente la medicamente care co-circulează, care diferă în ceea ce privește profilurile de rezistență la medicamente, distribuția geografică și traiectoria epidemiei.

Aceste rezultate sugerează urgența stopării transmiterii TB-MDR care este prezentă în toată Moldova, dar păstrează focare geografice notabile în Chișinău și în Transnistria. În timp ce rolul supravegherii genomice pentru informarea Programelor Naționale și implementarea intervențiilor în controlul tuberculozei în regiunile cu povară înaltă a acestei infecții rămâne incomplet explorat. Acest studiu oferă un exemplu important al modului în care astfel de informații pot fi utilizate pentru a înțelege epidemiologia complexă a MDR-TB.

Bibliografie.

1. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. Vesga JF, Alexandru S, Vilc V, Crudu V, Bivol S, Celian C, Arinaminpathy N. *Lancet Glob Health*. 2019 May; 7(5):e585-e595. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30037-3. PubMed PMID: 30904521
3. Jenkins HE, Crudu V, Soltan V, Ciobanu A, Domete L, Cohen T. *High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova*. *Eur Respir J*. 2014 April; 43(4):1132–1141. doi:10.1183/09031936.00203613.
4. Günther G, Alexandru S, , Crudu V, Lange C. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Aug 1;198(3):379-386. doi: 10.1164/rccm.201710-2141OC. PubMed PMID: 29509468.
5. Matthias Merker, Valeriu Crudu, Ulrich Nübel, Philip Supp, Stefan Niemann, Thierry Wirth. *Transcontinental spread and evolution of Mycobacterium tuberculosis W148 European/Russian clade towards extensively drug resistant tuberculosis*. *Nature Genetics*, 2021,11
6. The New Profile of Drug-Resistant Tuberculosis in Russia: A Global and Local Perspective: Summary of a Joint Workshop. Washington (DC)2011.
7. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. *Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis*. *Lancet Respir Med* 2015;3:963-72.
8. Crudu V, Merker M, Lange C, et al. *Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1520-3.
9. Grenfell BT, Pybus OG, Gog JR, et al. *Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens*. *Science* 2004;303:327-32.
10. Lemey P, Rambaut A, Welch JJ, Suchard MA. *Phylogeography takes a relaxed random walk in continuous space and time*. *Mol Biol Evol* 2010;27:1877-85.
11. Pybus OG, Suchard MA, Lemey P, et al. *Unifying the spatial epidemiology and molecular evolution of emerging epidemics*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:15066-71.
12. Casali N, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, et al. *Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population*. *Nat Genet* 2014;46:279-86.
13. Wollenberg K, Harris M, Gabrielian A, Crudu V, et al. *A retrospective genomic analysis of drug-resistant strains of M. tuberculosis in a high-burden setting, with an emphasis on comparative diagnostics and reactivation and reinfection status*. *BMC Infect Dis* 2020;20:17.
14. Merker M, Barbier M, Cox H, et al. *Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia*. *Elife* 2018;7.
15. Tyler S, Brown VE, Sofia Alexandru, Ecaterina Noroc, Nelly Ciobanu, Valeriu Crudu, Ted Cohen, Mathe-ma B. *Evolution and emergence of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Chisinau, Moldova*. medRxiv 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.21251152>
16. Jenkins HE, Crudu V., Cohen T., et al. *Assessing spatial heterogeneity of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country*. *Eur Respir J* 2013;42:1291-301.
17. Nelly Ciobanu, Alexandru Codreanu, Nadejda Țurcan și Valeriu Crudu. *Nivelul de rezistență fenotipică și paternul de mutații genice a M.tuberculosis*. *Buletinul AŞM*, 1(69)/2021, p.38

CZU: 616.233-007.272-036.12:6161.131 .008
https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.34

VALSARTAN vs. PRESTARIUM ÎN CONTROLUL HIPERTENSIUNII PULMONARE ȘI FUNCȚIEI ENDOTELIALE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

Serghei PISARENCO, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,

Iurie SIMIONICĂ, dr. în șt. med., conf. cercet.,

Aliona DAVID, dr. în șt. med.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Obiectiv: Studiarea eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Valsartan (V) și inhibitorului enzimei de conversie a angiotenzinei II (ACE) Perindopril (P) asupra presiunii sistolice (PSAP) și medii (PMAP) în artera pulmonară și funcției endoteliale vasculare (FE) la pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

Materiale și metode: Au fost examinați 31 pacienți (28 bărbați și 3 femei) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta medie 52,5±4,14 ani - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu V (doză medie 54,5±15,4 mg) și 31 pacienți, tratați cu P (doză medie 2,9±1,5 mg), utilizând spirometrie, ECG standard, Duplex Color (estimarea FE) și EcoCG cu Doppler.

Resultate: Analiza comparativă eficacității utilizării V și P n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv. După tratamentul efectuat cu V și P s-a constatat ameliorarea semnificativă a FE, paralel cu reducerea considerabilă a PSAP și PMAP.

Concluzii: V și P sunt bine tolerați și înalt efectivi în controlul HP și FE și funcției endoteliale la pacienții cu BPOC ($p=0,002-0,032$).

Cuvinte cheie: bronhopneumopatia obstructivă cronică, blocator receptorilor ATII Valsartan, inhibitorul ACE Perindopril, hipertensiune pulmonară, funcția endotelială.

Summary. Efficacy of Valsartan vs. Perindopril in pulmonary hypertension and endothelial function control in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Background: The purpose of this study was evaluation of efficacy of angiotensin-II receptor blocker Valsartan (V) and angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) Perindopril (P) in pulmonary hypertension (PH) and endothelial function (EF) control in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods: There were investigated 31 patients (mean age 52,5±4,14 years), with moderate to severe forms of COPD - initial and after 5 weeks of treatment with V (mean dose 54,5±15,4 mg once-daily) and 31 patients - cu P (mean dose 2,9±1,5 mg), using standard ECG, EcoCG with Doppler, spirometry and ultrasound Duplex (for EF estimation).

Results: There were not detected any negative changes on bronchial permeability after treatment with V and P. Considerable significant improvement of endothelial function in parallel with considerable decreasing of pulmonary artery systolic and mean pressure in response to V and P administration were noticed.

Conclusions: Thus, V and P are well-tolerated and high effective in PH and EF control in patients with moderate to severe forms of COPD ($p=0,002-0,032$).

Key words: obstructive pulmonary disease, angiotensin-II receptor blocker Valsartan, angiotensin converting enzyme inhibitor Perindopril pulmonary hypertension, endothelial function.

Резюме. Эффективность Валсартана и Периндоприла в контроле легочной гипертензии и эндотелиальной функции у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Цель: Изучение безопасности применения и влияния блокатора рецепторов AT II Валсартана (В) и ингибитора АТ - превращающего фермента (АПФ) Периндоприла (П) на давление в легочной артерии (ДЛА) и функцию эндотелия (ЭФ), у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

Материалы и методы: Обследован 31 пациент - мужчины с ХОБЛ умеренной и тяжёлой степенью тяжести (согласно критериям GOLD), среднего возраста 52,5±4,14 лет, исходно и после 5 недель лечения В (средняя суточная доза 54,5±15,4 мг/сут) и П (средняя суточная доза 2,9±1,5 мг/сут), с использованием спирометрии, бодиплетизмографии, дуплексного исследования магистральных сосудов и ЭхоКГ с Допплер.

Результаты: Анализ полученных результатов не выявил ухудшения течения ХОБЛ и бронхо-обструктивного синдрома после лечения В и П. Отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости, показателей ЭФ наряду с существенной динамикой уровня систолического и среднего ДЛА после лечения В и П ($p=0,002-0,032$).

Выводы: В и II и наряду с существенным улучшением ЭФ, достоверно уменьшает уровень систолического и среднего ДЛА у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, блокатор рецепторов AT II Вальсартан, ингибитор АПФ Периндоприл, легочная гипертензия, эндотелиальная функция.

Introducere.

Blocatorul receptorilor a angiotenzinei (AT) II Valsartan se deosebeşte de Losartan și alți blocatori receptorilor a AT II prin faptul, că după structura chimică el este o substanță non-heterociclică. Valsartan este mai selectiv, decât Losartan, în timp, ce la Losartan specificitatea pentru AT1- receptori este în 3000 de ori mai înaltă față de AT II-receptori, la Valsartan indice dat este de 10 ori mai mare. Valsartan acționează ca antagonist non-concurent a AT II în privința receptorilor AT1. Spre deosebire de Losartan, surplusul AT II nu poate elimina Valsartan din conexiunile cu receptorii AT1. Valsartan de sine stătător posedă de activitatea farmacologică și, spre deosebire de Losartan, nu are metabolite active [1,2].

În comparație cu alți *inhibitorii ACE, Perindopril* manifestă o lipofilitate sporită și exercită o acțiune locală inhibitorie asupra sistemului RAAS în țesuturi, în special, a cordului, creierului, rinichilor, suprarenalelor, și a vaselor sanguine - deasemenea posedând o funcție mai înalt selectivă față de sectoarele de conexiune a bradichininei. Perindopril contribuie la creșterea considerabilă a accesibilității bradichininei și, în așa mod, la o corelație extrem de înaltă a concentrației bradichinin-angiotenzină [3]. Perindopril îmbunătățește funcția endotelială vasculară pe calea reducerii concentrației angiotenzinei II și creșterea concentrației bradichininei și oxidului nitric. Eliberarea *bradichininei* nu numai induce relaxarea endotelio-dependentă, dar și eliberarea activatorului tisular a plazminogenului, îmbunătățind funcția endotelială a arteriilor mari. La pacienții cu hipertensiune arterială bradichinina funcționează similar asupra endotelului vascular indiferent de acțiunea oxidului nitric [5]. Acest proces permite a explica proprietățile antiaterosclerotice a perindoprilului, aducând un aport considerabil în reducerea frecvenței complicațiilor cardiace și cerebrovasculare. Perindopril posedă un șir de calități, care îl diferă de alte preparate din clasa IEC a AT II. Perindopril este cel mai lipofil din inhibitorii ACE, ușor pătrunde în țesuturi și posedă o analogie puternică față de enzima de conversie, ce determină o acțiune de lungă durată a ultimului, asigurându-i un control de 24 și mai multe ore a TA. Pe lângă un control eficient al tensiunii arteriale și cei pulmonare pentru pacienții hipertensivi cu BPOC nou depistați, perindopril asigură și protecția pe termen lung a **organelor-ținta**: 1. Corectează remodelarea arteriolelor mici și medii cerebrale, reduce riscul de

accident vascular cerebral; 2. Micșorează microalbuminurie la pacienții hipertensivi cu afectarea renală; 3. Corectează remodelarea cardiacă, reduce colagenul venicular și pulmonar, considerabil crește rezerva coronariană; 4. Micșorează rigiditatea pereților arteriilor, ce se apreciază după indicile vitezei răspândirii a undei pulsatile în aortă, în paralel s-a observat, că efectul dat nu depindea de influența preparatului asupra TA în artera brahială [5,6,7].

Prezintă un interes științific anumit studierea aspectelor clinice, funcționale și instrumentale a Valsartanului și Perindoprilului asupra hemodinamicii centrale și cei pulmonare și funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC. Aceste circumstanțe au determinat scopul și obiectivele acestui studiu.

Scopul lucrării – Studiarea comparativă siguranței și eficacității utilizării blocatorului receptorilor AT II Valsartan și inhibitorului enzimei de conversie a AT II Perindopril asupra presiunii sistolice (PSAP), medii (PMAP) și funcției endoteliale (FE) vasculare la pacienții cu BPOC.

Materiale și metode.

Au fost examinați 31 pacienți (28 bărbați și 3 femei) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-68 ani (medie 52,5±4,14 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2±7,5 ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu blocator receptorilor AT II Valsartan (Nortivan, „Gedeon Richter”, Ungaria) cu doză 40-80 mg/zi într-o priză(doza medie 54,5±15,4 mg). Paralel au fost examinați 31 pacienți (26 bărbați și 5 femei) cu BPOC de gravitate moderată și severă (conform standardului GOLD), vârsta 45-62 ani (medie 50,5±4,34 ani) și durata maladiei de bază 6-22 ani (medie 15,2±7,5 ani) - inițial și după 5 săptămâni de tratament cu IEC Perindopril (Prestarium, „Servier”, Franța) cu doză 2,5-5 mg/zi într-o singură priză (doza medie 2,9±1,5 mg).

Grupul de control a inclus 30 pacienți, care după realizarea unui studiu controlat prin evaluarea integrală a BPOC, au fost externați din staționar și în regim de asistență ambulatorie au primit farmacoterapie standard, în conformitate cu recomandările GOLD. După cinci săptămâni aceștia au fost supuși unui examen clinic și instrumental de control.

S-a efectuat: spirometrie (expirograma maxima și forțată cu înregistrarea curbelor flux-volum și volum-timp); ECG standard, EcoCG cu Doppler, bodi-

pletismografia - inițial și după tratament cu Valsartan și Perindopril.

PSAP a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstn [3]: $PAPs = TRI + FCC - 107,5$, unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, bat/min.

PMAP a fost estimată după timpul accelerării a fluxului pulmonar (TAFP) în tractul de ejecție a ventriculului drept (Kitabatake A., 1983) [8]: $Log\ 10(PMAP) = -2,8(AT/RVET) + 2,4$, unde AT - timpul de accelerare a fluxului pulmonar (TAFP, msec), RVET - perioada de ejecție a VD (msec).

Cercetarea neinvazivă a FE s - a efectuat cu utilizarea probei cu hiperemie activă, cu aplicarea Duplex ultrasonor de rezoluție înaltă la aparatul „Logiq S8” („General Electric”, SUA) cu transductor linear 8,0-10,0 MHz după metodă, propusă de D. Celermajer [4].

Funcția respirației pulmonare și rezistența bronșială au fost estimate la aparatul „Master Screen” (Erich Jaeger, GmbH, Germania), inclusiv efectuarea bodiplotismografiei generale.

Rezultatele și discuții

Eficacitatea valsartanului în tratamentul HP și corecției FE la pacienții cu BPOC.

Analiza siguranței și eficacității utilizării valsartanului la pacienții cu BPOC și n-a relevat agravarea evoluției BPOC și sindromului bronhoobstructiv pe parcursul a 5 săptămâni de tratament.

EcoCG cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte a cordului (diametrul telediasto-

lic(VTD) a VD - $31,91 \pm 3,72$ mm cu variațiile între 25,0 și 37,5 mm), valori normale a grosimei peretelui anterior a VD - $5,13 \pm 1,0$ mm, cu variațiile între 3,0 - 7,0 mm) și hipertrofia ușoară a peretelui posterior VS - $1,25 \pm 0,09$ mm la persoanele cu HTA asociată în anamneză). Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratament cu Valsartan n-a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, a fost observate unele tendințe pozitive (Tabelul 1). Fenomenul acesta se explică cu termenul scurt de tratament efectuat, pentru obținerea modificărilor ce țin de remodelarea miocardului biventricular, regresul hipertrofiei ventriculare cu micșorarea volumelor VS și VD, este necesitatea cel mai puțin de 7 - 12 luni de tratament îndelungat. Prezintă interes practic dinamica semnificativă a PSAP, PMAP și a TAFP după tratamentul cu Valsartan: *PASP* s-a micșorat de la $31,6-60,0$ mmHg (medie $42,31 \pm 6,35$ mmHg) inițial până la $29,0-50,0$ mmHg (medie $48,50 \pm 4,49$ mmHg ($p < 0,0001$)) după tratament, *PMAP* - de la $27,11 \pm 5,12$ mmHg până la $21,35 \pm 4,07$, $p < 0,05$ paralel cu creșterea semnificativă a timpului de accelerare a fluxului pulmonar - $102,09 \pm 13,44$ msec vs. $115,24 \pm 13,17$ msec ($p < 0,0001$), ce este foarte favorabil pentru pronosticul și supraviețuirea pacienților cu formele grave de BPOC.

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului cu Valsartan a relevat o dinamică semnificativ pozitivă a *FE vasculare*. Astfel indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la $7,6 \pm 11,92\%$ iniți-

Tabelul 1.

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și cei pulmonare după tratamentul cu Valsartan

Indicii	Inițial	După tratament	p
DTD a VD (mm)	$31,9 \pm 3,72$	$30,9 \pm 3,52$	0,729
Peretele anterior a VD (mm)	$5,1 \pm 1,0$	$5,1 \pm 0,86$	0,57
DTD a VS (mm)	$49,6 \pm 4,10$	$48,5 \pm 4,49$	0,073
Presiunea sistolică în AP (mmHg)	$42,3 \pm 6,35$	$36,0 \pm 5,54$	0,002
Presiunea medie în AP (mmHg)	$27,1 \pm 5,12$	$20,6 \pm 5,58$	0,035
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar (msec)	$102,2 \pm 13,44$	$115,2 \pm 13,17$	0,0001
Diametrul AP (mm)	$20,75 \pm 1,53$	$20,6 \pm 1,52$	0,335
Fracția de ejecție a VS (%)	$59,29 \pm 7,73$	$61,9 \pm 4,91$	0,114
Raport VD / VS	$0,55 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,09$	0,214

Tabelul 2.

Dinamica funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC după tratamentul cu Valsartan

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	$4,1 \pm 0,54$	$4,0 \pm 0,72$	0,77
Funcția endotelială vascular, %	$7,6 \pm 11,92$	$15,4 \pm 6,32$	0,002
Grosimea complexului intimă-medie, mm	$0,4 \pm 0,056$	$0,4 \pm 0,048$	0,224
F (volumul sanguin), ml/min	$660,3 \pm 322,76$	$788,5 \pm 344,75$	0,003

al (cu variațiile - 13,6 - 29,4%) până la 15,4±6,32% (5,7 - 34,5% respectiv) ((p<0,005) după 5 săptămâni de tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 660,3±322,76 ml vs 788,5±344,75 ml (p<0,005; Tabelul 2).

Eficacitatea perindoprilului în tratamentul HP și corecției funcției endoteliale la pacienții cu BPOC.

Ecocardiografia cu Doppler a relevat dilatarea moderată a părților drepte ale cordului (volumul telediastolic al VD - 30,0±3,22 mm cu variațiile între 26,0 și 36 mm) cu valori normale ale grosimei peretelui anterior al VD (4,8±1,34 mm, cu variațiile între 3,3 și 5,4 mm). Hipertrofia ușoară a peretelui posterior ai VS (1,3±0,24 mm) s-a relevat la pacienții cu HTA asociată cu BPOC. Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale după tratamentul cu *perindopril* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive (Tab. 3).

După tratamentul cu perindopril la pacienții cu BPOC s-a constatat dinamica considerabilă a PSAP (-11,2 mmHg), PMAP (-4,6 mmHg) și a TAFP (+17,1 msec), (Tab. 4). Presiunea sistolică în AP s-a micșorat de la 44,8±5,82 mmHg inițial până la 33,7±4,54 mmHg (p<0,05) după tratament; PMAP s-a redus - de la 27,4±2,24 mmHg până la 22,0±1,78 (p<0,05), în paralel cu creșterea semnificativă a TAFP - 108,8±11,44 msec până la 125,9±10,70 msec (p<0,05).

Analiza rezultatelor obținute în urma tratamentului: a fost constatată (în baza examenului **Duplex** ultrasonor) o dinamică pozitivă a FE vasculare. Astfel indicii cumulativi ai FE, conform probei de hiperemie reactivă, au crescut considerabil (dublu) de la **3,66±10,84** inițial până la **9,16±5,34%** (p<0,005) după tratament și în paralel cu creșterea semnificativă a volumului sanguin pe secundă: 688,65±320,22 ml vs 784,60±236,15 ml (p<0,005; Tab. 4).

Analiza comparativă a parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare după tratamentul standard efectuat în *grupul de control* nu a relevat dinamică semnificativă a indicilor studiați, dar au fost observate unele tendințe pozitive neînsemnate. De menționat este faptul, că la momentul examenului repetat la toți pacienții aflați în supraveghere curativă de ambulatoriu s-a atins stabilizarea BPOC.

Așa complicație destul de răspândită în urma tratamentului cu inhibitorii enzimei de conversie a AT II precum este tusea uscată, care este cauzată de eliberarea abundentă a bradichininei plasmatice, nu s-a relevat nici la un pacient, supus tratamentului cu Perindopril.

Concluzii.

1. La pacienții cu BPOC evoluție moderat - severă utilizarea blocatorului receptorilor AT II Valsartan și inhibitorul ACE Perindopril nu provoacă agravarea permeabilității bronșiale și tusea uscată .

Tabelul 3.

Dinamica parametrilor hemodinamicii centrale și a celei pulmonare după tratamentul cu perindopril

Indicatori	Inițial	După tratament	p
DTD a VD, mm	30,4±5,96	28,9±5,76	0,065
Peretele anterior al VD, mm	4,9±1,88	4,7±1,80	0,692
DTD al VS, mm	50,7±5,75	44,8±5,94	0,050
PSAP, mmHg	44,8±5,82	33,7±4,54	0,032
PMAP, mmHg	27,4±2,24	22,0±1,78	0,047
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, msec	108,8±11,44	125,9±10,70	0,036
Diametrul AP, mm	22,4±1,20	21,6±1,44	0,460
Fracția de ejeție a VS, %	59,1±6,96	61,0±4,72	0,355
Raport VD/VS	0,5±0,08	0,5±0,06	0,346

Tabelul 4.

Dinamica funcției endoteliale după tratamentul cu P (ID genotip)

Indicatori	Inițial	După tratament	p
Diametrul inițial al arterei brahiale, mm	4,24±0,82	4,22±0,72	0,770
Funcția endoteliului vascular, %	3,66±10,84	9,16±5,34	0,032
Grosimea complexului intimă-medie, mm	0,55±0,045	0,54±0,036	0,164
F (volumul sanguin), ml/min	688,65±320,22	784,60±236,15	0,044

2. Tratatamentul de scurtă durată cu Valsartan și Perindopril considerabil reduce presiunea sistolică și medie în artera pulmonară paralel cu dinamică semnificativă a funcției endoteliale vasculare la pacienții cu BPOC ($p = 0,002 - 0,032$).

Articolul a fost elaborat în cadrul proiectului cu cifrul 20.80009.8007.31 Program de Stat 2020-2023”.

Bibliografie.

1. Hida, W., Tun, Y., Kikuchi, Y. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management.* Respiration 2002;7:3-13.

2. Galie, N., Torbicki, A., Barst, R. et al. *Guidelines of diagnoses and treatment of pulmonary arterial hypertension.* European Heart Journal 2004;25:2243-2278.

3. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin*

binding sites of human somatic ACE. Eur J Pharmacol. 2007; 577:1-6.

4. Celermajer, DS., Sorensen, KE., Gooch, VM. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.* Lancet 1992; 340:1111-1115.

5. Ceconi C, Fox K, Remme W, et al. *ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT.* Cardiovasc Res. 2007; 73:237-246.

6. Ferrari R, Guardigli G, Ceconi C. *Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium.* Cardiovasc Drug Ther. 2010; 24:331-339.

7. Ferrari R. *Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril.* Expert Rev Cardiovasc Ther. 2005; 3:15-29.

8. Kitabatake, A., Inoue, M., Asao M. et. al. *Non-invasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique.* Circulation 1983; 68:302-309.

C.Z.U.: 611 – 018.1 – 07: 616.25 - 07

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.35>

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА

Ирада АХУНДОВА, канд. мед. наук,
Гюльзар АЛИЕВА, канд. мед. наук,
Кенюль КЕРИМОВА, канд. мед. наук,
Айнур ГАМБАРОВА

НИИ Легочных заболеваний, г. Баку, Азербайджан

e-mail: konul_macnun@mail.ru

Резюме.

В диагностике и дифференциальной диагностике этиологии синдрома плеврального выпота цитологическое исследование эвакуированной плевральной жидкости имеет в большинстве случаев решающее значение. В настоящем исследовании была проведена оценка эффективности использования цитологического метода диагностики рутинным способом. Был изучен материал 320 больных с выпотом в плевральной полости. Плевриты при злокачественных опухолях были отмечены у 8,1 % больных, туберкулезный плеврит был подтвержден в 26,9% случаях. Плевриты неопухоловой природы (реактивные, туберкулезные и т.д.) были отмечены в 32,8% случаях. Редкие формы плеврального выпота, такие как холестериновый или вызванный перфорацией эхинококковой кисты в плевру составили в целом 3% от всех выявленных видов. Наиболее сложным для диагностики являются первичные опухоли плевры и их дифференциация.

Ключевые слова: цитология, плевральная жидкость, опухоли, туберкулёз.

Summary. Diagnostic significance of cytological examination in the differential diagnostics of pleural effusion.

The cytological examination of the evacuated pleural fluid is very important in the diagnosis and differential diagnosis of the etiology of pleural effusion syndrome. Assessment of the effectiveness of using the cytological diagnostic method in a routine way was conducted within the frames of the given study. Materials of 320 patients with pleural effusion have been studied. In cases of malignant tumors pleuritis were seen in 8.1% of patients, the diagnosis of tuberculous pleurisy was confirmed in 26.9% of cases. Pleurisy of non-tumor nature (reactive, tuberculous, etc.) has been noticed in 32.8% of cases. Rare forms of pleural effusion, such as cholesterol or caused by perforation of an echinococcal cyst into the pleura, consist 3% of all identified types. The most difficult for diagnosing are initial pleura tumors and their differentiation.

Key words: cytology, pleural fluid, tumors, tuberculosis.

Rezumat: Semnificația diagnostică a examenului citologic în diagnosticul diferențial al revărsatului pleural.

Examenul citologic al lichidului pleural evacuat este foarte important în diagnosticul și diagnosticul diferențial al etiologiei sindromului de revărsat pleural. Evaluarea eficacității utilizării metodei de diagnostic citologic într-un mod de rutină a fost efectuată în cadrul studiului dat. Au fost studiate materiale a 320 de pacienți cu revărsat pleural. În cazurile de tumori maligne a pleurei au fost observate la 8,1% dintre pacienți, diagnosticul de pleurezie tuberculoasă a fost confirmat în 26,9% din cazuri. Pleurezia de natură non-tumorală (reactivă, tuberculoasă etc.) a fost observată în 32,8% din cazuri. Formele rare de revărsat pleural, cum ar fi colesterolul sau cauzate de perforare a unui chist echinococic în pleură, constau în 3% din toate tipurile identificate. Cele mai dificile de diagnosticat sunt tumorile pleurei primare și diferențierea lor.

Cuvinte cheie: citologie, lichid pleural, tumori, tuberculoză.

Плевральный выпот (ПВ) – весьма распространенный синдром. Он может возникнуть как осложнение различных заболеваний легких, а также злокачественных новообразований, коллагенозов, болезней сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, почек [1, 2]. Известно более 50 этиологических факторов, ведущих к появлению жидкости в плевральных полостях [3]. Тем не менее, у значительной части пациентов (около 20%) причина плеврального выпота остается неизвестной [4].

Основным методом диагностики экссудативного плеврита является рентгенологический метод в сочетании с компьютерными и ультразвуковыми исследованиями. В алгоритме обследования больных плевральная пункция также имеет решающее значение при определении характера патологического процесса и входит в обязательный диагностический минимум.

Особое значение в определении природы экссудата имеет изучение клеточного состава эваку-

ированной плевральной жидкости (ПЖ) [1, 2, 5]. Цитологическое исследование ПЖ направлено в первую очередь на выявление злокачественных клеток. Если таковые не обнаружены, следует произвести подсчет и морфологическую оценку клеток ПЖ.

Учитывая разноречивые данные о возможностях цитологического исследования экссудатов при плевритах, была поставлена цель оценить эффективность цитологического метода диагностики рутинным способом с использованием методов окрашивания по Гимзе и Паппенгейму.

Цель исследования.

Обобщить цитологические закономерности у больных с синдромом плеврального выпота при плевритах опухолевой и неопухолевой природы.

Материалы и методы.

Были изучены данные цитологического материала 320 больных с плевритом за период январь – апрель 2022 года. Плевральная жидкость на исследование поступала из амбулаторного и стационарных отделений НИИ Легочных заболеваний (62%), а также из противотуберкулезных диспансеров и из различных лечебно-диагностических учреждений города Баку и регионов страны.

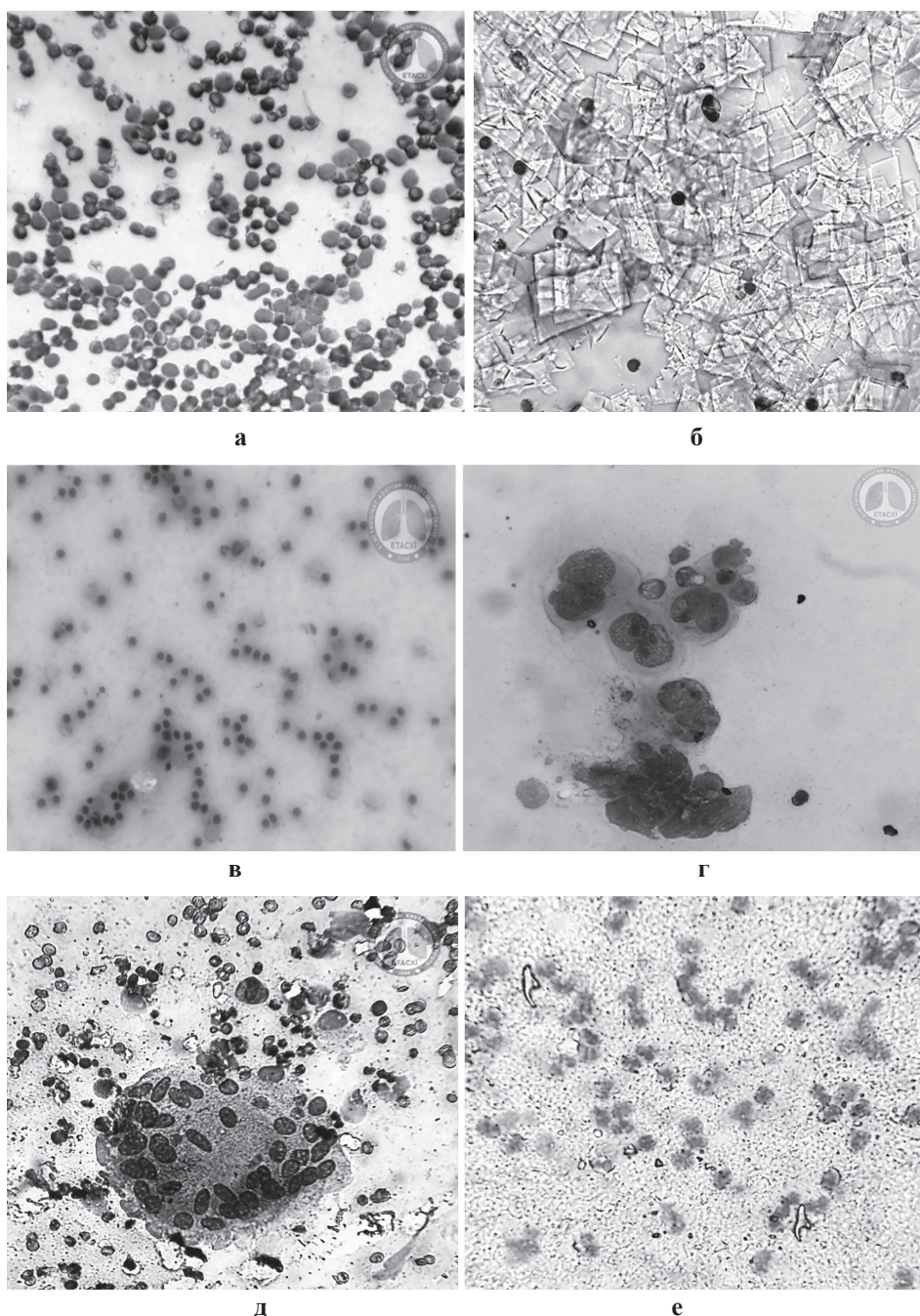


Рисунок 1. Цитологические мазки, окрашенные по Гимзе и Паппенгейму, увеличение $\times 400$: а) эозинофильный плеврит; б) холестериновый плеврит; в) лимфоцитарный плеврит; г) пролиферирующие злокачественные клетки; д) клетка Лангханса; е) эхинококковые крючки в плевральной жидкости

Исследование начиналось с оценки макроскопического вида, цвета и консистенции доставленной жидкости. Затем ПЖ центрифугировалась по стандартным методикам и окрашивалась по методике Гимзы и Паппенгейма. Далее материал изучался на световом микроскопе Olympus. С помощью цитоцентрифуги монослойные препараты готовились только у тех больных, у кого при исследовании обычного центрифугата возникали диагностические трудности.

Полученные данные сопоставлялись с последующим клиническим течением заболевания с учетом данных других лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты исследования.

Цитологическое исследование проводилось с учетом полной детальной информации о клиническом состоянии больного: предварительный диагноз, из какой полости и в каком объеме получен выпот, и если эвакуация жидкости проводилась неоднократно, то интервалы между пункциями. Характер патологического процесса оценивался после изучения всех имеющихся препаратов, принимая во внимание все морфологические признаки клеточных элементов, иногда с учетом динамики изменений.

В результате верификации цитологического заключения больные были определены в следующие группы: плеврит, сопровождающий паранеопластический процесс (n=26), туберкулезное воспаление (n=86), пневмонии (n=40), реактивный процесс (n=105), гнойно-воспалительный процесс (n=12), эозинофильное воспаление (n=15), эмпиему легких (n=36). В разных группах характер и клеточный состав экссудата различался, на основании чего и подтверждалось этиологическое начало синдрома плеврального выпота и был определен принцип постоянства клеточного состава экссудатов при различных заболеваниях. К примеру, преобладание лимфоцитов - положен в основу цитологической диагностики туберкулезных плевритов. При общей оценке чаще встречался серозный, геморрагический и гнойный плеврит, реже хилезный и холестеринный. По характеру клеточного состава чаще определялись лимфоциты, реже эозинофильные лейкоциты.

Диссеминация злокачественных опухолей по серозным оболочкам является частой причиной накопления жидкости в плевральной полости у онкологических больных. Полученные данные

цитологического исследования о больных с наличием опухолевых элементов в плевральной жидкости, сопоставлялись с данными о последующем клиническом течении заболевания с учетом данных, гистологического изучения операционного материала первичной опухоли.

Заключение.

Клетки злокачественных опухолей в плевральных жидкостях были выявлены в 8,1% случаях, туберкулезный плеврит был подтвержден в 26,9% случаях. Плевриты неопухоловой природы (реактивные, туберкулезные и т.д.) были отмечены в 32,8% случаях. Редкие формы плеврального выпота, такие как холестеринный или вызванный перфорацией эхинококковой кисты в плевру составили в целом 3% от всех встречающихся видов.

Исследование показало, что плевральная жидкость, в котором преобладают (более 50%) зрелые лимфоциты, чаще свидетельствует о туберкулезном процессе. Как правило, при этом мезотелиальные клетки единичные. В сравнении с этим, при лимфоме значительно больше число составляет пролиферирующих мезотелиальных клеток, а выявляемые лимфоциты атипичны.

При цитологическом исследовании наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика неопластических процессов. Для некоторых из них (например, мезотелиомы) требуется использование дополнительных методов обработки и окрашивания жидкости: применения цитоцентрифуги, цитохимических и иммуноцитохимических исследований.

Литература

1. Hooper C, Lee YC, Maskell N. BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010
2. Jing X, Li QK, Bedrossian U, Michael CW. Morphologic and immunocytochemical performance of effusion cell blocks prepared using 3 different methods. Am J Clin Pathol. 2013;139:177-82.
3. Ferreiro L, Toubes ME, et al. Advances in pleural effusion diagnostics Expert Review of Respiratory Medicine Volume 14, 2020, Pages 51-66
4. Парффи Х., Чайлверс Э. Р. Заболевания плевры: диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 28-34.
5. Nathan NA, Narayan E, Smith MM, Horn MJ. Cytology improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. Am J Clin Pathol. 2000; 114:599-606.

УДК 616:9-06:616.24-002.5

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.36>

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО КОМОРБИДНЫМ СОЦИАЛЬНО – ЗНАЧИМЫМ ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ В РЕГИОНЕ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Наталья ПОЛЬШИКОВА,

Владислав КОЛОМИЕЦ, доктор мед. наук, профессор

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Курск, Россия

e-mail: vlacom@mail.ru

Резюме.

В статье представлен обзор современных тенденций изменения в эпидемиологии социально-значимых инфекционных заболеваний (СЗИЗ) под влиянием пандемии COVID-19, особенно коморбидных, с учетом данных эпидемиологического мониторинга их распространения в регионе. Приводится подробное описание динамики выявления СЗИЗ в период 2017–2021 гг. Предлагаются варианты интенсификации противоэпидемических мероприятий, в том числе реорганизации оказания специализированной медицинской помощи при СЗИЗ.

Цель исследования. Установить особенности развития и формирования эпидемической ситуации по СЗИЗ и их развития в экстремальных условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Анализированы данные о распространении СЗИЗ в до- и период развития пандемии COVID-19 в регионе, а также собственных исследований особенностей развития коморбидных СЗИЗ у 1762 впервые выявленных и больных с рецидивом туберкулеза (ТБ). Использованы при верификации диагноза результаты стандартных методов диагностики, включая молекулярно-генетические для определения устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам.

Результаты исследования. Эпидемическая ситуация в регионе по СЗИЗ, прежде всего ТБ, в экстремальных условиях развития пандемии COVID-19 хотя и оставалась напряженной, но продолжалось уменьшение их распространенности. В статье представлен анализ особенностей течения СЗИЗ и описан клинический случай течения и лечения коморбидного генерализованного ВИЧ-ассоциированного ТБ.

Выводы. При пандемии COVID-19, как варианте экстремальных условий, в регионе не выявлено тенденций к ухудшению эпидемической ситуации по приоритетной из СЗИЗ - ТБ. Отмечается рост контингентов инфицированных ВИЧ-инфекцией и изменения структуры заболеваемости. С учетом продолжающейся реорганизации системы здравоохранения и особенностей функционирования ее служб, оказывающих специализированную помощь населению (противотуберкулезная, инфекционная, служба СПИД), в условиях возможных прогнозируемых других эпидемий/пандемий необходима реорганизация и этих служб.

Ключевые слова: коморбидные социально-значимые инфекционные заболевания, пандемия COVID-19, туберкулез, ВИЧ-инфекция.

Summary. Features of the development and formation of the epidemic situation by comorbid socially significant infectious diseases in the region under extreme conditions of the COVID-19 pandemic

The article presents an overview of current trends in the epidemiology of socially significant infectious diseases (SSID) under the influence of the COVID-19 pandemic, especially comorbid ones, taking into account the data of epidemiological monitoring of their spread in the region. A detailed description of the dynamics of the detection of SSID in the period 2017-2021 is given. The options of intensification of anti-epidemic measures, including re-organization of specialized medical care in SSID, are proposed.

The purpose of the study. To establish the features of the development and formation of the epidemic situation in the SSID and their development in the extreme conditions of the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. The data on the spread of SSID in the pre- and period of the development of the COVID-19 pandemic in the region, as well as our own studies of the features of the development of comorbid SSID in 1762 newly diagnosed and patients with recurrent tuberculosis (TB) were analyzed. The results of standard diagnostic methods, including molecular genetic ones, were used to verify the diagnosis to determine the resistance of pathogens to antibacterial drugs.

The results of the study, the epidemic situation in the region for SSID, primarily TB, in the extreme conditions of the COVID-19 pandemic, although it remained tense, but their prevalence continued to decrease. The article presents an analysis of the features of the course of SSID and describes a clinical case of the course and treatment of comorbid generalized HIV-associated TB.

Conclusions. In the case of the COVID-19 pandemic, as a variant of extreme conditions, there were no trends in the deterioration of the epidemic situation in the region for the priority of the SSID - TB. There is an increase in the number of people infected with HIV infection and changes in the structure of morbidity. Taking into account the ongoing reorganization of the healthcare system and the peculiarities of the functioning of its services providing specialized assistance to the population (tuberculosis, infectious, AIDS service), in the conditions of possible predicted other epidemics/pandemics, it is necessary to reorganize these services as well.

Keywords: comorbid socially significant infectious diseases, COVID-19 pandemic, tuberculosis, HIV infection.

Rezumat. Caracteristici ale dezvoltării și formării situației epidemice prin boli infecțioase comorbide semnificative din punct de vedere social în regiune în condiții extreme ale pandemiei de COVID-19.

Articolul prezintă o privire de ansamblu asupra tendințelor actuale în epidemiologia bolilor infecțioase semnificative social (BISS) sub influența pandemiei COVID-19, în special a celor comorbide, ținând cont de datele de monitorizare epidemiologică a răspândirii acestora în regiune. Se oferă o descriere detaliată a dinamicii detectării BISS în perioada 2017-2021. Sunt propuse opțiunile de intensificare a măsurilor antiepidemice, inclusiv reorganizarea asistenței medicale de specialitate în BISS.

Scopul studiului. Să stabilească trăsăturile dezvoltării și formării situației epidemice în BISS și evoluția acestora în condițiile extreme ale pandemiei de COVID-19.

Materiale și metode. Datele privind răspândirea BISS în pre- și perioada dezvoltării pandemiei de COVID-19 în regiune, precum și studiile proprii asupra caracteristicilor dezvoltării BISS comorbid la 1762 de pacienți nou diagnosticați și cu au fost analizate tuberculoza recurentă (TB). Rezultatele metodelor standard de diagnosticare, inclusiv cele genetice moleculare, au fost folosite pentru a verifica diagnosticul pentru a determina rezistența agenților patogeni la medicamentele antibacteriene.

Rezultatele studiului, situația epidemică din regiune pentru BISS, în primul rând TB, în condițiile extreme ale pandemiei de COVID-19, deși a rămas tensionată, dar prevalența lor a continuat să scadă. Articolul prezintă o analiză a caracteristicilor evoluției BISS și descrie un caz clinic al evoluției și tratamentului tuberculozei comorbide generalizate asociate HIV.

Concluzii. În cazul pandemiei de COVID-19, ca variantă a condițiilor extreme, nu au existat tendințe de agravare a situației epidemice din regiune pentru prioritatea BISS - TB. Există o creștere a numărului de persoane infectate cu infecția HIV și modificări în structura morbidității. Ținând cont de reorganizarea în curs a sistemului de sănătate și de particularitățile funcționării serviciilor sale care acordă asistență specializată populației (serviciu tuberculoză, infecțioși, SIDA), în condițiile eventualelor prognozate alte epidemii/pandemii, este necesar pentru a reorganiza și aceste servicii.

Cuvinte cheie: boli infecțioase comorbide semnificative din punct de vedere social, pandemie COVID-19, tuberculoză, infecție cu HIV.

Введение.

В условиях реализации регламентированный постановлением Правительства РФ № 294 в 2014 году [*¹] государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» достигнута значительное улучшение эпидемической ситуации (ЭпС) по социально-значимым инфекционным заболеваниям (СЗИЗ), особенно коморбидному туберкулезу (ТБ) [1,2]. В соответствии с постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. N 715 к СЗИЗ отнесены ТБ, Вич-инфекция и гепатиты, разработаны критерии контроля и объемы финансирования. Предполагалось неблагоприятное влияние на формирование ЭпС по СЗИЗ пандемии COVID-19, так как прежде всего из-за локдаунов могли сократиться обследования на ТБ и исследования на имеющих хроническое течение других СЗИЗ [3].

Цель исследования.

Установить влияние пандемии COVID19 на формирование эпидемической ситуации по ко-

морбидным социально-значимым инфекционным заболеваниям в регионе.

Материалы и методы.

Рассмотрены данные государственной статистики Минздрава РФ за последние 5 лет, а также научной литературы и собственных исследований в регионе. Особенности развития коморбидных СЗИЗ изучены при наблюдении впервые выявленных и больных с рецидивом ТБ в течение пяти лет до и период развития пандемии.

Результаты исследования.

Для ЭпС среди населения региона по ТБ, как одному из наиболее угрожаемых СЗИЗ, характерно выраженная тенденция к снижению наиболее важных ее показателей – заболеваемости, распространенности и смертности. Так, если заболеваемость до пандемии за 10 лет снизилась с 54,2 до 20,5/100.000 (далее все показатели ЭпС на 100. населения), то за два года развития пандемии - на 40%, смертность – на 27,3% и распространенность – на 38,6%.

В то же время формирование ЭпС по другим СЗИЗ далеко не однозначно. Так, если заболева-

1 Постановление Правительства 15 апреля 2014 г. № 294 об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

емость гепатитами с хроническим течением резко снизилась на 89,5%, с острым течением – на 47,7%, то заболеваемость Вич-инфекцией (количество впервые выявленных инфицированных) колеблется и в период окончания пандемии выросла на 21,7%. При этом наибольшие колебания показателей характерны для заболеваемости детей и сельских жителей.

В настоящее время особую опасность представляют коморбидные болезни, особенно для ВИЧ-инфекции и ТБ (КомТБ), т.е. наличие у одного больного нескольких заболеваний, в той или иной степени влияющих на исход основной патологии [4]. Значимость коморбидности не вызывает сомнений, так как ухудшается прогноз, оказывается негативное влияние на качество жизни и увеличивается вероятность летального исхода [5].

На фоне положительной динамики формирования ЭпС по ТБ продолжается рост контингентов ВИЧ-инфицированных, что может повлечь за собой увеличение случаев КомТБ среди населения. Действительно, количество случаев заболевания коморбидными СЗИЗ в течение тоех лет до пандемии среди всех заболевших снизилось с 12,76? До 2,16, то в период развития снова увеличилось до 3,77%.

Преобладала и продолжала снижаться с 4,45 до 0,27 заболеваемость КомТБ, однако на фоне такой динамики ЭпС установлена и еще одна закономерность – рост числа случаев тяжело протекающих КомСЗИЗ. Если до развития пандемии в структуре заболеваемости преобладали случаи

выявлении больных с диссеминированным (до 97,30%) и инфильтративным (до 57,27%) формами ТБ, то в период пандемии преобладали больные с плевритами (58,37%), туберкулемами (до 58,17%) и фиброзно-кавернозным ТБ (до 89,23%!). Более того, выявлены хотя и единичные, но случаи КомТБ у детей, при этом опять-таки с тяжелым течением. Клинический пример.

Наблюдали ребенка, больного Ш. У матери в анамнезе Lues и гепатит С, инфицирована в течение 3 лет ВИЧ, во время 3-й беременности АРВТ не получала. После родов путем кесарового сечения, ребенок обследован, здоров, продолжил получать АР ВТ крайне нерегулярно. После резкого ухудшения общего состояния и появления признаков интоксикации, госпитализирован с диагнозом: ВИЧ стадия 2В на фоне АРВТ. Выявлены грубо выраженный иммунодефицит, гиперергическая проба с АТР (20 мм), диагностирована внебольничная пневмония. Иммунограмма Тхп 471кл. ПЦР РНК ВИЧ $2,56 \cdot 10^4$. Субпопуляция Т лимф. (СД4) 1,159%-27,7%. СПИД: субпопуляция Т-лимф. (СД4)-0,802-23,32,7%. Копий РНК вируса - 531 в 1 мл плазмы.

Фтизиатром обследован впервые в 2-месячном возрасте, проведено определение ДНК (ПЦР) микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте и промывных водах желудка - МБТ не обнаружено. Высказано предположение о пневмонии после обследовании лучевым методом (рентгенограмма и КТ-томограмма) выявлено на фоне усиленного сгущенного легочного рисунка справа, в проек-

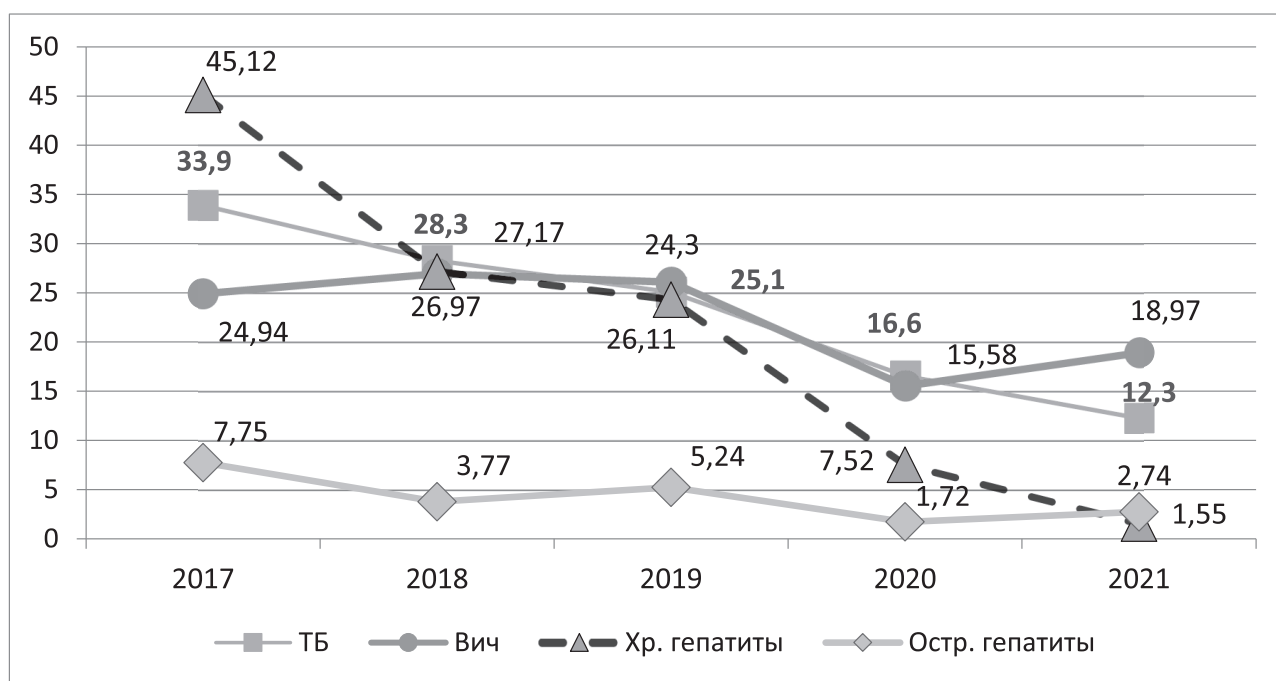


Рисунок 1. Показатели заболеваемости СЗИ в регионе до и в период пандемии.

ции переднего отрезка 4 ребра локальный участок гиповентиляции, корни легких широкие, мало-структурны, вероятно за счет увеличенных медиастинальных лимфоузлов (ЛУ).

Диагноз: ВИЧ-инфекция ст 2В, первичных проявлений. ОРВИ. Острый назофарингит. Острая внебольничная верхнедолевая пневмония левосторонняя. ДН0-1. После диагностирования пневмонии в стадии разрешения (рис.2) ребенок находился некоторое время в условиях дома ребенка, где его состояние постепенно ухудшалось и в возрасте 7 месяцев госпитализирован вначале в инфекционную больницу, а затем переведен в детское отделение ОКПТД.

При повторном поступлении общее состояние тяжелое, при росте 70 см вес 8600 кг, клинически признаки менингоэнцефалита. Обследован с привлечением различных специалистов. Микробиологическое исследование лекарственной чувствительности возбудителя – микобактерий туберкулеза (МБТ) на средах MGIT: Посев материала (ликвор) на МБТ и определение чувствительности к антибактериальным препаратам: высеяна туберкулезная культура рост на среде MGIT- Sm-R, Inh-R, Rif-R, Emb-S, PZA-R, Km-R, Am-R, Cm-R, Ofx, Mfx, Lfx, Eto, Lzd-S (примечание: R/S – устойчивость МБТ к препарату). Посевы рвотные массы и БАЛЖ: туб. культура не высеяна.

Молекулярно-генетическое исследование ПЦР методом GeneXpert MBT/Rif: ДНК МБТ обнаружена уровень очень низкий. Rif устойчивый.

Анализ спинномозговой жидкости: после центрифугирования: бесцветная, прозрачная, р.Панди 1+, общий белок – 0,600г/л, глюкоза – 2,92ммоль/л, количество эритроцитов в 1 мкл – 34450, цитоз в 1 мкл – 35кл, нейтр. – 18кл, лимф. – 13кл, плазм – 2, гистиоц. -2.

При КТ-исследовании получены следующие данные: при аксиллярном сканировании пневматизация легочной ткани снижена, с двух сторон, практически во всех легочных сегментах визуализируются множественные разнокалиберные участки снижения прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла» и участки консолидации легочной ткани с фрагментами суженных, воздушных бронхов в структуре, сливающиеся с расширенными корнями легких за счёт увеличенных и частично обызвествленных бронхопульмональных лимфоузлов, преимущественно справа. В субплевральном отделе S4 правого легкого определяется мягкотканная очаговая тень с ровными, чёткими контурами d до 2,5 мм с плотным до 90HU включением. Корни легких расширены: справа до 15,00 мм, слева до 13,00 мм за

счёт множественных увеличенных бронхопульмональных лимфоузлов. С двух сторон определяются множественные увеличенные аксиллярные лимфоузлы до 13,8-0,8 мм.

Решением Централизованной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) утвержден диагноз: ВИЧ-инфекция стадия 4В. Прогрессирование на фоне АРВТ. Отсутствие вирусологической санации. Грубовыраженный иммунодефицит. Нейроспид. Врожденные внутрижелудочковые кровоизлияния. Гидроцефалия. Гипертензионно-ликворный синдром. Вариант строения виллизиева круга. Пренатальный контакт с В20. Генерализованный туберкулез множественных локализаций - Туберкулез ВГЛУ справа (паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональная группы), фаза уплотнения и обызвествления МБТ (-). Туберкулезный менингоэнцефалит фаза инфильтрации МБТ (+) (устойчивость к 7 препаратам основного и резервного ряда, включая рифампицину и изониазиду), устойчивые в ликворе. Нормохромная анемия 1 ст. Гепатит С. Хронический 2 стадия репликации. При верификации диагноза коморбидного туберкулеза и локализации процесса не исключали наличия, кроме обызвествляющихся лимфатических узлов, и очагов в паренхиме, т.е. очагового туберкулеза легких (диагноз подтвержден при патологоанатомическом исследовании). Назначен 4 индивидуализированный режим антибактериальной терапии, включая Bq (бедаквилин) и Lzd (линезолид), Amx (амоксциллин), Mр (меропенем).

Больной продолжал основной курс лечения, с периодическими обострениями, во время которых наблюдался в условиях отделения интенсивной терапии. Вследствие осложнений менингоэнцефалита наступил летальный исход в 18-месячном возрасте.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. В условиях пандемии не выявлено тенденций к ухудшению эпидемической ситуации по наиболее значимой из социальнозначимых инфекционным заболеваниям - туберкулезу, но отмечается изменения структуры заболеваемости. С учетом особенностей функционирования противотуберкулезной службы в условиях возможных прогнозируемых других эпидемий/пандемий необходима реорганизация службы с изменением/расширением ее функций и материально-технической базы. Наиболее перспективным вариантом реорганизации противотуберкулезной службы в условиях пандемий является интеграция ее функций с деятельностью других служб по предупреждению СЗИЗ.

Литература:

1. Крушинская Е.А., Панова Л.В., Овсянкина Е.С. К вопросу об эффективности и безопасности применения бедаквелина в схемах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков. // Вестник ЦНИИТ. В.12. №3, 2020. С. 43-49
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 15-24
3. Русакова Л.И., Кучерявая Д.А., Стерликов С.А. Оценка влияния пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулезной помощи в российской Федерации. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики» 2021 г., № 2. С.553-577.
4. Беялов, Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Беялов // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69–71.
5. Дьячкова Е. В., Кузнецова К. С., Никольская М. В., Коморбидные состояния при Вич-инфекции. / Вестник Пензенского государственного университета. 2019. №1 (25), С. 65-67
6. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Бурыхин В.С., Пономарёв С.Б., Русакова Л.И., Дергачёв А.В., Марьина Н.С., Обухова О.В / под ред. Стерликова С.А. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2017–2018 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы /– М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2019. – 59 с.
7. Стерликов С.А., Сон И.М., Саенко С.С., Русакова Л.И., Галкин В.Б. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу /Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики» 2020 г., № 2, С.191-205
8. Gijzen, R., Hoeymans, F. G. Schellevis, D. Ruwaard, W. A. Satariano *Causes and consequences of comorbidity: a review* // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – Julyvol. 54, issue 7. – P. 661-674.

УДК:616.24-002.951.21

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.37>

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОКРУГЛЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ЛЕГКИХ: ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА К ЭХИНОКОККОЗУ

Ольга КИСЕЛЕВИЧ^{1,2}, канд. мед. наук, доцент,

Мария КОБУЛАШВИЛИ^{2,1}, канд. мед. наук,

Анна АБРАМЧЕНКО¹,

Гузаль ТАХТОХОДЖАЕВА², канд. мед. наук

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
e-mail: kiselevich.olga@mail.ru

Резюме.

Одной из значимых проблем педиатрии остается туберкулез у детей и подростков. Особое внимание при верификации рентгенологического синдрома «округлой» тени уделяется туберкулезу, что не всегда обосновано. Эхинококкоз – паразитарное заболевание циклического характера, поражающее жизненно важные органы, в том числе и лёгкие. Одним из рентгенологических проявлений эхинококкоза в легких является синдром округлой тени, требующий комплексного подхода в диагностике заболеваний.

Ключевые слова: Эхинококкоз, паразитарные заболевания, поражение легких, туберкулез, синдром округлой тени, иммунологические тесты.

Abstract: Differential diagnosis of rounded formations in the lungs: from tuberculosis to echinococcosis

One of the significant problems in pediatrics remains tuberculosis in children and adolescents. Particular attention in the verification of the radiological syndrome, as a “rounded” shadow, is given to tuberculosis. This is not always justified. Echinococcosis is a parasitic disease of cyclic nature, affecting vital organs, including the lungs. One of the radiological manifestations of echinococcosis in the lungs is a rounded shadow syndrome, which requires a multidisciplinary approach to diagnosis.

Keywords: Echinococcosis, parasitic diseases, lung injury, tuberculosis, rounded shadow syndrome, immunologic tests.

Rezumat: Diagnosticul diferențial al formațiunilor pulmonare rotunde: de la tuberculoză la echinococoză.

Tuberculoza la copii și adolescenți rămâne una dintre problemele semnificative ale pediatriei. O atenție deosebită în verificarea sindromului de raze X al umbrei „rotunde” este acordată tuberculozei, ceea ce nu este întotdeauna justificat. Echinococoza este o boală parazitară de natură ciclică care afectează organele vitale, inclusiv plămâni. Una dintre manifestările radiografice ale echinococozei în plămâni este sindromul umbrei rotunde, care necesită o abordare integrată în diagnosticul bolilor.

Cuvinte cheie: echinococoză, boli parazitare, leziuni pulmonare, tuberculoză, sindromul umbrei rotunde, teste imunologice.

Рентгенологический синдром округлого образования характеризуется образованием фокусной (размером более 1 см в диаметре) тени округлой формы, неоднородной структуры, с четкими контурами, высокой интенсивности [1]. Дифференциальная диагностика округлых образований в легких всегда сопряжена с большим количеством трудностей. Но главное – это недооценка имеющихся данных обследования и неполно собранный анамнез, что приводит к ошибочности диагноза и назначению несоответствующего лечения. Одним из заболеваний с рентгенологическими проявлениями в виде округлой тени является эхинокок-

коз. Эхинококкоз легких - это антропозоонозная инфекция, вызываемая личинкой цепня эхинококка и приводящая к специфическому кистозному поражению легочной ткани. По имеющимся данным, поражение легких наблюдается до 15-20% (в некоторых источниках до 30%) всех случаев эхинококкоза. Установлено, что эхинококкоз легких чаще регистрируется в регионах с сухим жарким климатом и развитым скотоводством: странах Южной Америки, Северной Африки, в Австралии и Н. Зеландии и в южной части Европы, США, России, Украины, Молдовы, Северного Кавказа, Средней и Южной Азии [2]. Возбудителем эхи-

нококкоза является личинка ленточного глиста эхинококка (*Echinococcus granulosus*), относящегося к цестодам[3]. Половозрелые особи паразитируют в тонком кишечнике животных отрядов псовых и кошачьих. В стадии личинки (паразитарной кисты) паразиты находятся в тканях промежуточных хозяев – парно- и непарнокопытных и человека. Человек заражается яйцами эхинококка обычно алиментарным или контактным путем, а также возможно аэрогенное инфицирование. Из кишечника зародыши эхинококка гематогенным путем рассеиваются в печень, легкие и по всему организму. При респираторном заражении онкосферы фиксируются на стенках бронхов, затем проникают в легочную ткань, формируя пузырьчатые структуры[4].

Рентгенологическая диагностика является одним из ведущих критериев при постановке диагноза как эхинококкоза, так и туберкулеза. В латентный период эхинококкоза на рентгенограммах легких определяются одна или несколько больших округлых однородных, четко очерченных теней, меняющих конфигурацию при дыхательных движениях. При КТ очевиден кистозный характер поражения, определяется наличие полости с горизонтальным уровнем жидкости и перифокальной инфильтрацией (сильно выраженной при нагноении), иногда - обызвествление.

Под нашим наблюдением находился ребенок 14 лет с рентгенологическим синдромом «округлое» образование.

Из анамнеза известно, что рос и развивался соответственно возрастным особенностям. Прививки по возрасту. Иммунодиагностика (постановка пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР) проводилась регулярно и была отрицательной. Семья обследовалась регулярно – данных за туберкулез выявля-

но не было. Фтизиатром обследован по контакту с больной туберкулезом одноклассницей, сидели за одной партой - Казеозная пневмония, МБТ(+), находится на лечении. На КТ ОГК субплеврально S4,5 правого легкого округлый инфильтрат с четкими контурами 14*25*29 мм с тяжами к реберной плевре и единичным плотным включением до 2 мм (рис.1).

Ребенок был госпитализирован в специализированное туберкулезное учреждение с диагнозом: Округлое образование S 4-5 правого легкого. Контакт с больным туберкулезом (производственный, МБТ+); жалоб не предъявлял. симптомы интоксикации не отмечались. При исследовании мазка из зева, мочи, кала методом люминесцентной микроскопии КУМ не получены, ДНК МБТ методом ПЦР не обнаружена, рост МБТ на жидких и плотных питательных средах не получен. При УЗИ органов брюшной полости отмечалось умеренное увеличение печени и ниже-брыжеечных лимфатических узлов. При исследовании крови методом Т.SPOT-TB получен отрицательный результат. Консультация торакального хирурга - требуется проведение дифференциальной диагностики с туберкулезом (туберкулёмой), эхинококковой кистой, ретенционной кистой, рекомендована морфологическая верификация[5,6].

С целью верификации изменений в легких проведена торакоскопическая атипичная резекция средней доли правого легкого. Гистологически макроскопическое описание - ...один из фрагментов легочной ткани 6,5*4*2,5 см, с крупной бугристой поверхностью, неоднородной плотной эластичной консистенции. В средней части определяется округлое образование мягкой эластичной консистенции. На разрезе кистозное образование

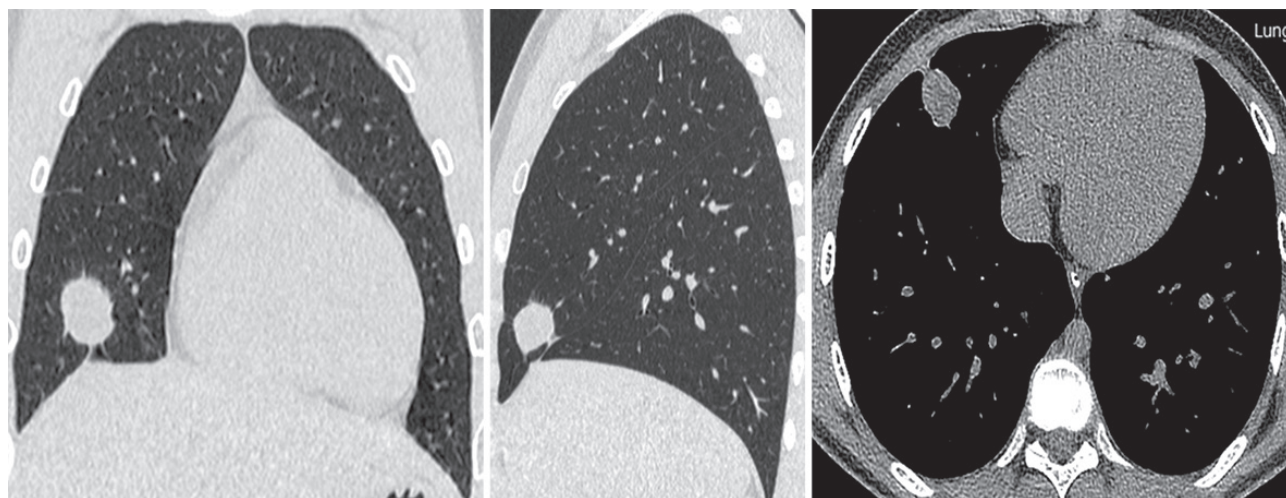


Рисунок 1.

имеет плотные стенки, содержимое представлено некротизированными массами желтого цвета.

Гистологически микроскопическое описание - ... ткань легкого с хорошо отграниченным кистозным образованием, внутренняя выстилка которого представлена хитиновой оболочкой. В просвете кисты массивные скопления сегментоядерных лейкоцитов. По периферии кисты лимфоцитарный вал с примесью гигантских многоядерных клеток и небольшие участки некрозов. Встречаются фокусы воспалительной лимфоцитарной инфильтрации с формированием фолликулоподобных структур.

Заключение: с учетом клинико-лабораторных данных морфологическая картина в большей степени соответствует эхинококковой кисте. Был установлен диагноз: эхинококковая киста правого легкого, В67.1.

Округлые образования в легких являются многогранной проблемой рентгенологов и клиницистов, т.к. зачастую они протекают малосимптомно, являясь случайной находкой. До настоящего времени не существует единого алгоритма

верификации округлых образований в легких. Только применение комплексного подхода с морфологическим исследованием позволяет верифицировать эхинококковые кисты в легких.

Литература:

1. Розенштраух Л.С. и др. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М., 1987.
2. Всемирная организация здравоохранения. Эхинококкоз/ Информационный бюллетень [Электронный ресурс] <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/echinococcosis>
3. Dandan I.S. *Hydatid Cysts // Medscape.* — 2019.
4. *Centers for Disease Control and Prevention. Echinococcosis / Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern.* — 2019.
5. Цветкова О.А., Воронкова О.О., Овчинникова Д.В. Случай семейного заболевания эхинококкозом легких и печени (*Echinococcus granulosus*). *Клин. мед.* 2017; 95 (2): 173–176. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-2-173-176>
6. Пантелеев В.С., Якушев А.В., Каменев К.В., Мушарапов Д.Р., Соколов В.П. Эхинококкоз легких: диагностика и хирургическое лечение. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020; 6(90), Том 15: 102-105. УДК 616.24-002.951.21-07-089.

УДК:616.24-002.52

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.38>

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ РАЗВИТИИ ПАНДЕМИИ COVID-19 В РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Владислав КОЛОМИЕЦ, доктор мед. наук, профессор,

Елизавета ПАВЛЕНКО, ассистент,

Кирилл РОТЕНКО, ординатор

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Курск, Россия

e-mail: vlacom@mail.ru

Резюме.

При нестабильной эпидемической ситуации по туберкулезу при развитии пандемии другой этиологии возрастает значение эффективного лечения заболевания. Используются результаты наблюдения 326 больных и анализировали влияние отдельных предикторов эффективности, в том числе отдельных полиморфизмов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и приверженности больного лечению. Установлено значение приверженности больного лечению, как предиктора эффективности, оправдано и необходимо его использовать для коррекции основного курса лечения. При консультировании и ведении больных туберкулезом, как мультифакториальным заболеванием, рекомендуется использовать методы тестирования полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью прогнозирования возможных осложнений и эффективности лечения, с последующим назначением индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: предикторы, лечение, туберкулез, пандемия, приверженность.

Summary: Predictors of the effectiveness of treatment of tuberculosis patients with the development of the COVID-19 pandemic in the region of the Russian Federation.

With an unstable epidemic situation for tuberculosis, with the development of a pandemic of another etiology, the importance of effective treatment of the disease increases. The results of observation of 326 patients were used and the influence of individual predictors of efficacy, including individual gene polymorphisms of xenobiotic biotransformation enzymes and patient adherence to treatment were analyzed. The value of the patient's commitment to treatment as a predictor of effectiveness has been established, it is justified and necessary to use it to correct the main course of treatment. When consulting and managing patients with tuberculosis as a multifactorial disease, it is recommended to use methods of testing the polymorphism of genes of xenobiotic biotransformation enzymes in order to predict possible complications and the effectiveness of treatment, followed by the appointment of individual therapeutic and preventive measures.

Keywords: predictors, treatment, tuberculosis, pandemic, adherence.

Rezumat. Predictorii eficacității tratamentului pacienților cu tuberculoză odată cu dezvoltarea pandemiei COVID-19 în regiunea Federației Ruse.

Într-o situație epidemiologică instabilă pentru tuberculoză, odată cu dezvoltarea unei pandemii de altă etiologie, crește importanța tratamentului eficient al bolii. Am folosit rezultatele observării a 326 de pacienți și am analizat influența predictorilor individuali ai eficacității, inclusiv polimorfismele individuale ale genelor enzimei de biotransformare xenobiotică și aderarea pacientului la tratament. Valoarea aderenței pacientului la tratament ca predictor al eficacității a fost stabilită, este justificată și este necesară utilizarea acesteia pentru a corecta cursul principal de tratament. La consultarea și gestionarea pacienților cu tuberculoză, ca boală multifactorială, se recomandă utilizarea metodelor de testare a polimorfismului genelor enzimei de biotransformare xenobiotică pentru a prezice posibilele complicații și eficacitatea tratamentului, urmată de stabilirea măsurilor terapeutice și preventive individuale.

Cuvinte cheie: predictorii, tratament, tuberculoză, pandemie, aderență.

Введение.

Одним из решающих факторов достижения эпидемического благополучия по туберкулезу (ТБ) является успешное лечение больных, однако и при стабилизации эпидемической ситуации адекватных успехов в лечении ТБ достигать не просто. Так, на начальных этапах выполнения

Национального проекта России отмечается снижение доли случаев успешного лечения больных до 70,6% (при лекарственноустойчивых формах успех достигнут лишь в 54,7% случаев), показатель же клинического излечения снизился до 46,6% при росте одногодичной летальности до 12,0% [1].

Очевидно, что причины здесь могут быть самые разные, к тому же следует учесть появление все новых условий внешней среды (факторов риска), к примеру, разразившаяся пандемия коронавирусной инфекции COVID19 [2]. Отсюда понятна необходимость идентификации приоритетных факторов риска терапевтических неудач – предикторов эффективности, с целью разработки и модификации принятых режимов лечения, прежде всего у больных из групп риска населения [3].

Особое внимание целесообразно уделить изучению влияния на эффективность лечения такого предиктора, как степень (уровень) взаимодействия пациента с медицинским персоналом и его психологическое состояние, что в целом проецируется на его приверженность лечению, которая рассматривается как результат или итоговая характеристика взаимодействия этих и других факторов. Значимость этого фактора закреплена и необходимостью, в соответствии с профессиональным стандартом в РФ, осуществлять фтизиатром психологическое сопровождение больного с учетом приверженности больного лечению.

Цель исследования.

Оценить значение и степень влияния отдельных предикторов социально-генетических генеза, в том числе полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), на эффективность реабилитации туберкулеза.

Материалы и методы.

Всего наблюдали 326 больных различными формами ТБ легких, в преобладающем большинстве мужского пола - 272 (82,16%) и в возрастной группе 40-49 - 25,52%, 50-59 - 27,60%. У всех наблюдаемых выявлены деструкция легочной ткани (фаза распада) и бактериовыделение, из них очаговый ТБ и туберкулома диагностированы у 22 (6,25%), инфильтративный - 119 (36,50%), диссеминированный – 115 (35,28%), кавернозный и фиброзно-кавернозный обнаружен у 70 (27,47%) больных. При этом у 172 (52,76%) обнаружены МБТ чувствительные ко всем антибактериальным препаратам, у 19 (5,83%) – устойчивость к одному АБП (кроме изониазида), у 16 (4,91%) – к нескольким АБП (кроме изониазида и рифампицина), у 94 (28,83%) и 25 (7,67%) в процессе лечения диагностирована МЛУ и ШЛУ МБТ, с учетом чего были изменены режимы антибактериальной терапии. 168 (51,53%) принимали антибактериальные препараты в течение интенсивной фазы основного курса (ИФ ОКЛ) по первому, 35 (10,74%) – второму, 32 (9,82%) – третьему, 85 (26,07%) – по четвертому и всего лишь 6 больным (1,84%) назначался пятый режим.

Обследованы и принимали этиотропную терапию в соответствии с федеральными стандартами, утвержденными приказом МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 года. При анализе результатов учитывали возможность сопряженного воздействия различных факторов риска, таких как злоупотребление психотропными веществами и алкоголем, степень социальной дезадаптации, сопутствующие заболевания и другие. Эффективность лечения учитывали после окончания интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ) по общепринятым критериям – прекращение бактериовыделения; положительная динамика по данным лучевых методов обследования (ЛМО) и степень ликвидации симптомов интоксикационного и грудного синдромов (иКС).

Перед началом ИФ ОКЛ по специальной методике определяли приверженность пациента лечению и в зависимости от его уровня (низкий, удовлетворительный и высокий) прогнозируется дальнейшая врачебная тактика [4].

При рассмотрении гипотезы о влиянии как предиктора эффективности лечения (ПЭЛТб) вариантов делеционного полиморфизма генов GSTM, GSTT, CYP2E1, NAT2 и других их определяли по общепринятой методике [5]. Статистический анализ результатов исследования проводили с применением методов статистического описания и проверки статистических гипотез, различие показателей в сравниваемых группах считали статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Изначально, как ПЭЛТб рассмотрены форма и характер процесса у наблюдаемых больных и подтверждены данные об их влиянии на эффективность лечения. Так, наиболее высокий уровень эффективности (ВУЭЛ) достигнут у 85,29% больных с рецидивом, далее при впервые выявленном процессе – у 79, 26% и наиболее низкий – только у 77,33% больных ранее принимавших лечение ($p < 0,05$). ВУЭЛ был неодинаков и у больных с раз личными клиническими формами ТБ легких (ТБЛ): 83,48% - при диссеминированном ТБЛ, 80,67% - при инфильтративном и лишь у 77,14% больных с фиброзно-кавернозным ТБЛ ($p < 0,05$).

Остальные ПЭЛТб, такие как социально-экономический статус больного, были учтены при определении уровня приверженности (высокий, удовлетворительный и низкий – ВУП, УУП и НУП), который таким образом может рассматриваться как универсальный индикатор при прогнозировании эффективности лечения и необходимости соответствующей коррекции основного курса лечения. Результаты достигнутой эффек-

Таблица 1.

Эффективность лечения при различном уровне приверженности

	ВУ		НУ		НУО		Всего	
	А	%	А	%	А	%	А	%
ВУП	74	78,72	18	19,15	2	2,13	94	100,00
НУП	63	76,83	18	21,95	1	1,22	82	100,00
УУП	122	81,33	21	14,00	7	4,67	150	100,00
итог	259	79,45	57	17,48	10	3,07	326	100,00

тивности в зависимости от уровня приверженности больного представлены в таблице 1.

При изучении возможного влияния на эффективность лечения генетически детерминированных факторов исходили из того, что сейчас резко повысился интерес к исследованиям по экологической генетике для идентификации в различных популяциях специфичных генов и средовых факторов. В разрабатываемых в настоящее время моделях персонализированной медицины ее важнейшей задачей рассматривается разработка и оптимизация индивидуального применения фармакологических препаратов на основе генетического тестирования ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), составляющего основу фармакогенетического подхода к выбору лекарственной терапии.

При изучении связи ДНК-полиморфизмов генов ФБК с эффективностью лечения установлено, но она была статистически значимой ($p=0,046$) у больных с генотипами E/E и D/D гена GSTM1, даже со скоррегированными другими факторами риска (пол, возраст, индекс массы тела, табакокурение и употребление алкоголя) - $p=0,044$. Связь же полиморфизмов других исследуемых нами генов (GSTT1(E/D), NAT2 (G590A), CYP2E1(-1293G>C) и ABCB1(3435C>T)) и эффективностью лечения не установлена ($p =$ от 0,11 до 0,60).

Рассматривая факторы риска неудач антибактериальной терапии (АБТ), кроме уровней приверженности больного лечению и других факторов социального характера, нельзя исключать значение переносимости антибактериальных препаратов и частоты появления нежелательных (побочных) реакций. В проводимых исследованиях связь ДНК-полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций при применении антибактериальных препаратов была статистически значимой только у больных с полиморфизмами G/G и G/A-A/A гена NAT2 (G590A) - $p = 0,051$ и $0,038$.

Анализ результатов изучения ассоциации полиморфизмов генов ФБК с риском развития побочных реакций у больных ТБ легких при назначении противотуберкулезных препаратов (ПТП) показал, что высокая вероятность риска развития побочных реакций ассоциировалась с полиморфизмом

G590A гена NAT2 (OR=0.39 95% CI 0.14-1.04, $p = 0.051$) и сохранялась после коррекции по полу, возрасту, массе тела, курению и употреблению алкоголя (adjOR=0.36 95% CI 0.13-0.98, $p = 0.038$). Других ассоциаций ДНК – полиморфизмов генов ФБК с развитием побочных реакций при назначении ПТП у больных не было выявлено.

Выводы.

1. Определение приверженности лечению, как ПЭЛТб, оправдано и необходимо по показаниям, с использованием выявленных приоритетных факторов для коррекции основного курса лечения.

2. При консультировании и ведении больных туберкулезом, как мультифакториальным заболеванием, рекомендуется использовать методы тестирования полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с целью прогнозирования возможных осложнений и эффективности лечения, с последующим назначением индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература.

1. Стерликов С.А., Галкин В.Б., Русакова Л.И., Пономарёв С.Б., Гордина А.В. *Результаты лечения больных туберкулезом в 2018 году. /Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2019 г., № 3. С. 28-68.

2. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Сидорова И. А., Михайлова Ю. В. *Федеральный регистр лиц, больных туберкулезом, как инструмент мониторинга влияния противоэпидемических мероприятий, вызванных пандемией COVID-19, на систему оказания противотуберкулезной помощи // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 6-11. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-6-11>*

3. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Ипполитова А.А. Влияние приверженности лечению больных фиброзно-кавернозным туберкулезом на эффективность реабилитации. *Клин. мед.* 2019; 97 (4): 282-286.

4. Патент на изобретение России RU № 2611398 «Способ повышения эффективности лечения больных туберкулёзом» 21.02.2017. / Patent for the invention of Russia RU № 2611398

5. Полоники А. В. *Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям.* Автореф. дисс. докт., М., 2006. 34 с.

CZU: 612 015. 33

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.39>

CARACTERISTICA SPECTRULUI ACIZILOR AMINICI LIBERI DIN SÂNGE ÎN TUBERCULOZA PULMONARĂ DROGREZISTENTĂ ŞI POSIBILITĂŢILE CORECŢIEI DIREGLĂRILOR ACESTORA

Valeriu DJUGOSTRAN¹ - dr. hab. în st. med., prof. cerc.,

Vasile ANTIPA¹ - dr. în şt. med., conf. cerc.,

Svetlana GARAEVA² - dr. în şt. biol.,

Galina POSTOLATH² - cercet. şt., med.

Lucia CEAPA-CĂTANĂ¹, imagist.

¹IMSP Institutul Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Republica Moldova

²Institutul Fiziologie şi Sanocreatologie, Republica Moldova

Rezumat.

Studiul e prospectiv, controlat, monocentric, randomizat şi descriptiv-intervenţional, care confirmă superioritatea tratamentului bolnavilor de tuberculoză pulmonară drogrezistentă cu metode tematice suplimentat prin administrarea amestecului hiperosmolar de acizi aminici – Aminol şi utilizarea limfotropă a soluţiei isoniazidă, în comparaţie cu medicaţia de rutină efectuată conform schemelor DOTS plus.

Cuvinte-cheie: tuberculoza pulmonară drogrezistentă, schemele DOTS plus, amestecul hiperosmolar de acizi aminici.

Summary: Characteristic of the spectrum of free amine acids in the blood in drug-resistant pulmonary tuberculosis and the possibilities of correction of its direglations.

The study is prospective, controlled, monocentric, randomized, descriptive-interventional, which proves the superiority of the treatment of drug – resistant pulmonary tuberculosis patients with thematic methods supplemented by the administration of the hyperosmolar mixture of amine acids - Aminol and the lymphotropic use of isoniazid solution, compared to the routine medication performed according to the DOTS plus schemes.

Key words: drug-resistant pulmonary tuberculosis, DOTS plus schemes, hyperosmolar mixture of amine acids.

Резюме.

Характеристика спектра свободных аминокислот в крови при химио-устойчивом туберкулезе легких и возможности коррекции его нарушений

Исследование проспективное, контролируемое, моноцентрическое, рандомизированное, описательно-интервенционное, подтверждающее превосходство лечения больных химио-устойчивым легочным туберкулезом с помощью тематических методов, дополненных введением гиперосмолярной смеси аминокислот - Аминол и лимфотропным использованием раствора изониазида по сравнению с рутинными препаратами, выполняемыми в соответствии со схемами ДОТС плюс.

Ключевые слова: химио-устойчивый туберкулез легких, схемы ДОТС плюс, гиперосмолярная смесь аминокислот.

Introducere

Se cunoaşte, că diferite boli somatice, printe care şi tuberculoza pulmonară evoluiază cu tulburări ale homeostazei, inclusiv şi a metabolismului azotat, care se manifestă, în special, cu modificări a conţinutului acizilor aminici liberi (AAL) în lichidele biologice ale organismului [1], corecţia cărora la momentul actual nui prevăzută în actele normative în vigoare a acestora. Obţinerea informaţiilor ştiinţifice menţionate, deopotrivă cu apariţia preparatelor medicamentoase moderne de tip polifuncţional şi cu osmolaritate diversă, care conţin diferite compoziţii de acizi aminici, este important care ar accelera vindecarea mai multor pacienţi.

În literatura de specialitate publicaţii pe tema dată sunt solitare, ceia ce confirmă actualitatea studiului dat.

Materiale şi metode.

În lotul studiat au fost incluşi 101 persoane, dintre care: - bolnavi de tuberculoza pulmonară cu MBT (M. tuberculosis) drogrezistentă (DR) trataţi cu metode tematice intensificată prin utilizarea limfotropă a soluţiei isoniazidă şi suplimentată prin administrarea amestecului hiperosmolar de acizi aminici - Aminol (lotul bază – LB – 50 pacienţi), care s-au comparat cu rezultatele examinării a 17 bolnavi similari şi care au alcătuit lotul referinţă (LR) trataţi în conformitate cu schemele DOTS plus. Alte 34 persoane sănătoase, la care a fost studiat fondul de acizi aminici (norma

regională) au alcătuit lotul comparație (LC). În majoritatea caracteristicilor clinice și biologice loturile sunt comparabile. Studiul e prospectiv, controlat, monocentric, randomizat și descriptiv-intervențional.

Parametrii metabolismului azotat au fost analizați, în special, concentrația AAL, a ureei și a amoniacului în serul sanguin al pacienților, înainte și după faza intensivă a schemelor DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course). Determinarea AAL a fost efectuată cu metoda cromatografia lichidă, folosind analizatorul de acizi aminici AAA 339M.

Datele obținute au fost prelucrate statistic folosind criteriul Student.

Rezultate și discuții.

Studiind componența AAL în serul sanguin la bolnavii de tuberculoza pulmonară drogerezistentă până la tratament a-m constat: - că 16 AA (treonina, acidul glutamic, glutamina, acidul α -aminoadipinic, prolina, citrulina, acidul α -aminobutiric, metionina, izoleucina, leucina, tirozina, ornitina, lizina, histidina, arginina și urera) din 27 erau în limitele normale, iar restul (11) prezentau dismetabolism proteic pronunțat:

- amoniemie evidentă – nivelul de amoniac a fost de 1,9 ori mai înalt decât norma;

- că suma acizilor aminici liberi și Σ indicatorilor metabolismului azotat erau autentici mai mică decât valorile normale;

- deficiență semnificativă a conținutului AA neesențiali, esențiali, ketogeni și proteinogeni;

Analiza conținutului de acizi aminici în serul sanguin a bolnavilor din LB și LB DR, în linii mari, comparând cu limitele normei și schimbarea profilului de acizi aminici e unidirecțională. Conținutul AAL și a ureei în ambele loturi e micșorat veridic, iar al amoniacului e mărit. Dizechilibrul de tioacizi e mai pronunțat, în LB, unde s-a înregistrat și o concentrație sporită a homocisteinei pe fundalul micșorat al metioninei. În LB indicatorii Fisher și P au fost micșorați autentici (de 1,3 ori), indicând tulburări funcționale ale sistemului hepato-biliar în acest eșantion, iar conținutul de uree și amoniac era mai ridicat decât în LB DR, precum și concentrația ridicată de 2,9 ori a acidului γ -aminobutiric. Aceste schimbări pot indica la o posibilă dezvoltare a encefalopatiei hepatice la

pacienții din LB. De asemenea, s-a testat un conținut ridicat de prolină (de 1,3 ori), care poate fi considerat ca prezența posibilor modificări destructive a componentelor țesutului conjunctiv. Tot odată, a fost înregistrat conținutul substanțial redus (de 2,8 ori față de normă) al acidului aminoadipinic, în timp ce în LB DR acesta era micșorat de 1,4 ori.

O particularitate caracteristică a LB DR e micșorarea semnificativă (de 1,2 ori fiecare) a concentrației tirozinei și a indicatorului tirozină/fenilalanină, indicând prezența tulburărilor funcționale ale glandei tiroide în această grupă de bolnavi.

Conform cerințelor din primele zile de spitalizare pacienților din lotul bază administrarea medicamentelor în faza intensivă a schemelor DOTS a fost modificată cu injectarea regională endolimfatică indirectă a soluției Isoniazidă de 10%-3,0ml (în medie s-a efectuat 28,5 proceduri/pacient) și (apoi) cu perfuzii intra venoase cu amestecuri de acizi aminici – Aminol, care au constituit circa 1057ml/pacient cu osmolaritatea teoretică a amestecurilor de AA ce n-au depășit 900 mOsm/l.

În rezultatul medicației menționate s-a:

- majorat conținutul a 17 AA din 27 studiați (veridic la 4, si anume, la: prolină, histidine, homocisteină și arginină);

- mărit autentic conținutul ureei de 1,5 ori (cu tendință spre normalizare);

- schimbat benefic conținutul amoniacului (s-a micșorat cu 38%), însă nu s-a normalizat);

- Σ indicatorilor metabolismului azotat s-a majorat semnificativ cu pretindere de normalizare;

- toate grupele funcționale a AA s-au modificat benefic;

Concluzii

Schemele modificate DOTS plus cu aplicarea limfotropă a soluției izoniazidă și suplimentate cu administrarea intravenoasă a amestecului de acizi aminici - Aminol sunt o componentă importantă în reabilitarea endoecologică a pacienților cu tuberculoză pulmonară drogerezistentă.

Bibliografie

1. Джугостран В., Антипа В., Гараева С. и др. Коррекция белкового метаболизма при туберкулезе препаратом Аминол. В сб.: Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу. Львів;244-245.

CZU: 615.065-616.441-008.64

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.40>

HIPOTIROIDISMUL INDUS DE PREPRATELE ANTITUBERCULOASE

Nicolae BACINSCHI¹, dr. hab. în șt. med., profesor universitar,

Lorina VUDU¹, dr. în șt. med., conferențiar universitar,

Stela BACINSCHI-GHEORGHITA², medic endocrinolog,

Aurelia BACINSCHI³, medic endocrinolog

¹IPUSMF “Nicolae Testemițanu”

²IMSP SCR “Timofei Moșneaga”

³IMSP CRDM

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat.

Tuberculoza constituie o maladie infecțioasă care afectează practic toate organele, inclusiv și glanda tiroidă. Concomitent, hipofuncția glandei tiroide poate crește susceptibilitatea la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. Tratamentul antituberculos, îndeosebi cu preparatele de linia a doua, poate determina dezvoltarea hipotiroidismului. S-a constatat, că rifampicina, etionamida, prothionamida și acidul para-aminosalicilic sunt printre cele mai frecvente medicamente antituberculoase responsabile de dezvoltarea hipotiroidismului. Aceste preparate pot cauza disfuncție tiroidiană prin creșterea metabolismului și clearance-ului hormonilor tiroidieni prin inducția enzimelor citocromului P-450, dereglarea captării iodului și sintezei hormonilor tiroidieni, alterarea acțiunii hormonilor la nivelul receptorilor și transducției semnalelor intracelulare. Tratamentul cu aceste preparate necesită monitorizarea funcției glandei tiroide pe parcursul tratamentului, îndeosebi în primele 3 luni, dar și perioada post-tratament. Instalarea hipotiroidismului clinic și/sau subclinic va necesita utilizarea dozelor adecvate ale levotiroxinei pe fundalul tratamentului antituberculos.

Cuvinte cheie: prepaarte antituberculoase, hipotiroidism, rifampicină, etionamidă, prothionamida, acidul para-aminosalicilic.

Summary. Hypothyroidism induced by antituberculosis drugs.

Tuberculosis is an infectious disease that affects practically all organs, including the thyroid gland. In the same time, the hypofunction of the thyroid gland may increase susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Antituberculosis treatment, especially with second-line drugs, can lead to hypothyroidism. It has been found that rifampicin, ethionamide, prothionamide and para-aminosalicylic acid are among the most common antituberculosis drugs responsible for the development of hypothyroidism. These preparations/agents can cause thyroid dysfunction by increasing the metabolism and clearance of thyroid hormones by inducing cytochrome P-450 enzymes, deregulating/iodine uptake and synthesis of thyroid hormones, altering hormone receptor action and intracellular signal transduction. The treatment with these medications requires the monitoring of the function of the thyroid gland during the treatment, especially in the first 3 months, but also in the post-treatment period. The installation of clinical and/or subclinical hypothyroidism will require the use of appropriate doses of levothyroxine during antituberculosis treatment.

Key words: antituberculosis drugs, hypothyroidism, rifampicin, ethionamide, prothionamide, para-aminosalicylic acid

Резюме: Гипотиреоз, индуцированный противотуберкулезными препаратами.

Туберкулез — инфекционное заболевание, поражающее практически все органы, в том числе и щитовидную железу. Одновременно изменение функции щитовидной железы может повысить восприимчивость к инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Лечение туберкулеза, особенно препаратами второго ряда, может обуславливать развитие гипотиреоза. Установлено, что рифампицин, этионамид, протионамид и парааминосалициловая кислота являются одними из наиболее распространенных противотуберкулезных препаратов, ответственных за развитие гипотиреоза. Эти препараты могут вызывать дисфункцию щитовидной железы путем увеличения метаболизма и клиренса тиреоидных гормонов за счет индукции ферментов цитохрома P-450, нарушения регуляции поглощения йода и синтеза тиреоидных гормонов, изменения действия гормонов на уровне рецепторов и передачи внутриклеточного сигнала. Лечение этими препаратами требует контроля функции щитовидной железы во время лечения, особенно в первые 3 месяца, а также в пост-лечебный период. Развитие клинического и/или субклинического гипотиреоза потребует применения адекватных доз левотироксина на фоне противотуберкулезного лечения.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, гипотиреоз, рифампицин, этионамид, протионамид, парааминосалициловая кислота.

Introducere

Tuberculoza (TBC) constituie o maladie infecțioasă care provoacă morbiditate și mortalitate a milioane de persoane la nivel global. O estimare recentă a Organizației Mondiale a Sănătății privind tuberculoza globală indică anual circa 10 milioane de cazuri noi și 1,4 milioane de decese. Dezvoltarea tuberculozei multirezistente (TB-MDR) și a tuberculozei cu rezistență extinsă (TB-XDR) la medicamente devine o problemă de sănătate publică globală datorită naturii contagioase a bolii, dificultăților de diagnostic și tratament. Rezistență *Mycobacterium tuberculosis* la izoniazidă și rifampicină a constituit în 2019 circa 3,3% din cazurile noi și 18% din cele de TBC tratate anterior [2].

Hormoni tiroidieni triiodotironina (T_3) și tiroxina (T_4) joacă roluri critice în reglarea dezvoltării organelor și sistemelor și metabolismului. Reglarea hormonilor tiroidieni are loc prin mecanismul feedback negativ prin axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Hormonul de stimulare a tiroidei (TSH) din hipofiza anterioară se leagă de receptorul său situat pe membrana bazolaterală a celulelor epiteliale foliculare tiroidiene și apoi promovează producerea de T_3 și T_4 . Hormonul de stimulare a tiroidei este un marker al funcției tiroidiene, iar un nivel de TSH peste 10 mUI/mL indică dezvoltarea hipotiroidismului [6].

Toți pacienții cu tuberculoză rezistentă la medicamente confirmată de laborator sunt tratați cu un regim standard, care include o fază intensivă cu kanamicină, cicloserina, levofloxacină, etionamidă, etambutol și pirazinamidă timp de 6 - 9 luni, urmată de o fază de continuare de 18 luni cu cicloserină, levofloxacină, etionamidă și etambutol. În cazul intoleranței la medicamente sau a reacțiilor adverse severe la kanamicină și cicloserină, paraaminosalicilatul de sodiu (PAS) poate fi utilizat ca medicament substitutiv. Conform studiilor efectuate 54% - 69% dintre pacienți ar putea dezvolta hipotiroidism în timpul tratamentului pentru TB-MDR. Testarea serologică pentru TSH, un biomarker pentru funcționarea tiroidei, este efectuată numai în rândul pacienților cu TB-MDR care raportează semne și simptome de hipotiroidism. Cel mai frecvent hipotiroidismul se prezintă cu manifestări subclinice, care adesea poate fi subdiagnosticat, fiind mascat de alte afecțiuni (artralgie, depresie, displazie ectodermică, psihoză, xerodermie) [10].

Cele mai multe provocări în tratamentul TB-MDR sunt reacțiile adverse la medicamente (RA). Hipotiroidismul se numără printre RA severe survenite în timpul tratamentului TB-MDR. Hipotiroidismul este asociat cu creșterea nivelului TSH-ului și scăderea nivelului de triiodotironină liberă (fT3) și tiroxină liberă (fT4). Ca urmare, concentrația redusă de T_4 și

T_3 în ser determină hipersecreția de TSH hipofizar și creșterea notabilă a concentrației TSH în ser. Reacțiile adverse asociate medicamentelor antituberculoase în tratamentul TB-MDR sunt principala cauză a întreruperii farmacoterapiei, precum și un determinant al dezvoltării rezistenței la medicamente, eșecului tratamentului și mortalității. Monitorizarea TSH-ului la pacienții cu TB-MDR este esențială pentru gestionarea efectelor secundare ale medicamentelor antituberculoase utilizate în TB-MDR. [2].

Tratamentul TB-MDR cu preparate de linia a doua, PAS, etionamidă (ETN) și protionamidă (PTN), a determinat dezvoltarea hipotiroidismului până la 58% pacienți. Un studiu de revizuire recentă a raportat, că circa 17% dintre pacienții cu TB-MDR au dezvoltat hipotiroidism. Incidența hipotiroidismului în rândul pacienților cu TB-MDR sub tratament, ar putea varia din cauza diferitor factori, precum starea de nutriție a populației. Astfel, un studiu specific dintr-o anumită zonă geografică ar putea explica factorii de risc asociați cu incidența hipotiroidismului la pacienții cu TB-MDR [1,2].

Materiale și metode.

S-a efectuat analiza a 24 lucrări științifice în baza de date Pubmed cu selectarea a 12 articole referitor la hipotiroidismul indus de preparatele antituberculoase. Pentru analiza s-au selectat articole prin intermediul termenilor "preparatele antituberculoase și hipotiroidism", "hipotiroidismul medicamentos", "tuberculoza și hormonii tiroidieni".

Rezultate și discuții.

Hormonii tiroidieni joacă un rol vital în infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar unii agenți anti-tuberculoși pot provoca hipotiroidism, din care considerante e necesar de a stabili corelația dintre TBC și hipotiroidism. Un studiu de cohortă retrospectiv, longitudinal a investigat asocierea dintre aceste două maladii, constatând că riscul de a dezvolta TBC la pacienții cu hipotiroidism a fost de 2,91 ori mai mare decât la cei fără hipotiroidism. Terapia de substituție cu levotiroxină a avut un risc mai mic față de grupul fără leotiroxină de a dezvolta TBC. Concomitent, riscul de a dezvolta hipotiroidism la pacienții cu TBC a fost de 2,01 ori mai mare decât la cei fără TBC. S-a concluzionat, că TBC și hipotiroidismul sunt interdependente, iar clinicienii și autoritățile de sănătate publică ar trebui să monitorizeze asocierea dintre aceste două maladii pentru a reduce povara relevantă a bolii [3].

Hormonii tiroidieni modulează diferite funcții ale sistemului imun, inclusiv chemotaxia, fagocitoza, producerea de specii reactive de oxigen și eliberarea de citokine. Hipotiroidismul poate avea un efect dăunător asupra sistemului imun și poate face pacienții

vulnerabili la infecții. Studiile recente au arătat, că semnalizarea hormonilor tiroidieni joacă un rol vital în răspunsul imun optim în timpul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, care ar putea explica corelația dintre infecție sau hipotiroidismul indus de medicamente. Tuberculoza tiroidiană, care are o frecvență de 0,1–0,4%, poate provoca hipotiroidism datorită distrugerii glandulare extinse din cauza necrozei cazeoase. Rifampina crește clearance-ul T_4 , posibil din cauza inducerii metabolismului hepatic T_4 și a excreției biliare a conjugatilor de iodotironină. S-a raportat, că rifampina cauzează hipotiroidism primar manifestat în marea majoritate prin tiroidita Hashimoto subiacentă. Revizuirea sistemică și meta-analiză au arătat, că etionamida și PAS au fost medicamentele cele mai frecvent asociate cu apariția hipotiroidismului și aceste medicamente pot provoca hipotiroidism prin inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni prin inhibarea captării iodului [1,3,7].

Prevalența afectării glandei tiroide în TBC variază de la 2-7%. Cea mai frecventă manifestare a tuberculozei pulmonare care implică glanda tiroidă s-a dovedit a fi sindromul eutiroidian bolnav. Deși, testarea funcției tiroidiene este obligatorie înainte de inițierea medicamentelor TB-MDR, nu există astfel de protocoale la pacienții noi diagnosticați cu TBC pulmonară. Unele studii au observat, că există o scădere a T_4 , fT_4 și rT_3 cu aproximativ 40% și a T_3 cu 25%. Utilizarea rifampicinei a determinat un clearance-ul crescut al T_4 și rT_3 , dar nu și al T_3 , care s-ar putea datora intensificării metabolismului hepatic prin inducerea citocromului P-450 (CYP3A) și excreției biliare. Astfel, la pacienții hipotiroidieni care urmează terapie de substituție tiroidiană va fi necesară creșterea dozei de levotiroxină [5,7,11].

Un șir de cercetări au demonstrat, că infecțiile HIV și TBC provoacă alterarea funcției tiroidiene. În cadrul unui studiu, care a inclus pacienți fără patologie tiroidiană la inițierea tratamentului TBC, s-au analizat modificările T_3 , T_4 și TSH înainte și după terapia antituberculoasă. Nu s-au observat modificări semnificative ale valorilor T_3 și T_4 , dar a existat o schimbare esențială a valorilor TSH după terapia antituberculoasă care se încadra în intervalul hipotiroidismului subclinic. Această modificare a fost atribuită în special medicamentelor antituberculoase, îndeosebi de linia a doua, care provoacă mai multe RA decât preparatele de I linie. La utilizarea preparatelor de I linie hipotiroidismul subclinic s-a constatat la sfârșitul a 6 luni de tratament. Unii autori au raportat, că la circa 36% pacienții tratați cu rifampicină s-au depistat anticorpi antitiroidieni (ATA), ce a permis instalarea diagnosticului de tiroidită Hashimoto. Concomitent, admi-

nistrarea rifampicinei a determinat nivele crescute de TSH la o mică parte dintre pacienții ATA pozitivi ce apermis de a constata starea de hipotiroidism, care a necesitat prescrierea levotiroxinei. Hipotiroidismul, indus de rifampicină, s-a rezolvat odată întreruperea rifampicinei. Levotiroxina a fost întreruptă după finisarea terapiei cu rifampicină. Studiul parametrilor farmacocinetici ai hormonilor tiroidieni a arătat, că timpul de înjumătățire al T_4 a scăzut, iar clearance-ul său a crescut, în timp ce a avut loc o scădere a T_4 , fT_4 și rT_3 cu aproximativ 40% și o scădere a T_3 cu 25%. Astfel, un clearance crescut al T_4 și rT_3 ca urmare a utilizării rifampicinei s-ar putea datora creșterii metabolismului hepatic și excreției biliare [5].

Toți pacienții hipotiroidieni pot fi subdivizați în 2 categorii: hipotiroidism primar (TSH majorat cu T_4 liber și T_3 liber micșorat) și hipotiroidism subclinic (TSH crescut și T_4 liber și T_3 liber normal). Pe parcursul tratamentului antituberculos, hipotiroidismul a crescut de la 10% (la sfârșitul a 3 luni) la 63% (la sfârșitul a 6 luni). Prevalența ridicată a hipotiroidismului la utilizarea rifampicinei se poate explica prin inducția citocromului P-450 cu scăderea marcată a nivelului hormonilor tiroidieni în ser, deoarece crește clearance-ul T_4 din cauza intensificării metabolismului hepatic al tiroxinei și excreției biliare a conjugatilor de iodotironină. S-a concluzionat, că rifampicina are un efect direct descendent asupra nivelului T_4 liber și T_3 liber, ceea ce determină creșterea incidenței hipotiroidismului la sfârșitul a 6 luni. Chimioterapia cu rifampicină la pacienții cu TBC determină scăderea T_3 datorită creșterii legării hormonilor tiroidieni cu tireoglobulina, nivelul căreia probabil este crescut datorită rifampicinei [5,11].

Etionamida, un derivat de nicotinamidă, din cauza efectelor secundare gastrointestinale constituie un preparat antituberculos de linia a doua utilizat ca regim de tratament la pacienții cu TB-MDR. Etionamida are mai multe efecte adverse, iar cel mai frecvent și mai îngrijorător este hipotiroidismul de la ușor până la moderat. Studiile efectuate în mai multe țări au relatat, că ETN poate fi responsabilă de dezvoltarea hipotiroidismului de la 10% până la 69% pacineți. Hipotiroidismul datorat ETN este frecvent la copii și la persoanele cu HIV. S-a presupus, că ETN, datorită asemănării structurale cu tionamidele (propiltiouracil, metimazol), reduce utilizarea iodului în sinteza hormonilor tiroidieni [6,8].

Acțiunea hormonilor tiroidieni este mediată de receptorii specifici, ce aparțin superfamiliei receptorilor nucleari, care acționează ca factori de transcripție prin legarea la o secvență specifică a ADN-ului. Două gene diferite exprimă două subtipuri de recep-

tori tiroidieni (TR), TR α (reglează frecvența cardiacă și contractilitatea) și TR β (controlează metabolismul colesterolului și producția de TSH). Hormonii tiroidieni își exercită acțiunile prin căi genomice și non-genomice. La instalarea hipotiroidismului se dereglează metabolismul celular prin întreruperea semnalizării și reglării expresiei diferitor gene din nucleu, citoplasmă și mitocondrii cu disfuncție mitocondrială și scăderea viabilității celulelor. Mecanismul hipotiroidismului indus de ETN se reduce la inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni datorită asemănării structurale tioamidele antitiroidiene. Etionamida acționează ca un inhibitor competitiv al peroxidazei tiroidiene, care determină inhibarea absorbției și activării iodului în celulele tiroidiene cu dereglarea sintezei hormonilor și micșorarea T₃ și T₄ în circulație [6].

S-a estimat, că mecaismele de dezvoltare a hipotiroidismului pot fi cauzate nu numai de inhibarea producției de hormoni tiroidieni, ci și de alterarea semnalizării. Etionamida prin interacțiunea cu receptorii TR α și TR β formează legături de hidrogen și sterice care determină gradul de ancorare a preparatului la receptori. Preparatul poate interacționa direct cu elementul ligand al receptorilor tiroidieni la nivel nuclear cu care interacționează și T₃. Astfel, legarea directă a ETN la receptorii tiroidieni poate modifica conformația acestora și modifica semnalizarea hormonilor tiroidieni, considerat un mecanism potențial de dezvoltare a hipotiroidismului indus de ETN la pacienții cu TB-MDR [6].

Acidul para-aminosalicilic se consideră un medicament pentru terapie TB-MDR care poate provoca hipotiroidism. S-a raportat, că în cadrul studiului din 186 de pacienți care urmau terapie pentru TB-MDR testați pentru hipotiroidism, 69% aveau dovezi documentate de hipotiroidism (TSH > 10 mUI/l). Testarea TSH-ului numai la pacienții cu simptome clinice va determina subdiagnosticul de hipotiroidism, din care considerente e important să se monitorizeze TSH-ul la pacienții tratați cu TB-MDR [8].

Studiul retrospectiv multicentric al pacienților cu TB-MDR a constatat, că proporția cumulată de hipotiroidism la 5 ani a fost de 37%, iar majoritatea s-a dezvoltat în primele 12 luni de tratament. Hipotiroidismul a fost asociat cu doze mai mari de PTN/PAS și a fost reversibil odată cu întreruperea medicației antituberculoase. S-a concluzionat, că hipotiroidismul asociat tratamentului cu PTN/PAS este frecvent la pacienții cu TB-MDR și necesită monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene. Tratamentul cu hormoni tiroidieni, dacă este inițiată, poate să nu necesite continuare după finalizarea tratamentului TB-MDR [4].

Analiza apariției și caracteristicilor hipotiroidismului la pacienții cu TB-MDR după tratamentul antituberculos cu PTN și/sau PTN+PAS a arătat că incidența hipotiroidismului a fost de 28,87%. Rata de apariție a hipotiroidismului a fost de 19,78% în grupul cu PTN și 32,24% în cel cu PTN+PAS. Incidența hipotiroidismului a fost mai mică la bărbați (24,07%) decât la femei (37,5%). Rata de apariție a hipotiroidismului indus de medicamente a scăzut odată cu durata tratamentului, ratele fiind respectiv de 40,20%, 24,74%, 17,53% și 17,53% după 1,5 luni, 3 luni, 3-6 luni și 6 luni de tratament. Rata de apariție a hipotiroidismului indus de medicamente în grupul PTN+PAS în decurs de 1,5 luni după tratament a fost semnificativ mai mare decât cea din grupul PTN (46,83% vs 11,11%). Pacienții cu hipotiroidism indus de medicamente au fost tratați cu levotiroxină sodică. Doza de levotiroxină a fost ≤ 50 $\mu\text{g/zi}$ (62,82%), 51-75 $\mu\text{g/zi}$ (25,64%), peste 75 $\mu\text{g/zi}$ (11,54%). La unii pacienți din grupul PTN+PAS au fost necesare doze peste 125 $\mu\text{g/zi}$ cu efect nesemnificativ, ce a necesitat suspendarea preparatelor. S-a concluzionat, că hipotiroidismul este mai probabil să apară la pacienții cu TB-MDR tratați cu PTN+PAS decât cei tratați numai cu PTN, iar incidența hipotiroidismului este mare în primele 3 luni ale tratamentului antituberculos. Astfel, funcția tiroidiană trebuie monitorizată minuțios, iar tratamentul cu doze adecvate de levotiroxină determină un prognostic mai bun cu continuarea utilizării PTN și PAS [12].

Necesitatea diagnosticului bolii tiroidiene la pacienții cu TB-MDR nu trebuie subestimată deoarece studiile au arătat, că hipotiroidismul subclinic crește riscul de depresie și scade aderența la tratament la pacienții cu TB-MDR, îndeosebi la asocierea cu HIV. S-a raportat, că prevalența hipotiroidismului în rândul pacienților cu TB-MDR aflați sub tratament a fost de 19,8%, iar prezența comorbidităților, masei subponderale și tratamentul cu PTN au fost asociate cu hipotiroidism. Concomitent s-a constatat, că 17,3% dintre pacienții cu TB-MDR au avut hipotiroidism subclinic și 2,5% - hipotiroidism manifest. Mai multe studii au raportat o proporție de hipotiroidism subclinic de la 7,8 la 40%, iar hipotiroidism manifest de la 2,4% la 38% [2].

Ghidurile OMS recomandă screeningul TSH-ului timp de 6-9 luni după începerea terapiei, iar unele ghiduri naționale numai atunci când pacienții sunt simptomatici. Se recomandă screening-ul tuturor pacienților în primele 2-3 luni de la inițierea terapiei TB-MDR, urmat de screening la 6 luni până la stabilirea liniilor directe adecvate pentru screening-ul hipotiroidismului. Monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene este recomandată la toți pacienții cu TB-M-

DR tratați pe termen lung. Hipotiroidismul se poate manifesta cu simptome nespecifice, ce subestimează atribuirea simptomelor terapiei și afectează complianța pacientului. Se recomandă tratamentul chiar și a hipotiroidismului subclinic sau ușor, deoarece provoacă depresie și afectează aderarea la terapie. Pacienții care sunt diagnosticați cu hipotiroidism indus de ETN/PAS trebuie tratați cu levotiroxină fără a întrerupe tratamentul antituberculos și de substituție. Funcția tiroidiană se optimizează de obicei în decurs de 2 luni după sistarea terapiei TB-MDR. Resursele limitate în țările cu venituri mici și medii fac dificilă monitorizarea nivelului TSH-ului din care considerente clinicienii trebuie să acorde o atenție mai mare simptomelor și să conștientizeze probabilitatea hipotiroidismului în cazul tratamentului TB-MDR [8].

Efectuarea testului la TSH a demonstrat, că circa 23% pacienți cu TB-MDR au dezvoltat hipotiroidism în timpul tratamentului antituberculos, iar 74% survin după 3 luni de tratament. Aceste rezultate au demonstrat raționalitatea monitorizării TSH-ului pe parcursul tratamentului în comparație cu efectuarea testării doar în rândul pacienților simptomatici. Astfel, se consideră optimal ca toți pacienții trebuie să fie monitorizați după TSH în timpul tratamentului cu TB-MDR pentru a detecta cazurile subclinice de hipotiroidism, care, dacă nu sunt tratate, pot duce la scăderea calității vieții și la rezultate nefavorabile, inclusiv deces. Se consideră, că testarea ar fi necesar de efectuat la intervale stabilite și pe toată durata tratamentului TB-MDR. Monitorizarea ar fi bine venită și în afara instituției medicale deoarece susceptibilitatea pentru hipotiroidism poate continua și în această fază a tratamentului, îndeosebi când pacienții nu sunt supuși unei monitorizări stricte [10].

Concluzii:

În baza analizei literaturii de specialitate se poate concluziona: subiecții în cursul terapiei antituberculoase trebuie monitorizați pentru semne și simptome de hipotiroidism pentru depistarea hipotiroidismului subclinic; efectuarea testului TSH e necesară pe tot parcursul tratamentului (faza activă și de continuare) la pacienții cu TB-MDR pentru a depista precoce hipotiroidismul subclinic; rifampicina, etionamida, protionamida și acidul paraaminosalicilic sunt preparatele antituberculoase cel mai frecvent responsabile de dezvoltarea hipotiroidismului; rifampicina, prin inducția enzimelor microzomiale hepatice (CYP3A4), contribuie la creșterea metabolismului și clearance-ului hormonilor tiroidieni, îndeosebi T_3 , cu dezvoltarea hipotiroidismului; etionamida poate cauza hipo-

tiroidism prin inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni și dereglarea semnalizării prin modificările la nivelul receptorilor tiroidieni; pacienții cu TBC și hipotiroidism pe parcursul terapiei antituberculoase trebuie să administreze o doză adecvată de levotiroxină cu monitorizarea sistematică a funcției tiroidiene.

Bibliografie.

1. Andries A., Isaakidis P., Das M. et al. *High Rate of Hypothyroidism in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Co-Infected with HIV in Mumbai, India*. PLoS ONE. 2013; 8(10): e78313.
2. Biranu E., Wolde M., Negesso A.E. et al. *Thyroid Profile and Factors Associated with Hypothyroidism Among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Attending Saint Peter's Specialized Hospital Addis Ababa, Ethiopia*. Infect Drug Resist. 2021; 14:2675-2684
3. Cheng L.T., Chung C.H., Peng C.K. et al. *Bidirectional Relationship Between Tuberculosis and Hypothyroidism: An 18-Year Nationwide Population-Based Longitudinal Cohort Study*. Front Med (Lausanne). 2022 Jul 12; 9:900858.
4. Cheung, Y. M. M., Van, K., Lan, L., Barmanray, R. et al. *Hypothyroidism associated with therapy for multi-drug-resistant tuberculosis in Australia*. Intern. Med. J. 2019 Mar; 49:364-372.
5. Jagadesha C.G., Gokul C.G. *Evaluation of Effect of Antitubercular Drugs on Thyroid Profile in Euthyroid Individuals*. Int J Med Health Sci. 2019, 8(3): 28-33.
6. Lesmana R., Shidqi E.R., Goenawan H. et al. *The Potential Interaction of Ethionamide-Thyroid Hormone Receptor Induces Hypothyroidism*. Pharmacogn J. 2021;13(5): 1174-1179.
7. Madhuri P. *Endocrine and Metabolic Manifestations of Tuberculosis*. US Endocrinology. 2020; 16(2):88-96.
8. Mallela A.R., Koya R., Nagari S.K., Mohapatra A.K. *Ethionamide: Unusual Cause of Hypothyroidism*. J. Clin Diagn Res. 2015 Aug;9(8):OD08-9.
9. Matveyeva S. L., Shevchenko O. S., Pogorelova O. O. *The function of the thyroid gland in patients with multi-drug resistant tuberculosis*. Antimicrobial Resistance and Infection Control (2017) 6:82.
10. Munivenkatappa S., Anil, S., Naik, B. et al. *Drug-Induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Notes from the Field*. Journal of Tuberculosis Research, 2016;4, 105-110.
11. Varghese V., Menon K.S., Green S.R. *Effect of anti-tuberculosis treatment on thyroid profile in newly detected smear positive pulmonary tuberculosis cases*. Int J Adv Med. 2018 Jun;5(3):688-693.
12. Zhao Ben-nan, LiuDa-feng, Liu Ya-ling et al. *Clinical analysis of hypothyroidism after anti-tuberculosis treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]*. Chinese Journal of Antituberculosis, 2020, 42(5): 465-471.

CZU: 616.857-07

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.41>

ROLUL SIMPTOMELOR ASOCIATE MIGRENEI ÎN PATERNUL CLINIC AL DURERII MIGRENOASE

²Cornelia GUZUN - med. rez.,¹Stela ODOBESCU - dr. hab. șt. med., conf. cercet.,¹Oxana GROSU - dr. șt. med., cercet. șt.¹Lilia ROTARU - dr. șt. med., conf. cercet.,

Ion MOLDOVANU - dr. hab. șt. med, prof. univ.

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie nr. 1,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Migrena este o tulburare a integrării stimulilor (somatosenzoriali, vizuali, auditivi, olfactivi) care ulterior pot determina apariția diverselor combinații de simptome: cefalee, fotofobie, fonofobie, greață/vomă, osmofobie.

Scopul cercetării: constă în evidențierea particularităților fenomenului algic (frecvența, durata și severitatea simptomelor migrenei) în funcție de simptomele asociate la pacienții cu migrenă.

Materiale și metode: În studiul transversal au fost incluși 94 pacienți cu migrenă episodică frecventă și cronică. Metode de cercetare utilizate: clinice, descriptivă, statistică. Ca instrument de cercetare au fost utilizate chestionarele de evaluare ale pacienților cu migrenă. Datele primare au fost introduse în programe Excel și prelucrate în MedCalc.

Rezultate și discuții: În cadrul cercetării realizate a fost observată prezența unei corelații pozitive statistic semnificative dintre fonofobie și caracterul pulsatil al durerii de cap. Corelații pozitive statistic semnificative au fost identificate dintre durata accesului de migrenă (în ore) și unele simptome asociate migrenei, așa ca: neliniștea, lipsa de aer.

Concluzii: Astfel, intensitatea și nu durata durerii de cap poate fi activatorul majorității, dar nu a tuturor simptomelor asociate. Acest studiu a demonstrat importanța clinică a fenomenului algic și simptomelor asociate migrenei. Pentru a evidenția specificul atacurilor de migrenă și a elucida particularitățile acestora, studierea fenomenelor vegetative asociate fenomenului algic reprezintă o parte deosebit de importantă în vederea stabilirii diagnosticului corect.

Cuvinte-cheie: migrenă, simptome asociate, intensitatea accesului de migrenă, durata accesului de migrenă.

Summary: The role of migraine-associated symptoms in the clinical picture of migraine pain.

Migraine is a disorder of multisensory integration of somatosensory, visual, auditory, olfactory stimuli, which subsequently can lead to various combinations of symptoms: headache, photophobia, phonophobia, nausea/vomiting, osmophobia.

The purpose of the study: To isolate the characteristics of pain phenomenon (frequency, duration, and severity of migraine symptoms) in relation to associated symptoms in migraine patients.

Materials and Methods: 94 patients with frequent episodic and chronic migraine were included in a cross-sectional study. Research methods used: clinical, descriptive, statistical. Migraine patient questionnaires were used as a research instrument. Primary data were entered into Excel programs and processed in MedCalc.

Results and discussion: A statistically significant positive correlation between phonophobia and throbbing headache was observed in the conducted study. Statistically significant positive correlations were found between the duration of a migraine attack (in hours) and some migraine-related symptoms, such as: anxiety, shortness of breath.

Conclusions: Thus, intensity rather than duration of headache may be the trigger for most, but not all, of the associated symptoms. This study demonstrated the clinical significance of the pain phenomenon and symptoms associated with migraine. In order to isolate the specificity of migraine attacks and elucidate their features, the study of autonomic symptoms accompanying the pain phenomenon is a particularly important part of establishing a correct diagnosis.

Key words: migraine, associated symptoms, migraine attack intensity, migraine attack duration.

Резюме: Роль мигрень-ассоциированных симптомов в клинической картине мигренозной боли.

Мигрень — это нарушение мультисенсорной интеграции соматосенсорных, зрительных, слуховых, обонятельных стимулов, которое впоследствии может привести к различным комбинациям симптомов: головная боль, фотофобия, фонофобия, тошнота/рвота, осмофобия.

Цель исследования: выделить характеристики болевого феномена (частота, продолжительность и тяжесть симптомов мигрени) в связи с сопутствующими симптомами у пациентов с мигренью.

Материалы и методы: В кросс-секционное исследование были включены 94 пациента с частой эпизодической и хронической мигренью. Исползованные методы исследования: клинические, описательные, статистические.

ские. В качестве инструмента исследования использовались опросники пациентов с мигренью. Первичные данные были введены в программы Excel и обработаны в MedCalc.

Результаты и обсуждение: В проведенном исследовании наблюдалась статистически значимая положительная корреляция между фонофобией и головной болью пульсирующего характера. Статистически значимые положительные корреляции были обнаружены между продолжительностью приступа мигрени (в часах) и некоторыми симптомами, связанными с мигренью, такими как: беспокойство, одышка.

Выводы: таким образом, интенсивность, а не продолжительность головной боли может быть пусковым механизмом для большинства, но не всех сопутствующих симптомов. Это исследование продемонстрировало клиническое значение болевого феномена и симптомов, ассоциированных с мигренью. Для того чтобы выделить специфику приступов мигрени и выяснить их особенности, изучение вегетативных явлений, сопровождающихся болевым феноменом, является особенно важной частью установления правильного диагноза.

Ключевые слова: мигрень, сопутствующие симптомы, интенсивность приступа мигрени, продолжительность приступа мигрени.

Introducere.

Migrena este considerată o tulburare a integrării stimulilor (somatosenzoriali, vizuali, auditivi și olfactivi) care ulterior pot determina apariția diverselor combinații de simptome [10,31]. Cel mai proeminent este sindromul algic (cefalee) care poate fi acompaniat de diverse semne asociate: fotofobie, fonofobie și greață/vomă, osmofobie. Termenul de *fotofobie* provine din greacă: *photo* – lumină și *phobia* – frică, deci, „frică de lumină” și a fost definită ca „sensibilitate anormală la lumină” [33, 30]. Estimările prevalenței fotofobiei în timpul accesului de migrenă variază de la 50% la 98% [38, 4]. Au fost identificate trei mecanisme prin care lumina interacționează cu sistemul nociceptiv. Prima cale a fost descrisă de Okamoto et al., în baza căreia după stimularea cu lumină puternică a fost observată activarea neuronilor în nucleul trigeminal caudal (NTC) prin fotoreceptori ai retinei, producând vasodilatație oculară și activarea neuronilor nociceptivi din cadrul vaselor sangvine. A doua cale pentru fotofobie descrie o conexiune directă dintre celulele ganglionare retiniene fotosensibile intrinseci (IPRGCs) și neuronii talamici, aceștia din urmă activându-se atât la stimuli nociceptivi, cât și la cei luminoși, ulterior proiectându-se difuz în cortexul senzitiv și asociativ [24, 30]. Recent a fost identificată de Nosedo et al. a treia cale, care nu implică nervul optic ci anume celulele ganglionare retiniene fotosensibile intrinseci (IPRGCs) din iris, care pot avea legătură cu fibrele aferente ale trigemenului, ocolind nervul optic, proiectându-se direct pe neuronii talamici, ulterior în multiple regiuni corticale numiți „neuroni ai fotofobiei” [26].

Fonofobia este definită ca hipersensibilitate la stimuli auditivi, implicând o senzație de disconfort sau durere [34] și afectează aproximativ 52%-82% pacienți în timpul unui atac de migrenă [38], iar aproximativ $\frac{3}{4}$ din ei raportează fonofobie chiar și în timpul perioadelor fără cefalee [36]. Substratul neuroanatomic pentru hipersensibilitate sonoră implică neuronii talamici, care se activează la stimuli nociceptivi și auditivi și se proiectează spre cortexul auditiv. Neuronii

senzitivi localizați în nucleii posteriori și laterali ai talamusului au proiecții corticale difuze, inclusiv spre cortexul auditiv primar și cortexul asociativ temporo-parieto-occipital [25].

Greața este un simptom comun și invalidant al migrenei. Conform literaturii de specialitate apariția greții este legată de conexiunea dintre neuronii trigemen și nucleul tractului solitar (NTS) al trunchiului cerebral. Totuși, greața poate fi deja prezentă în faza premonitorie [15]. Are loc activarea NTS ce primește informații de la aferențele vagale și aria postrema [41], nucleului motor dorsal al nervului vag ce determină relaxarea sfincterului esofagian inferior și a fundului gastric precedând vomă [13] și nucleului ambigu- unul dintre componentele respiratorii implicat în actul de vomă [23].

Osmofobia reprezintă sensibilitatea la mirosuri în timpul și între atacurile de migrenă și este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienți în timpul atacurilor de migrenă [18]. Rolul fundamental în apariția osmofobiei îl au neuronii talamici, care se proiectează pe mai multe arii corticale, în special pe cortexul olfactiv [25].

Aproximativ 60 - 70% dintre pacienții cu migrenă prezintă *alodinie cutanată* (AC) în timpul atacurilor [21, 1], ce constituie o durere, care apare în urma aplicării unor stimuli non dolori asupra pielii [22]. Mecanisme fiziopatologice implicate în apariția alodiniei cutanate țin de *fenomenul de sensibilizare centrală*: celulele din cornul posterior fără legătură cu senzorii periferici, rămân conectate la alte celule și la căile de transmitere la nivelul măduvei spinării, devin hiperexcitabile și își cresc, în timp, rata descărcărilor spontane de impulsuri; inflamația nociceptorilor produce sensibilizarea, desensibilizarea sau modificarea potențialelor praguri realizând hiperalgezia primară, alodinia, durerea spontană.

Pacienții cu migrenă raportează o *încordare musculară cervicală* (zonă extratrigeminală), care poate apărea în oricare dintre fazele migrenei [3]. Potrivit unui studiu, prevalența durerii cervicale în migrenă s-a determinat de a fi de 70,5% [5], iar frecvența mai înal-

tă este specifică pentru pacienții cu vârsta 30-49 ani. Sensibilitatea musculară cervicală în cadrul atacului de migrenă s-a dovedit a fi legată în mod specific de hiperestezie musculară, inclusiv a mușchilor sternocleidomastoidian, suboccipital și temporal [9]. Acest fapt sugerează transmiterea și răspândirea durerii prin interacțiune trigemino-cervicală, rezultând simptome de hiperalgezie și alodinie (complexul trigemino-cervical).

Scopul cercetării constă în evidențierea particularităților simptomelor asociate la pacienții cu migrenă (frecvența, durata și severitatea simptomelor asociate migrenei).

Obiectivele cercetării:

1. Analiza corelației dintre intensitatea și caracterul durerii de cap la pacienții cu migrenă și gradul simptomelor asociate migrenei.

2. Studiul legăturii dintre simptomele asociate migrenei și caracterul durerii, cât și durata ei în acces.

Materiale și metode:

În cadrul studiului transversal au fost examinați retrospectiv 94 de pacienți cu migrenă episodică frecventă și cronică care respectau criteriile de diagnostic ale migrenei conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția 3ICHD-3. Studiul a fost efectuat în cadrul Centrului de Cefalee și Tulburări Vegetative al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Dionid Gherman”.

Criterii de includere în studiu: pacienți cu diagnosticul de migrenă; pacienții cooperanți, care au dat acordul de participare în studiu; pacienți cu vârstă <18 ani.

Criterii de excludere din studiu: pacienți cu vârstă <18 ani; pacienții necooperanți, lipsa acordului de participare în studiu; pacienți care urmează tratament psihotrop mai mult de 1 lună; pacienți cu patologii organice (în special diabet zaharat, disfuncție tiroidiană sau alte tulburări endocrine; patologie cardiovasculară; pulmonară și altele); pacienți cu polineuropatie, radiculopatie sau operați de hernii vertebrale; pacienți cu traume ale membrilor inferioare; pacienții care fac abuz de alcool. Din numărul total de 94 cazuri analizate, conform criteriilor de includere și de excludere din studiu, am selectat 68 (72,34%) pacienți pentru lotul de bază cu cele mai frecvente asociații ale simptomelor dintre care 12 (12,77%) pacienți cu fenomene asociate {(fotofobie, fonofobie, osmofobie); (fonofobie, osmofobie); (fotofobie, fonofobie)}; 13 (13,83%) pacienți cu fenomene asociate de greață, fotofobie, fonofobie, vomă, osmofobie; 18 (19,15%) pacienți cu fenomene asociate de greață, fotofobie, fonofobie; 13 (13,83%) pacienți cu fenomene asociate de greață, fonofobie; 12 (12,77%) pacienți cu fenomene asociate de greață, fotofobie, fonofobie, osmofobie.

Rezultatele cercetării sunt prezentate prin valori relative, medii și raport. Semnificația rezultatelor a fost determinată pentru valorile medii prin deviația standard și testul de semnificație p. Semnificația valorilor relative a fost determinată prin calcularea Chi-pătrat și Î pentru 95% de semnificație a rezultatelor și pragul de semnificație „p”. Pentru a determina legătura dintre 2 caracteristici a fost utilizată metoda de corelație. Unele rezultate sunt prezentate prin tabele și diagrame.

Rezultate:

În studiu au fost incluși 68 pacienți cu migrenă, dintre care 6 (12,8%) bărbați și 62 (87,2%) femei. Vârsta medie în grupul total este de $31,90 \pm 8,04$ ani, vârsta minimă fiind 18 ani, vârsta maximă - 48 ani. Vârsta medie în grupul femeilor este de $32,34 \pm 8,24$ ani, iar în grupul bărbaților $27,33 \pm 3,27$ ani. S-a constatat că în studiu prevalează femeile, raportul fiind de 1:7.

Evaluarea corelațiilor dintre intensitatea durerii de cap și gradul simptomelor asociate migrenei

Figura 1 reflectă intensitatea durerii de cap evaluată pe o scală de la 0-10 și exprimată ca moderată (4-6/10), severă (7-9/10), foarte severă (10/10) după Scala Numerică Analogică (din maximum 10 puncte) față de gradul simptomelor asociate (0-3) cu χ^2 valori semnificative afișate.

Intensitatea durerii de cap a fost evaluată pe o scală de la 0-10, 10 fiind dureri insuportabile după Scala Numerică Analogică (din maximum 10 puncte). Simptomele asociate atacului de migrenă (greață, vomă, fotofobie, fonofobie, dureri și încordarea mușchilor cervicali, un ochi lăcrimează, neliniște, amețeli și pierderea conștienței, panică, lipsă de aer, ambii ochi lăcrimează, nasul curge sau este astupat) au fost clasificate pe o scală de la 0-3, variind de la nici una până la ușoară, moderată și severă. Au fost identificate corelații pozitive dintre intensitatea durerii de cap și simptome asociate ca: greață ($r = 0,36$, $p < 0,05$), vomă ($r = 0,25$, $p < 0,05$), fotofobie ($r = 0,36$, $p < 0,05$), fonofobie ($r = 0,52$, $p < 0,0001$), neliniște ($r = 0,24$, $p < 0,05$), panică ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Astfel, cu cât mai înaltă este intensitatea durerii de cap, cu atât mai pronunțat este gradul simptomelor asociate: greață, vomă, fotofobie, fonofobie, neliniște, panică. Alte corelații semnificativ statistice nu au fost constatate.

Evaluarea corelațiilor dintre durata durerii de cap și simptomele asociate migrenei

Spre deosebire de intensitatea durerii de cap, s-au observat corelații pozitive dintre durata durerii de cap (accesului) în ore și așa simptome asociate migrenei ca: neliniște ($R_{xy} = +0,34$, $p < 0,01$), lipsă de aer ($R_{xy} = +0,33$, $p < 0,01$).

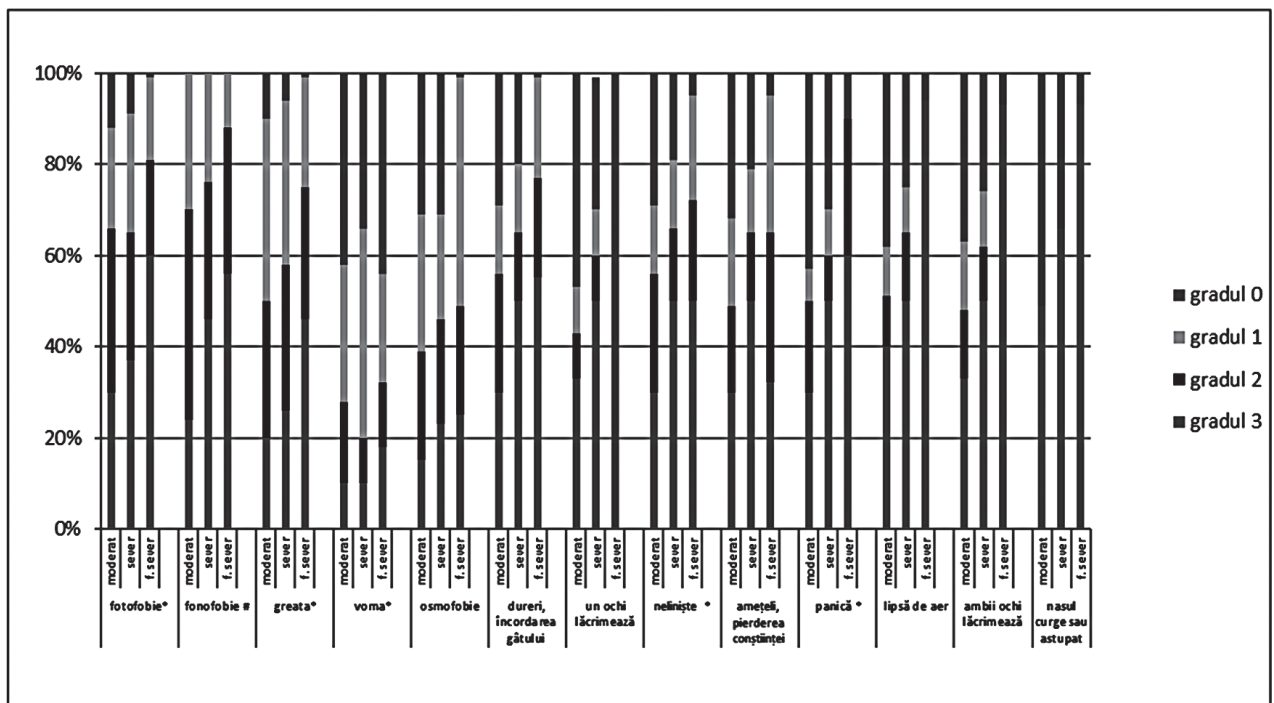
* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ # $p < 0,0001$

Figura 1. Intensitatea durerii de cap exprimată ca moderată (4-6 /10), severă (7-9 /10), foarte severă (10/10) vis-a-vis de gradul simptomelor asociate (0-3) cu χ^2 valori semnificative afișate.

Tabelul 1.

Corelațiile dintre caracterul durerii de cap și simptomele asociate migrenei.

Variabila	N	Zvâcnește	Apăsătoare	Înțepătoare	Pulsatilă	Strânge	Arzătoare	Împușcătoare	Surdă
Greută	56	Rxy=+0,28 *	Rxy=+0,27*	Rxy=+0,06	Rxy=+0,35 **	Rxy=+0,23	Rxy=+0,06	Rxy=+0,20	Rxy=+0,09
Vomă	13	Rxy=+0,46 ***	Rxy=+0,07	Rxy=+0,07	Rxy=+0,32 **	Rxy=+0,04	Rxy=+0,07	Rxy=+0,04	Rxy=+0,20
Fonofobie	53	Rxy=+0,17	Rxy=+0,34**	Rxy=+0,27 *	Rxy=+0,46 ***	Rxy=+0,10	Rxy=+0,11	Rxy=+0,09	Rxy=+0,20
Fotofobie	68	Rxy=+0,24*	Rxy=+0,42, ***	Rxy=+0,26 *	Rxy=+0,54#	Rxy=+0,25 *	Rxy=+0,17	Rxy=+0,15	Rxy=+0,20
Osmofobie	30	Rxy=+0,42 ***	Rxy=+0,16,	Rxy=+0,25 *	Rxy=+0,39 ***	Rxy=+0,10	Rxy=+0,11	Rxy=+0,20	Rxy=+0,17
dureri și încordarea gâtului	33	Rxy=+0,28 *	Rxy=+0,37 **	Rxy=+0,23 **	Rxy=+0,32 **	Rxy=-0,07	Rxy=+0,06	Rxy=+0,17	Rxy=-0,07
un ochi lacrimăază	10	Rxy=-0,07	Rxy=+0,09	Rxy=-0,15	Rxy=+0,28 *	Rxy=+0,15	Rxy=+0,06	Rxy=-0,13	Rxy=+0,04
Neliniște	33	Rxy=+0,20	Rxy=+0,07	Rxy=+0,05	Rxy=+0,20	Rxy=+0,07	Rxy=+0,04	Rxy=+0,20	Rxy=+0,20
amețeli sau pierderea conștiinței	29	Rxy=+0,07	Rxy=+0,26 *	Rxy= 0,00	Rxy=+0,11	Rxy=+0,07	Rxy=+0,20	Rxy=+0,05	Rxy=+0,15
Panică	16	Rxy=-0,18	Rxy=+0,20	Rxy=+0,06	Rxy= 0,00	Rxy=-0,13	Rxy=+0,09	Rxy=-0,17	Rxy=+0,23
Lipsa de aer	21	Rxy=+0,35 **	Rxy=+0,21	Rxy=+0,06	Rxy=+0,18	Rxy=+0,04	Rxy=-0,02	Rxy=+0,10	Rxy=+0,17
Ambii ochi lacrimăază	20	Rxy=+0,20	Rxy=+0,02	Rxy=+0,20	Rxy=+0,36 **	Rxy=+0,15	Rxy=+0,05	Rxy=+0,06	Rxy=+0,07
Nasul curge	5	Rxy=-0,17	Rxy=-0,01	Rxy=-0,04	Rxy=-0,02	Rxy=-0,18	Rxy=-0,17	Rxy=-0,07	Rxy=-0,15

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ # $p < 0,0001$

Evaluarea corelațiilor dintre caracterul durerii de cap și simptomele asociate migrenei

Caracteristicile durerii de cap (zvâcnește, apăsătoare, înțepătoare, pulsatilă, strânge, arzătoare, împușcătoare, surdă) au fost clasificate pe o scală de la 0-3, variind de la nici una până la ușoară, moderată și severă. Patru caracteristici ale durerii de cap: zvâcnește, pulsatilă, apăsătoare, înțepătoare, au prezentat corelații pozitive statistic semnificative cu unele

simptome asociate migrenei. Rezultatele sunt indicate în tabelul 1.

De remarcat, că au fost determinate corelații pozitive semnificativ statistice dintre intensitatea durerii de cap și caracterul durerii: apăsătoare ($r = 0,28$, $p < 0,05$), înțepătoare ($r = 0,24$, $p < 0,05$) și pulsatilă ($r = 0,24$, $p < 0,05$).

Observații de interes deosebit reprezintă corelațiile pozitive statistic semnificative dintre intensitatea

durerii de cap și simptomele asociate migrenei. Relația dintre intensitatea durerii de cap și simptomele asociate migrenei în care s-a observat că intensitatea durerii de cap în migrenă a fost strâns corelată cu fotofobia, fonofobia și vomă a fost studiată în lucrarea realizată de Kelman, L., & Tanis, D. (2006) [16]. Mai multe studii recente au demonstrat o relație directă între stimularea luminii și activarea terminațiilor nervoase ale nervului trigemen [6, 27]. În urma unui studiu realizat de Eckardt LB et al., s-a determinat, că durerea indusă prin injecție intramusculară cu clorură de sodiu a ramurii oftalmice a nervului trigemen a sporit gradul de fotofobie la pacienți cu migrenă [8]. Aceleași rezultate au fost obținute într-o altă cercetare efectuată Drummond PD et al. prin aplicarea de gheață pe frunte [7].

Există o relație bidirecțională între sistemele de modulare ale durerii trigeminale și sensibilitatea la lumină prin care acestea pot interacționa la mai multe niveluri anatomice de la globul ocular spre cortex. R. Burstein et al. (2010) a identificat o zonă de convergență a căilor nociceptive trigeminale și retiniene care contribuie la apariția fotofobiei, și anume talamusul posterior. Nosedá et al. a demonstrat că neuronii de ordinul III din talamusul posterior pot recepționa fibre aferente directe de la celulele ganglionare ale retinei și trimite proiecții în diferite arii corticale, inclusiv cortexul vizual, substrat în „matricea durerii” [25]. Aceste conexiuni anatomice explică exacerbarea durerii de lumină în cadrul migrenei [26].

Pacienții cu migrenă au fost mai sensibili la sunete atât în timpul atacurilor de migrenă, cât în perioada dintre atacuri [35], iar acest fapt poate indica că fonofobia nu este cauzată exclusiv de durere, ci poate apărea independent, ceea ce este în concordanță cu faptul că persoanele cu migrenă sunt, de regulă, mai sensibili la factorii de stres ai mediului înconjurător [29]. Aceleași constatări au fost menționate în studiului efectuat de Vanagaite Vingen J et al. (1998) [35]. În studiile sale Kayan et al. au încercat să explice fonofobia în cadrul migrenei ca o manifestare care rezultă din tulburarea tranzitorie a receptorilor cohleari din cauza perturbărilor sistemului arterial vertebro-bazilar [11]. Această ipoteză, a fost contestată de alți cercetători [28, 39] care explică că aceasta s-ar putea datora unei activități sporite a locusului coeruleus noradrenergic [19] sau disfuncției nucleilor rafeului ai trunchiului cerebral, care au rolul în procesarea senzorială și patogeniza migrenei [19] și fonofobie, iar faptul că acești nuclei sunt bilaterali prezintă o explicație suplimentară pentru bilateralitatea fonofobie în migrenă.

Relația dintre gheață și durerea de cap a fost evaluată experimental la pacienții cu migrenă în numeroase studii. Într-o cercetare efectuată de Drummond P. și

Granston A. (2005), producerea durerii prin aplicarea de gheață pe tâmpile a declanșat greață, dar nu a produs greață prin aplicarea gheții pe mână la cei cu migrenă sau prin aplicarea gheții pe tâmpile la cei care nu suferă de migrenă, iar acest lucru demonstrează activarea nervului trigemen. Totodată a fost observat faptul, că cu cât atacul de migrenă este mai sever, cu atât gradul de pronunție al fenomenului de greață este mai mare, ceea ce este în concordanță cu prezenta cercetare.

Cercetarea de față demonstrează, că spre deosebire de intensitatea durerii de cap, corelații pozitive statistic semnificative au fost identificate dintre durata accesului de migrenă (în ore) și unele simptome asociate migrenei, așa ca: neliniștea, lipsa de aer. Astfel, intensitatea și nu durata durerii de cap poate fi activatorul majorității, dar nu a tuturor simptomelor asociate. Migrena și tulburarea de panică sunt două afecțiuni, care au în comun o serie de modificări fiziologice și psihologice. Coroborând studiul realizat de Walter F. (1989) a fost observat, că pacienții cu simptome de tulburare de panică (neliniște și lipsă de aer) au raportat apariția mai frecventă a durerilor de cap, precum și atacuri de migrenă de durată mai lungă la pacienții cu antecedente de migrenă [32]. Durerile de cap în migrenă pot provoca o stare de panică sau invers. Este posibil ca un atac de panică să provoace apariția unui atac de migrenă și în mod reversibil migrena poate provoca atacuri de panică: debutul imprevizibil al unui atac sever și de lungă durată de migrenă poate provoca simptome de panică și o cascadă de simptome autonome [37]. În perioada dintre crize s-a observat apariția neliniștii și fricii legate de recurența atacului [37].

În cadrul cercetării realizate a fost observată prezența unei corelații pozitive statistic semnificative dintre fonofobie și caracterul pulsatil al durerii de cap. Vanagaite Vingen J et al. (1998) a demonstrat că pacienții cu migrenă au fost mai sensibili la sunete decât pacienții fără antecedente de migrenă, atât în timpul atacurilor, cât și în perioada dintre atacuri [35]. Astfel, pacienții cu migrenă au avut praguri de audibilitate mai reduse decât cei fără migrenă. Pacienții cu durere de cap unilaterală, cu caracter pulsatil au fost mai sensibili la sunete decât pacienții cu durere de cap bilaterală cu caracter apăsător.

Pacienții descriu frecvent caracterul durerilor de cap de tip pulsatil, apăsător, înțepător, zvâcnitor, de strângere, arzător, împușcător, surd. Durerea de cap de tip pulsatil, apăsător și înțepător corelează pozitiv puternic cu majoritatea simptomelor asociate migrenei. Durerea de tip arzătoare, împușcătoare, surdă prezintă o corelație pozitivă redusă cu simptomele asociate migrenei. Durerea de tip strângere, de asemena, prezintă o corelație pozitivă redusă cu simp-

tomele asociate migrenei, cu excepția fonofobiei. Există o corelație puternică între intensitatea durerii de cap și caracterul durerii: apăsătoare, înțepătoare și pulsatilă, dar nu au fost observate corelații statistice semnificative cu tipul durerii: zvâcnitoare, strângere, arzătoare, împușcătoare și surdă. Astfel, tipul zvâcnitor, de strângere, arzător, împușcător și surd sunt acele caractere ale durerii de cap care nu corelează cu intensitatea durerii de cap și poate explica de ce durerea în migrenă este diferită de celelalte caracteristici ale durerii de cap. Această constatare susține, de asemenea, relația dintre intensitatea durerii de cap și simptomele asociate. Rezultatele obținute în cercetarea noastră sunt în concordanță cu datele unui studiu efectuat de către Kelman, L., & Tanis, D. (2006) [16].

Concluzii.

Prezența și intensitatea fenomenului algic în migrenă este asociată cu prezența și intensitatea simptomelor asociate. Pacienții cu migrenă care au avut o durată mai mare a accesului de durere de cap asociază mai frecvent simptome de neliniște și lipsă de aer. Astfel, intensitatea și nu durata cefaleei poate fi activatorul majorității, dar nu a tuturor simptomelor asociate. Acest studiu a demonstrat importanța clinică a fenomenului algic și simptomelor asociate migrenei. Pentru a evidenția specificul atacurilor de migrenă și a elucida particularitățile acestora, studierea fenomenelor vegetative acompaniate fenomenului algic reprezintă o parte deosebit de importantă în vederea stabilirii diagnosticului corect.

Contribuție. *Cercetarea este efectuată în cadrul Proiectului de Stat 20.80009.8007.01*

Bibliografie:

1. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. In: *Neurology*. 2008; nr. 70, pp.: 1525–33.
2. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against
3. Calhoun AH, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. The prevalence of neck pain in migraine. In: *Headache*. 2010 Sep; nr. 50, pp. : 1273-1277.
4. Choi J.Y. et al. Usefulness of a photophobia questionnaire in patients with migraine. In: *Cephalalgia*. 2009, vol. 29, p. 953-959.
5. De Queiroz LP, Rapoport AM, Sheftell FD. Clinical characteristics of migraine without aura. In: *Arq Neuropsiquiatr*, 1988, nr. 56 (1), pp.: 78–82.
6. Dolgonos S, Ayyala H, Evinger C. Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways: another mechanism for photophobia. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; nr. 52, pp.: 7852–7858.
7. Drummond PD, Woodhouse A. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. In: *Cephalalgia*. 1993; nr.13, pp.: 321–324.
8. Eckardt LB, McLean JM, Goodell H. Experimental studies on headache: the genesis of pain from the eye. In: *Res Publ-Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1943; nr. 23, pp.: 209–227.
9. Fernandez-de-Las-Penas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine. In: *Eur J Neurol*. 2008; nr. 15, pp.: 162-168.
10. Goadsby, P. J., Holland, P. R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., & Akerman, S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. In: *Physiological Reviews*. 2017, nr. 97(2), pp.: 553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015.
11. Hood JD, Kayan A. Neuro-otology and migraine. In: Blau JN, editor. *Migraine*. London: Chapman and Hall, 1987, pp.: 597-611.
12. Horiuchi J., McDowall L.M., Dampney R.A. Vasomotor and respiratory responses evoked from the dorsolateral periaqueductal grey are mediated by the dorsomedial hypothalamus. In: *J. Physiol Lond*. 2009; nr. 587: pp.: 5149–5162. doi: 10.1113/jphysiol.
13. Hyland N.P., Abrahams T.P., Fuchs K., Burmeister M.A., Hornby P.J. Organization and neurochemistry of vagal preganglionic neurons innervating the lower esophageal sphincter in ferrets. In: *Comp Neurol*. 2001; nr.430, pp.:222–234. doi: 10.1002/1096-9861(20010205).
14. Kannan H., Yamashita H. Connections of neurons in the region of the nucleus tractus solitarius with the hypothalamic paraventricular nucleus: their possible involvement in neural control of the cardiovascular system in rats. In: *Brain Res*. 1985; nr. 329, pp.: 205–212. doi: 10.1016/0006-8993(85)90526-8.
15. Kaube H, Keay KA, Hoskin KL, Bandler R, Goadsby PJ. Expression of c-Fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat. In: *Brain Res*. 1993; nr. 629, pp.: 95–102. doi: 10.1016/00
16. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. In: *Cephalalgia*. 2006; nr. 26, pp.: 548–553.
17. Kelman L. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. In: *Headache*. 2005, nr. 45, pp.: 1038–1047.
18. Kelman L. The place of osmophobia and taste abnormalities in migraine classification: a tertiary care study of 1237 patients. In: *Cephalalgia*. 2004 ; nr. 24, p.940.
19. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brain-stem influences on the cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. In: *Headache*. 1983; nr. 23, p.258.
20. Lebensohn JE. The nature of photophobia. In: *Arch Ophthalmol*. 2017, nr.12, pp.: 380–383. doi: 10.1001/archophth.1934.00830160084010.
21. Lipton R.B., Bigal ME, Ashina S., Burstein R., Silberstein S., Reed M.L. Cutaneous allodynia in the migraine population. In: *Ann Neurol*. 2008; nr. 63, pp.: 148–158.
22. MODOVANU, Ion, ODOBESCU, Stela, CONCESCU, Diana. Alodinia cefalică și extracefalică la pacienții cu migrenă cronică: studiu multimodal al sensibilită-

- ții. In: *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Ed. a 10-a. Chișinău: CEP Medicina, 2009, vol. 3: Probleme actuale în medicina internă, pp. 312-318.*
23. Nakazawa K., Umezaki T., Zheng Y, Miller A.D. Behaviors of bulbar respiratory interneurons during fictive swallowing and vomiting. In: *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; nr. 120: pp.: 412–418. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70285-8.
24. Nosedá R, Constandil L, Bourgeois L, et al. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain. In: *J Neurosci.* 2010; nr. 30(43), pp.: 14420–14429.
25. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. In: *J Neurosci.* 2011; nr. 31(40), pp.: 14204–14217.
26. Nosedá R., Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. In: *Curr Opin. Neurol.* 2011, vol. 4, p. 197-202.
27. Okamoto K, Tashiro A, Chang Z, Bereiter DA. Bright light activates a trigeminal nociceptive pathway. In: *Pain.* 2010; nr. 149, pp.: 235–242.
28. Olsson JE. Neurotologic findings in basilar migraine. In: *Laryngoscope* 1991; nr. 101, pp.: 1-41.
29. Rojahn J, Gerhards F. Subjective stress sensitivity and psychological responses to an aversive auditory stimulus in migraine and control subjects. In: *J Behav Med.* 1986; nr. 9, pp.: 203-12.
30. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: *Trends Neurosci.* 2011, vol. 34, p. 572-580.
31. Schwedt, T. J. (2013). Multisensory integration in migraine. *Current Opinion.* In: *Neurology*, nr. 26(3), pp.: 248–253. doi:10.1097/wco.0b013e328360ed
32. Stewart, W. F., Linet, M. S., & Celentano, D. D. Migraine headaches and panic attacks. In: *Psychosomatic Medicine, 1989, nr. 51(5), pp.: 559–569.* doi:10.1097/00006842-198909000-00007.
33. Trobe J.D. Photophobia in anterior visual pathway disease. In: *J Neuroophthalmol.* 2002, vol. 22, p. 1-2.
34. Tschiasny K. Stapedioparalytic phonophobia („hyperacusis”) in a deaf ear. *Laryngoscope (St Louis)* 1949, nr. 59, pp.: 886-903.
35. Vanagaite Vingen J, Pareja JA, Wren. Oslo. ISSN 0333-1024. 0, white LR, stovner LJ. Phonophobia in migraine. 1998; nr. 18, p. 243.
36. Vingen J.V., Pareja J.A., Storen O., White L.R., Stovner L.J. Phonophobia in migraine. In: *Cephalalgia.* 1998; nr. 18, pp.: 243–249.
37. VonKorff MR, Eaton WW, Keyl PM: The epidemiology of panic attacks and panic disorders. In: *Am J Epidemiol.* 1985, nr. 122(6), pp.: 970-981.
38. Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, Auterith A, Srim M, Zebenholzer K, Aydinkoc K, Kienbacher C, Wanner C, Wessely P. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. In: *Cephalalgia.* 2004; nr. 24, pp.: 12–17.
39. Woodhouse, A., & Drummond, P. D. *Mechanisms of Increased Sensitivity to Noise and Light in Migraine Headache.* In: *Cephalalgia, 1993, nr. 13(6), pp.: 417–421.* doi:10.1046/j.1468-2982.1993.1306417.x.
40. Wu, Y., & Hallett, M. *Photophobia in neurologic disorders.* In: *Translational Neurodegeneration, 2017, nr. 6(1).* doi:10.1186/s40035-017-0095-3.
41. Yuan CS, Barber WD. Area postrema: gastric vagal input from proximal stomach and interactions with nucleus tractus solitarius in cat. In: *Brain Res Bull.* 1993; nr. 30(1–2), pp. : 119–125.

CZU: 616.311:616.516-076

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.42>

ASPECTE CLINICO-MORFOPATOLOGICE ALE LICHENULUI PLAN ORAL

¹Irina IVASIUC, Asistent universitar

²Marina MARKARYAN, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

²Gayane MANRIKYAN, asistent universitar

³Natalia SHACAVETS, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

¹Simion LEVCO, asistent universitar

²Mikayel MANRIKYAN, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

²Izabella VARDANYAN, doctor în științe medicale, Conferențiar universitar

¹Tatiana MARIȚOI, asistent universitar

¹Olga CHEPTĂNARU, doctor în științe medicale, asistent universitar

⁴Daniela- Elena COSTEA, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

¹Diana UNCUȚA, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar.

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină din Erevan „M.Heratsi”, Erevan, Armenia

³ Universitatea de Stat de Medicină din Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Universitatea din Bergen, Bergen, Norvegia

e-mail: irina.ivasiuc@usmf.md

Rezumat.

Lichen plan oral este o afecțiune cronică, mucocutanată cu o etiologie needentificată. Cel mai mult sunt afectate femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 ani. Rata incidenței pe întreaga populație este de 1-2%. Tipic sunt prezente leziuni bilaterale, albicioase, uneori poartă un caracter ulceros. Importanța acestei afecțiuni este legată de frecvența apariției, de asemănarea clinică cu alte boli ale mucoasei, uneori prezentând dureri persistente și de posibila relație cu carcinomul scuamos. Există câteva ipoteze în ceea ce privește etiologia aceste maladii, din ele fac parte: factorul genetic, infecțios, psihogenic și autoimun. Stabilirea diagnosticului lichenului plan oral se efectuează în baza examenului clinic și morfopatologic unde se obține informație privind schimbări la nivel de țesut și celule.

Cuvinte cheie: lichen plan oral, examen morfopatologic, afecțiune mucocutanată.

Summary: Clinical and morphopathological aspects of oral lichen planus.

Oral lichen planus is a chronic, mucocutaneous condition with an unidentified etiology. Women between the ages of 30 and 60 are most affected. The incidence rate for the entire population is 1-2%. Bilateral lesions are typically whitish, sometimes ulcerated. The importance of this condition is related to the frequency of occurrence, the clinical resemblance to other diseases of the mucosa, sometimes with persistent pain and the possible relationship with squamous cell carcinoma. There are several hypotheses regarding the etiology of these diseases, they include: the genetic factor, infectious, psychogenic and autoimmune. The diagnosis of oral plan lichen is made on the basis of clinical and morphopathological examination where information on changes in tissue and cells is obtained.

Key words: Oral lichen planus, morphopathological examination, mucocutaneous condition.

Резюме: Клинико-морфопатологические аспекты красного плоского лишая полости рта.

Красный плоский лишай полости рта представляет собой хроническое кожно-слизистое заболевание с неустановленной этиологией. Больше всего страдают женщины в возрасте от 30 до 60 лет. Заболеваемость всего населения составляет 1-2%. Двусторонние поражения обычно беловатые, иногда изъязвленные. Важность этого состояния связана с частотой встречаемости, клиническим сходством с другими заболеваниями слизистой оболочки, иногда с упорным болевым синдромом и возможной связью с плоскоклеточным раком. Существует несколько гипотез относительно этиологии этих заболеваний, к ним относятся: генетическая факторная, инфекционная, психогенная и аутоиммунная. Диагноз плоского лишая полости рта ставится на основании клинического и морфопатологического обследования, при котором получают информацию об изменениях в тканях и клетках.

Ключевые слова: Красный плоский лишай полости рта, морфопатологическое обследования, кожно-слизистое заболевание.

Introducere.

Lichenul plan este o afecțiune mucocutanată a epiteliului scuamos stratificat, mediată imunologic, care afectează mucoasele bucale și genitale, pielea,

unghiile și scalpul. Este o boală cronică, marcată de exacerbări și remisiuni. Tipic sunt prezente leziuni bilaterale, albicioase, uneori poartă un caracter ulceros. Importanța acestei afecțiuni este legată de

frecvența apariției, de asemănarea clinică cu alte boli ale mucoasei, uneori prezentând dureri persistente și de posibila relație cu carcinomul scuamos [1]. Erasmus Wilson a descris pentru prima dată în 1866 lichenul ruber. Kaposi a raportat prima variantă clinică a bolii, lichenul pemfigoid ruber, în 1892. Wickham a remarcat în 1895 liniile albe reticulate caracteristice pe suprafața papulelor lichenului plan, cunoscute astăzi drept striurile Wickham. iar Darier a făcut prima descriere formală a modificărilor histopatologice asociate lichenului plan [8]. Prevalența și incidența exact nu sunt cunoscute. Cel mai frecvent afectează persoanele cu vârsta între 30 și 60 de ani, de toate rasele, cu precădere femeile, și foarte rar copiii [2]. Lichenul plan oral apare mai frecvent decât forma cutanată și tinde să fie mai persistent și mai rezistent la tratament [3]. Deși cauza lichenului planul este necunoscută, este în general considerat a fi un proces mediat imunologic care la microscop seamănă a fi o reacție de hipersensibilitate. Acest lucru este coroborat de prezența lichenului în multe afecțiuni autoimune [6,7]. Există câteva ipoteze în ceea ce privește etiologia acesteia, din ele fac parte: factorul genetic, infecțios, psihogenic și autoimun [10].

Materiale și metode.

Studiul a fost efectuat pe 15 pacienți cu vârsta cuprinsă între 46 și 71 ani. Din ei, 10 fiind femei și 5 bărbați. Toți pacienții având maladii cronice asociate. Diagnosticul a fost efectuat în baza anamnezei și examenului clinic al pacienților. Testele de laborator sunt necesare pentru a efectua o analiză a stării generale ale organismului, deoarece în majoritatea cazurilor afecțiunile mucoasei bucale pot apărea sau agrava pe fondul maladii generale. A fost efectuat examenul microbiologic: analiza de apreciere a microflorei cavității bucale, sensibilitatea la antibiotice, aprecierea fungilor din

cavitatea bucală pe mediul Saubouraud și sensibilitatea la antimicotice. Biopsia tisulară este standardul de aur în diagnosticul afecțiunilor mucoasei cavității bucale. Constă în obținerea unui specimen de țesut afectat pentru examinarea histopatologică. Se obține informație privind schimbări la nivel de țesut și celule [4,9].

Rezultate și discuții.

Sunt descrise câteva tipuri de lichen plan oral: forma reticulară sau tipică keratotică, forma plachetară, forma atrofică (eritematoasă) sau exudativ-hiperemică, forma erozivă (ulcerativă) și forma buloasă [5]. Microscopic semnele caracteristice lichenului plan oral sunt: hipercheratoza (1), vacuolizarea celulelor stratului bazal cu keratinocite apoptotice – corpusculi coloizi (2), prezența infiltratului limfocitar la limita între epiteliu și țesutul conjunctiv (3) [6] (Figura 1).



Figura 1. Semnele morfopatologice caracteristice lichenului plan bucal

Lichen plan oral forma reticulară (Figura 2). Se caracterizează prin numeroase linii chertotice sau striuri albe care se întrepătrund (așa-numitele strii



Dr. Irina Ivăsiuc

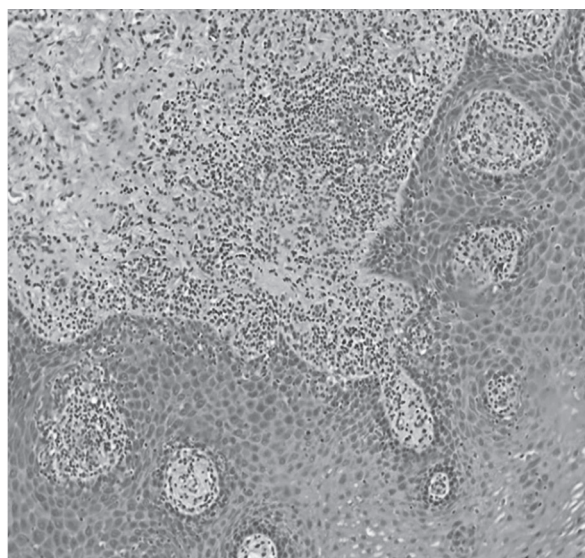


Figura 2. Lichen plan oral forma reticulară

Wickham) care produc un desen inelar sau dantelat. De obicei stiele sunt amplasate bilateral, simetric pe mucoasa orală. De asemenea pot fi observate pe limbă, mai rar pe gingii și buze. Această formă de obicei nu provoacă careva simptome clinice, și sunt depistate la un control de rutină [5].

Morfopatologic se manifestă prin fragmente de țesut tapetate cu epiteliu scuamos cu paracheratoză, stratul subepitelial caracterizat prin prezența infiltratului inflamator constituit preponderent din limfocite, limitat la porțiunea superioară a țesutului conjunctiv, degenerare hidropică focală a stratului bazal. Prezența corpusculilor coloizi.

Lichen plan oral forma plachetară (Figura 3). Forma plachetară clinic seamănă cu leucoplazia, însă are o distribuție multifocală. Plăcile de obicei au o suprafață ușor reliefată sau netedă și plată. Cel mai des apare pe suprafața dorsală a limbii și mucoasa bucală [5].

Morfopatologic. Fragment biptic de talie mică cu epiteliu scuamocelular benign cu hipercheratinizare marcată, focar ulcerativ cu infiltrat limfo-plasmocitar marcat, degenerescența stratului bazal cu prezența de unici corpusculi apoptotici de tip Civatte, contur epitelial dințat, se determină colonii fungice (confirmate prin reacția histochimică Grocott kit și TB-Stain Histo kit). În stroma subepitelială pe traiecul

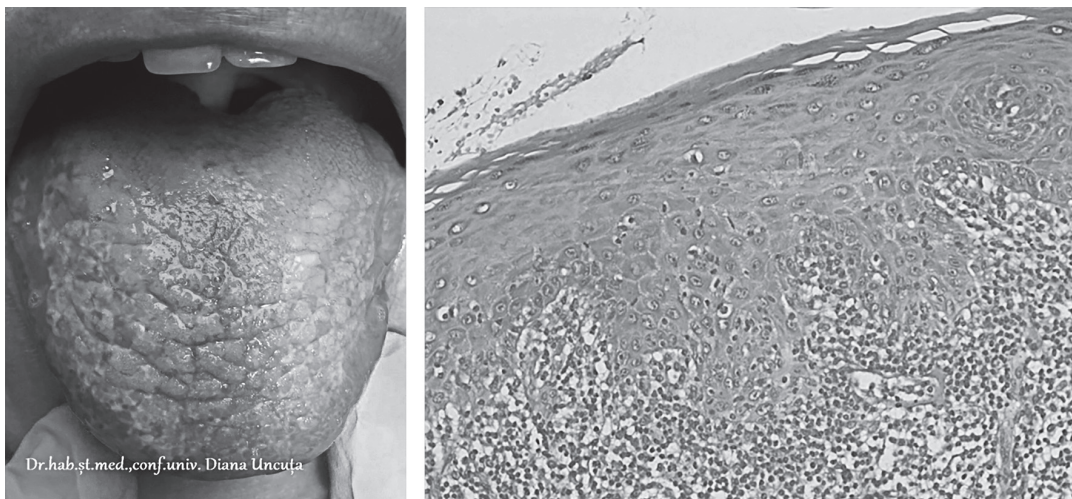


Figura 3. Lichen plan oral forma plachetară

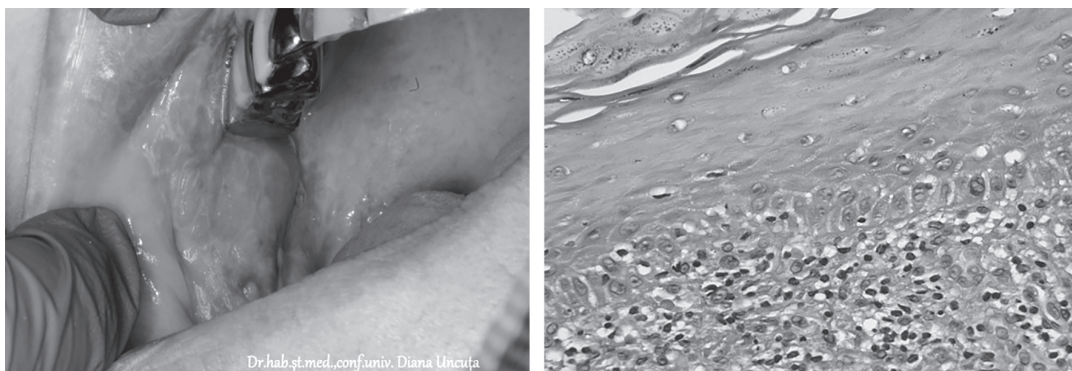


Figura 4. Lichen plan oral forma erozivă

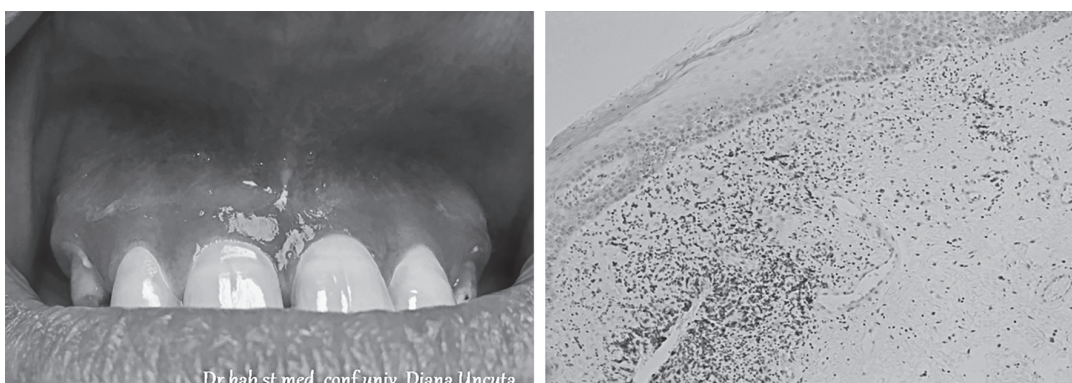


Figura 5. Lichen plan oral forma exudativ-hiperemică

fibrelor colagenice se determină exprimare marcată a reacției histochemice Congo Red Hgman kit caracteristică pentru Amiloidoză, control pozitiv la lumina Polarizantă. Concluzie: Tabloul histopatologic înalt sugestiv pentru diagnosticul de Lichen Plan (patern eroziv). Amiloidoză (posibil de origine secundară).

Lichen plan oral forma erozivă (Figura 4). În forma erozivă, centrul leziunii prezintă ulcerării. Ulcerul este acoperit cu o membrană fibrinoasă. Evoluția bolii este mai dinamică cu implicarea a noilor zone de la o săptămână la alta. La examinarea clinică se atestă strii albicioase în jurul eroziunii [5].

Morfopatologic. Fragment biptic de talie mică cu epiteliu scuamocelular benign cu paracheratinizare și hipergranuloză neuniformă, degenerarea stratului bazal cu prezența de unici corpusculi apoptotici de tip „Civatte bodies”, hiperplazia epidermală neuniformă cu contur epitelial dințat. În stroma subepitelială se determină infiltrat limfo-plasmocitar în aspect de bandă densă.

Lichen plan oral forma exudativ-hiperemică (Figura 5). Se caracterizează prin apariția a unor pete roșii cu stiuiri albe foarte fine. Poate fi asociată cu forma erozivă sau reticulată. Propoția între ariile atroifice și keratinizate deobicei variază pe toată suprafața afectată. Cel mai des este afectată ginigia atașată cu o distribuție neregulată pe cadrane. Simptomele clinice se caracterizează prin senzație de arsură în cavitatea bucală, sensibilitate și discomfort [5,8].

Morfopatologic. Fragment tisular tapetat de epiteliu scuamocelular benign, hiper-orto-parakeratotice și hipergranuloză neuniformă, focar ulcerativ cu infiltrat inflamator cronic marcat în zona ulcerativă și infiltrat inflamator cronic în focar în zona cu epiteliu păstrat, agregate de macrofage epitelioidice, se determină colonii bacteriene și fungice (confirmate prin reacția histochemică Grocott kit și TB-Stain Histo kit), degenerescența neuniformă a stratului bazal, ușoară proliferare fibroasă subepitelial (reacția picrofuxină van Gieson exprimare pozitivă). Reacția histochemică Congo Red Hgman kit (pentru amiloidoză) negativă.

Concluzii.

Lichenul plan este o afecțiune inflamatorie cronică, idiopatică, cu evoluție autolimitată, uneori recidivantă, care poate interesa tegumentul, mucoasele, foliculul pilos și unghiile.

Există câteva ipoteze în ceea ce privește etiologia acesteia, din ele fac parte: factorul genetic, infecțios, psihogenic și autoimun.

Pacienții diagnosticați cu lichen plan oral în majoritatea cazurilor prezintă afecțiuni generale precum sunt: hepatita cronică virală B sau C, afecțiuni neurologice, artrită reumatoidă, disfuncții hormonale, afecțiuni gastrice s.a.

Bibliografie.

1. Alaizari Na, Al-Maweri Sa, Al-Shamiri Hm., Tarakji B., Shugaa-Addin B. *Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis*. Australian Dental Journal. 2016; 61: 282-287.
2. Carrozzo M. *Understanding the Pathobiology of Oral Lichen Planus*. Curr Oral Health Rep. 2014; 1: 173-179.
3. Hakki OK, Merve E. *Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus*. Ann Dermatol. 2015; 27(5): 485-91.
4. Jing W, van der Waal I. *Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015; 20 (2): e199-204.
5. Kragelund C., Reibel J., Hietanen J., Hadler-Olsen E., Johannessen C., Kenrad B, Nylander K , Puranen M., Salo T., Syrjänen S., Søland T.M., Van der Waal I., Van der Wal E. *Scandinavian Fellowship for Oral Pathology and Oral Medicine: guidelines for oral pathology and oral medicine in the dental curriculum*. Eur J Dent Educ. 2012; 16: 246-253.
6. Monea AM. *Patologie orală*. Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu Mureș, 2015: 78-89.
7. Regezi G.A., Sciubba J.J., Jordan R.C. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. Seventh edition, 2017: 97-102.
8. Rotaru D. I., Badea M., Avram R.: Lichenul plan oral și afecțiunile sistemice, Clujul Medical Volumul LXXXI, 2008: 545-549.
9. Unčuța D. *Delimitarea diagnostică și terapiile moderne ale stomatitelor herpetice*. monografie, Chișinău 2013: 72-75.
10. Ziu E, Petrescu Z. *Lichen plan eroziv și ulcerat (leziuni mucoase și cutanate) asociat cu hepatită cronică persistentă și pancitopenie*. DermatoVenerol. (Buc.). 56, 2011: 379-386.

CZU: 616-006-073.8

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.43>

ROLUL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IMR) ÎN DIAGNOSTICUL PATOLOGILOR TUMORALE ȘI SOMATICE

Simion MARGA – doctor în științe medicale, conferențiar universitar,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de radiologie și imagistică,
Centrul Medical „MagnaMed”

Tel: 069206250, e-mail: magnasemion@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este o investigație noninvazivă, ce permite investigația anatomică, dar și a proceselor fiziologice ale corpului uman, pentru diagnosticarea tumorilor, a maladiilor somatice etc. IRM poate fi diversificată în neuroimagistică, cardio-vasculară, musculo-scheletală, funcțională, angiografie și alte specializări și tehnici.

Scopul lucrării. Analiza posibilităților și eficienței aplicării IRM în diagnosticul tumorilor și patologiilor somatice într-un an de activitate (2021-2022) la o instalație Ingenia Ambition-1,5T și posibilitățile funcționale anuale.

Materiale și metode. Au fost efectuate investigații IRM la Instalația Rezonanță Magnetică Ingenia Ambition-1,5T Philips la 8789 bolnavi cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 84 ani, cu tumori și maladii somatice, aplicând tehnicile și protocoalele corespondente nivelului investigațional. Au fost aplicate protocoalele în diferite planuri (axial, coronarian, sagital, oblice), și tehnici precum ar fi: T2w, T1w, PD, FLAIR, SWI, DWI, DWI_ZOOM, DTY, DWI_BS, STIR, SPIR, T1_mDIXON, T2_mDIXON, 3D-DIR, T1w+Cdyn, T2*perfuzie, ASL perfuzie, 3D pCASL perfuzie, Spectro, BTFE, dualFFE, MRSP, mDIXON_quantification.

Cuvinte cheie: Rezonanță magnetică, diagnostic, tumori, patologii somatice, eficacitate.

Summary: The role of magnetic resonance imaging (IMR) in the diagnosis of tumor and somatic pathologies.

Introduction. Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive investigation, which allows the anatomical investigation, but also the physiological processes of the human body, for the diagnosis of tumors, somatic diseases, etc. MRI can be diversified into neuroimaging, cardiovascular, musculoskeletal, functional, angiography, and other specializations and techniques.

The purpose of the work. Analysis of the possibilities and effectiveness of the application of MRI in the diagnosis of tumors and somatic pathologies in one year of activity (2021-2022) at an Ingenia Ambition-1.5T installation and the annual functional possibilities.

Materials and methods. MRI investigations were performed at the Ingenia Ambition-1.5T Philips Magnetic Resonance Facility on 8,789 patients aged between 1 month and 84 years, with tumors and somatic diseases, applying the techniques and protocols corresponding to the investigative level. The protocols were applied in different planes (axial, coronary, sagittal, oblique), and techniques such as T2w, T1w, PD, FLAIR, SWI, DWI, DWI_ZOOM, DTY, DWI_BS, STIR, SPIR, T1_mDIXON, T2_mDIXON, 3D -DIR, T1w+Cdyn, T2*perfusion, ASL perfusion, 3D pCASL perfusion, Spectro, BTFE, dual FFT, MRSP, mDIXON_quantification.

Keywords: Magnetic resonance, diagnosis, tumors, somatic pathologies, efficacy.

Аннотация: Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике опухолевой и соматической патологии

Введение. Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это неинвазивное исследование, которое позволяет исследовать анатомию, а также физиологические процессы в организме человека для диагностики опухолей, соматических заболеваний и т. д. МРТ можно разделить на нейровизуализацию, сердечно-сосудистую, костно-мышечную, функциональную, ангиографию и другие специализации и методы.

Цель работы. Анализ возможностей и эффективности применения МРТ в диагностике опухолей и соматических патологий за один год работы (2021-2022) на установке Ingenia Ambition-1,5T и годовые функциональные возможности.

Материалы и методы. В магнитно-резонансной лаборатории Ingenia Ambition-1.5T Philips проведены МРТ-исследования 8789 пациентов в возрасте от 1 месяца до 84 лет с опухолями и соматическими заболеваниями с использованием методов и протоколов, соответствующих исследовательскому уровню. Протоколы применялись в разных плоскостях (аксиальной, коронарной, сагитальной, косой) и в таких техниках, как: T2w, T1w, PD, FLAIR, SWI, DWI, DWI_ZOOM, DTY, DWI_BS, STIR, SPIR, T1_mDIXON, T2_mDIXON, 3D- DIR, T1w+Cdyn, T2* перфузия, перфузия ASL, перфузия 3D pCASL, Spectro, BTFE, dualFFE, MRSP, mDIXON_квантификация.

Ключевые слова: магнитно-резонансная диагностика, опухоли, соматические патологии, эффективность.

Introducere.

Metoda IRM este deosebită de alte metode tomografice, fiind absolut inofensivă, fără consum de iradiere, unică prin următoarele modalități:

- Metodă unică, prin intermediul căreia are loc consumarea energiei electromagnetice, fapt ce necesită crearea condițiilor speciale de omogenitate a câmpului magnetic planic, situație care impune crearea a unui câmp magnetic de omogenitate înaltă și gradienti puternici ai acestuia [1-5];

- Utilizarea excitărilor prin folosirea radiofrecvențelor cu intervale largi frecvențiale (1-100 MHz);

- Posibilitatea vizualizării practice a tuturor compartimentelor anatomice ale corpului uman cu conținut lichidian;

- Utilizarea MR-spectroscopiei în aprecierea metabolismului tisular [6-8].

Producerea instalațiilor de rezonanță magnetică la începuturi era orientată după principiul ”cu cât mai înalt câmpul magnetic, cu atât mai bine”, orientându-se spre instalațiile cu câmp magnetic înalt (3,0 – 7,0 T), la momentul actual însă orientarea este direcționată către optimizarea parametrilor instalațiilor, elaborarea modalităților de reducere a costurilor investigațiilor de rutină, majorării calității imaginilor și optimizarea torentului de pacienți.

Principalele realizări în domeniul IRM în ultimii ani sunt marcate de majorarea esențială a vitezei de obținere a imaginilor și a rezoluției spațiale prin diferite metode cum ar fi amplificarea gradientilor, elaborarea noilor tipuri de bobine, modalitățile de scanare paralelă. De asemenea este remarcabilă lărgirea posibilităților și modalităților de scanare cu administrarea agentului de contrast și post-procesarea acestora [9-10].

Materialie și metode.

Au fost efectuate investigații IRM la Instalația Rezonanță Magnetică Ingenia Ambition-1,5T Philips la 8789 bolnavi cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 84 ani cu tumori și maladii somatice aplicând tehnicile și

procoloalele corespondente nivelului investigațional. Au fost aplicate procoloalele în diferite planuri (axial, coronarian, sagital, oblice), și tehnici precum ar fi: T2w, T1w, PD, FLAIR, SWI, DWI, DWI_ZOOM, DTY, DWI_BS, STIR, SPIR, T1_mDIXON, T2_mDIXON, 3D-DIR, T1w+Cdyn, T2* perfuzie, ASL perfuzie, CASL perfuzie, Spectro, BTFE, dualFFE, MRSP, mDIXON_quantification.

Rezultate și discuții.

Cercetarea și analiza au demonstrat că pe parcursul anului 2021-2022 la Instalația IRM Ingenia Ambition-1,5T, au fost efectuate 8789 investigații de diferit profil (Tabelul 1.). Majoritatea IRM au fost efectuate pe profilurile cerebral – 28,6% și vertebral – 57,9%. Cele mai puține investigații au fost realizate pe profilurile cord și gât, 0,03% și 0,05% corespunzător.

Tabelul 1.

Structura investigațiilor IRM

IRM	c. a.	%
IRM abdominal	312	3,6
IRM cerebral	2527	28,6
IRM articulatii	233	2,6
IRM vertebral	5084	57,9
IRM cord	3	0,03
IRM fetal	5	0,05
IMR GL Mamară	14	0,2
IRM DwibsPh	11	0,1
MRSP	45	0,6
IRM tesuturimoicervicale	30	0,3
IRM bazin mic	373	4,2
Total body	152	1,8
Total pacienti 2021	8789	100

Tabelul 2. elucidează polimorfismul diagnosticului stabilit în urma investigațiilor efectuate.

Figurile 1-13 evidențiază iconografic profilurile de investigații și patologii depistate. Clinicienii oncologi solicită lărgirea investigațiilor IRM pentru patologia oncologică a glandei mamare mai ales în tumorile T₁ mic, (Tis).

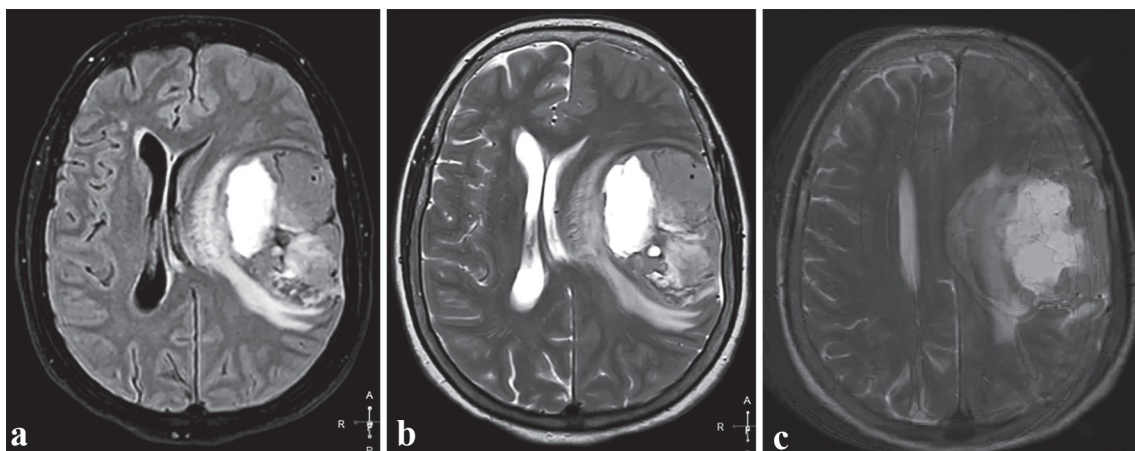


Figura 1. IRM cerebral. Imagini în plan axial, a – FLAIR, b – T2w, c – T1w cu agent de contrast în fuziune cu T2w. Tumoră intra-cerebrală, regiunea temporo-parietală pe stânga.

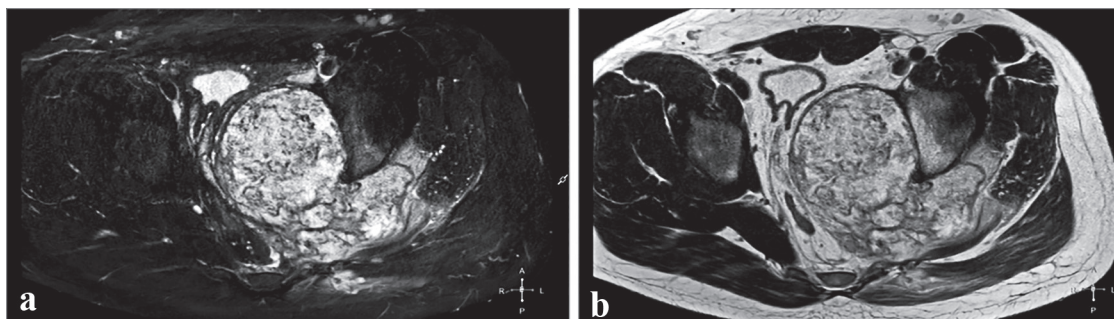


Figura 2. IRM pelvian în plan axial, a – T2w mDIXON cu supresiune de grăsimi, b – T2w mDIXON. Tumoră intra-extrapelviană.

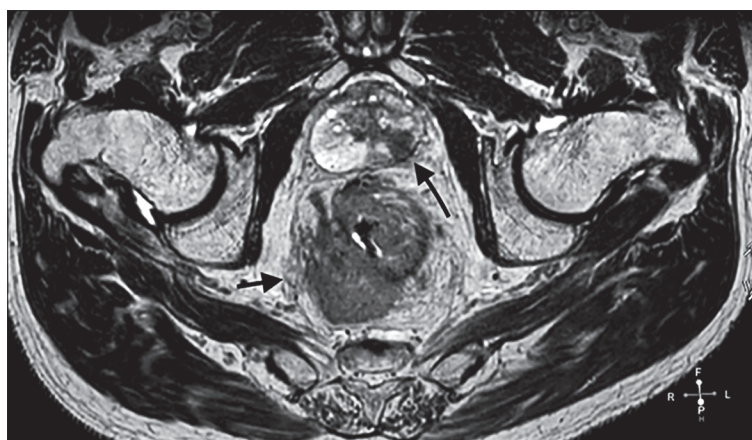


Figura 3. IRM pelvian în plan axial, T2w. Cancer de rect (săgeată scurtă) și cancer de prostată (săgeată lungă).

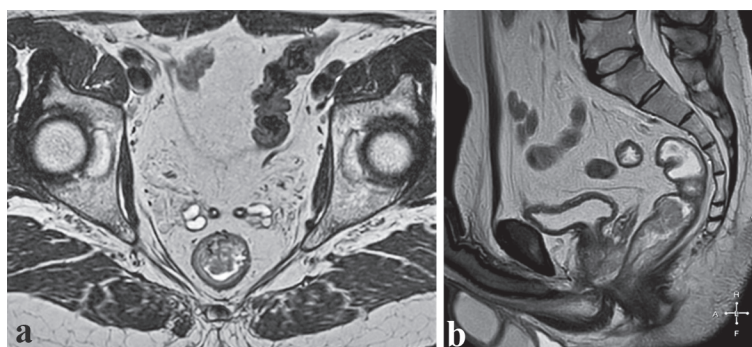


Figura 4. IRM pelvian în secvența T2w (planuri axial (a) și sagital (b). Formațiune polipoidă la nivelul mucoasei rectale, fixată pe picior lat, pe peretele anterior).



Figura 5. IRM pelvian în plan sagital, secvența T2w. Cancer ednometrial cu extindere în canalul cervical.

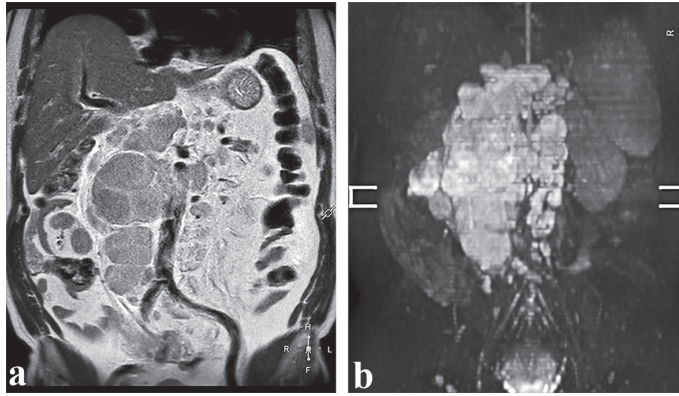


Figura 6. IRM abdominal în plan coronarian, T2w (a) și DWI_BS. Afectarea masivă a nodulilor limfatici para-aortici, para-cavali și de hil hepatic – limfom.

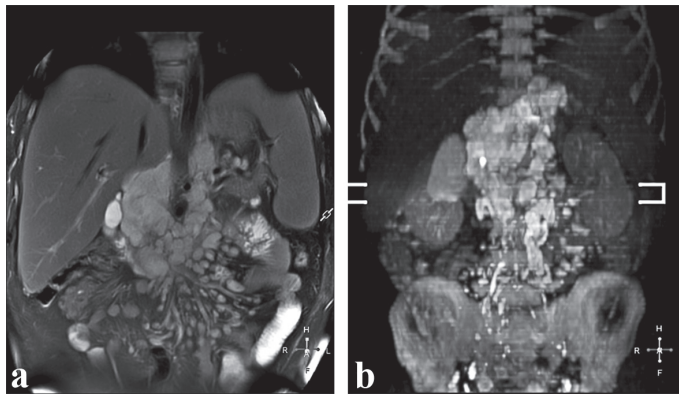


Figura 7. IRM abdominal în plan coronarian, T2w SPIR (a), DWI_BS (b). Afectarea masivă a nodulilor limfatici mezenteriali, para-aortici, para-cavali și de hil hepatic – sarcoidoză.

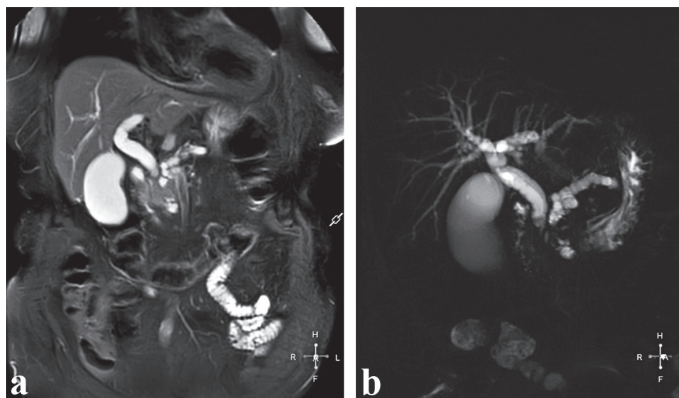


Figura 8. IRM abdominal în plan coronarian. Secvențe T2w SPIR (a) și Colangio-pancreato-grafie (MRSP). Tumoră de cefal pancreatic cu stenozarea căilor biliare și pancreatice, care apar difuz pronunțat dilatate.

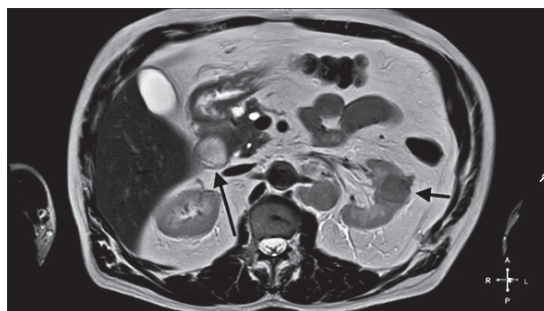


Figura 9. IRM abdominal în plan Axial, secvența T2w. Tumoră de rinichi cu afectarea metastatică a nodulilor limfatici de hil renal (săgeată scurtă). Formațiune de volum în lumenul duodenal (săgeată lungă) – hamartrom.

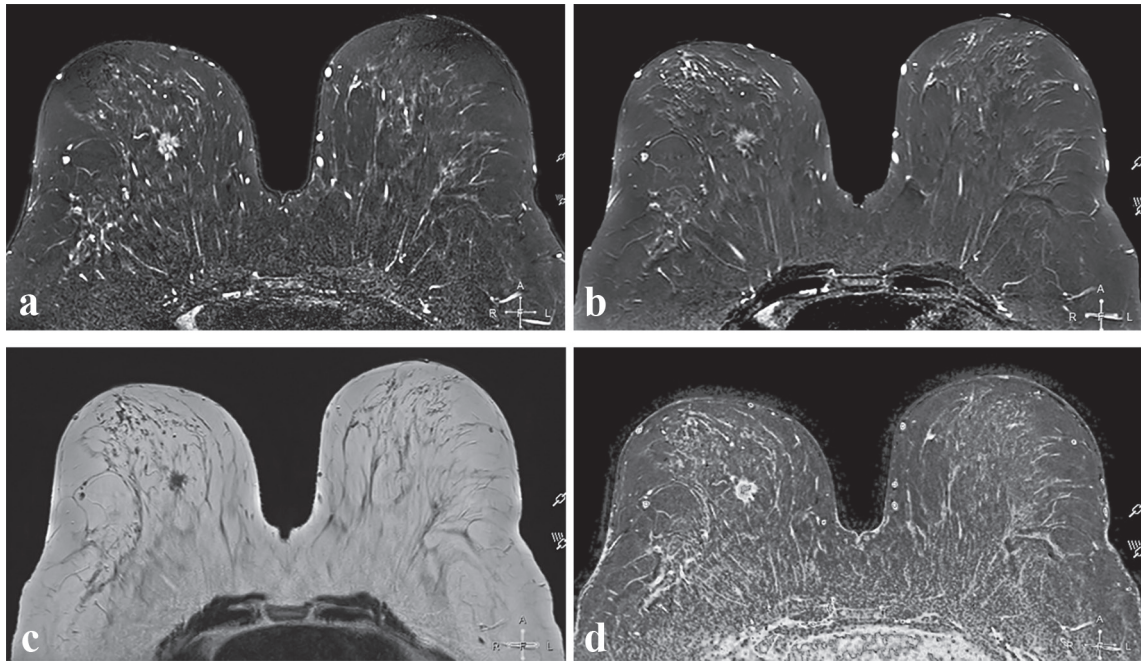


Figura 10. Examen IRM al glandei mamare. Imagini axiale în tehnicile T2 SPAIR (a), STIR (b), T2w (c), T1w eTRIVE cu agent de contrast în regim dinamic. Se atestă infiltrat tumoral nodular centimetric, cu aspect clasic de Cr mamar pe dreapta.

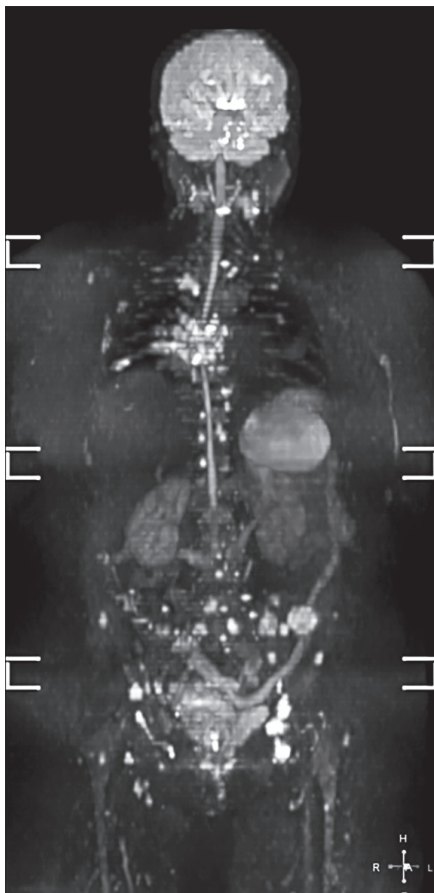


Figura 11. Investigația IRM în regim DWI_BS (pseudo PET-CT, corp integru). Se atestă afectarea metastatică a scheletului, cu prezența de focare patologice infra-supra-centimetrice la nivelul oaselor bazinului, coloanei vertebrale (masiv la nivelul dorsal mediu) și grilajului costal. În anamneză Cr mamar.

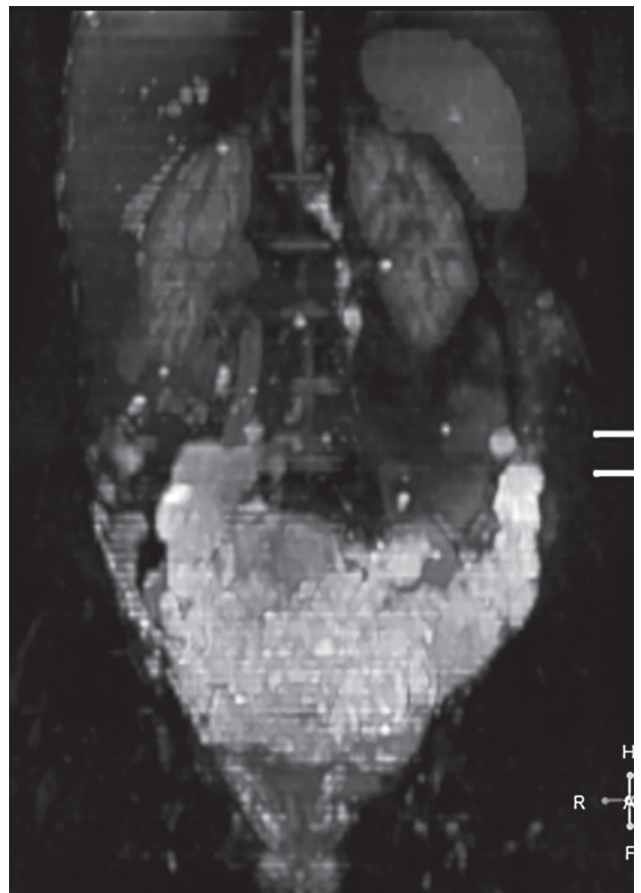


Figura 12. Investigația IRM în regim DWI_BS (pseudo PET-CT), nivelul abdominal și pelvian. Se atestă tumoră masivă bi-ovariană, cu implantare pe recesele peritoneale, pe dreapta până la nivelul ficatului, cu metastazare în nodulii limfatici para-cavali, ficat și splină.

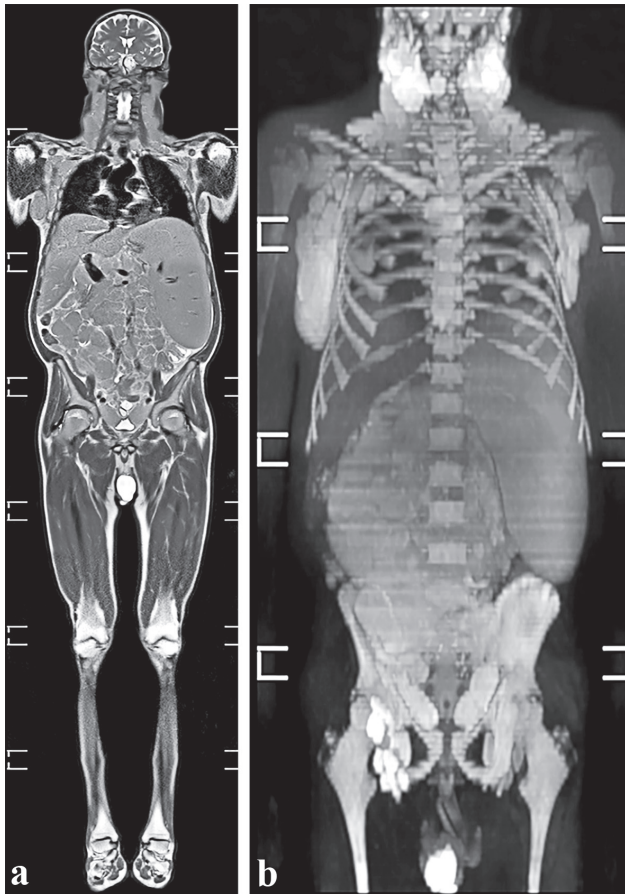


Figura 13. IRM în regim corp integru (Total Body) și regim DWI_BS (pseudo PET-CT). Imagini coronariene în secvențele T2w (a), și DWI-BS (b). Se atestă afectarea patologică masivă a nodulilor limfatici iliaci, pelvieni, abdominali, para-aortici, para-cavali, de hepatic, axilari și cervicali. Splenomegalie. Histopatologic – limfom non-hodgkin.

Concluzii:

1. IRM este o investigație imagistică eficientă, non invazivă, care nu folosește radiația, are o tendință de creștere a indicațiilor, semnificativă în ultimul timp. La o instalație IRM Ingenia Ambition-1,5T au fost efectuate într-un an (2021-2022) 8789 investigații, iar posibilitatea funcțională anuală e de 22 000 investigații, ce argumentează majorarea volumului, dar și implicarea IRM în procesul screening-ului.

2. În perioada 2021-2022 au fost efectuate 8789 (100%) IRM cu următoarea structură: abdominală – 3,6%, cerebrală – 28,6%, articulațiilor – 2,6%, vertebrală – 57,9%, a cordului – 0,03%, la gât – 0,05%, glanda mamară – 0,2%, Dwibs Ph – 0,1%, MRSP – 0,6%, țesuturilor moi regiunii cervicale – 0,3%, a bazinului mic – 4,2%, total body – 1,8%.

3. Diagnosticul IRM a coincis cu cel morfologic în diagnosticul tumorilor în 87% cazuri.

4. Sunt oportune cercetări științifice ulterioare în domeniul eficacității IRM vs alte investigații imagistice (mamografie digitală, TC, PET-CT).

Bibliografie:

1. Rinck, P. Magnetic Resonance in Medicine. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum. 7th edition. 2013
2. Reiser, M. F. Magnetic Resonance Tomography. Springer, 2007.
3. The Basics of MRI. Joseph P. Hornak. 2020.
4. Magnetic Resonance Imaging. The Basics. Christakis Constantinnides. 2014.
5. Christen D. Barras, Tarek A. Yousry, and Frederik Barkhof. Neuroanatomy for the Neuroradiologist. Springer Nature Switzerland AG 2019.
6. MRI of the Whole Body An Illustrated Guide to Common Pathologies. Edited by Kshitij Mankad, Edward TD, Hoey Amit Lakkaraju, Nikhil Bhuskute. 2011.
7. Jackson A. Buckley D. L. Parker G. J. M. (Eds.) Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Springer 2005.
8. Thomas C. Kwee. Taro Takahara, Reiji Ochiai Rutger, Nievelstein A. J., Luijten Peter R. Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. EurRadiol (2008) 18: 1937–1952.
9. Deborah Levine, Boca Raton London New York Singapore, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School Boston, Massachusetts, U.S.A. Atlas of Fetal MRI. 2005.
10. Nadine Girard and Thierry A. G. M. Huisman. Fetal MRI of the Brain. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015.

CZU: 616.831-005.4-073.8-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.44>

EFICACITATEA IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ (IRM) ÎN DIAGNOSTIC, REVASULARIZARE, REPERFUZIE ȘI MONITORIZARE A PROCESELOR POSTISCHEMICE CEREBRALE

Simion MARGA – doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Catedra de radiologie și imagistică,

Centrul Medical „MagnaMed”.

Tel: 069206250, e-mail: margasemion@gmail.com

Rezumat.

Introducere. Accidentul vascular cerebral ischemic reprezintă o maladie cu o incidență în creștere, o cauză a deceselor și o problemă a dizabilităților, ce necesită cercetări în domeniul revascularizării și reperfuziei, a monitorizării schimbărilor postischemice cerebrale.

Scopul lucrării – realizarea unei analize a eficacității IRM în aspect de diagnostic, de revascularizare a suprafeței ischemice, de reperfuzie în timp și de monitorizare post-AVC cerebral ischemic.

Materiale și metode. Au fost analizate investigații IRM cerebrale a 2527 (100%) cazuri evidențiate în Centrul Medical „MagnaMed” pe parcursul anului 2021. AVC ischemic a fost stabilit la 1541 (61%) bolnavi. 122 IRM au fost analizate sub aspect de monitorizare în dinamică la momentul AVC, la 7 zile post-AVC, la 180 zile și 360 zile. Au fost determinate și analizate criteriile de diagnostic AVC ischemic, revascularizarea cu administrarea agentului de contrast, criteriile de reperfuzie și recanalizare la timpul etapizat.

Concluzii: IRM identifică procesele de ischemie, de revascularizare și reperfuzie și poate servi ca metodă de monitorizare cu criterii specifice de refuncționalitate a creierului după AVC. Criteriile de revascularizare au stabilit rezultate concludente la a 7-a zi, la 180 zile și la 360 zile consecutive.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral ischemic, revascularizare, reperfuzie, monitorizare.

Summary: The effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis, revascularization, reperfusion, and monitoring of postischemic cerebral processes

Introduction. Ischemic cerebrovascular accident is a disease with an increasing incidence, a cause of death, and a disability problem, which requires research in the field of revascularization and reperfusion, and monitoring of postischemic cerebral changes.

The aim of the work – is to carry out an analysis of the effectiveness of MRI in terms of diagnosis, revascularization of the ischemic surface, reperfusion over time, and post-ischemic brain stroke monitoring.

Materials and methods. Brain MRI investigations of 2527 (100%) cases identified in the “MagnaMed” Medical Center during 2021 were analyzed. Ischemic stroke was established in 1541 (61%) patients. 122 MRIs were analyzed in terms of dynamic monitoring at the time of stroke, 7 days post-stroke, 180 days, and 360 days. Ischemic stroke diagnostic criteria, contrast agent revascularization, reperfusion, and recanalization criteria at the staged time were determined and analyzed.

Conclusions: MRI identifies the processes of ischemia, revascularization, and reperfusion and can serve as a method of monitoring with specific criteria of the functional brain after stroke. Revascularization criteria established conclusive results at 7 days, 180 days, and 360 consecutive days.

Keywords: ischemic stroke, revascularization, reperfusion, monitoring.

Резюме: Эффективность магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике, ревазуляризации, реперфузии и мониторинге постшемических мозговых процессов.

Введение. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения - заболевание с нарастающей заболеваемостью, причина смерти и проблема инвалидизации, требующая исследований в области ревазуляризации и реперфузии, мониторинга постшемических изменений головного мозга.

Цель работы – провести анализ эффективности МРТ с точки зрения диагностики, ревазуляризации ишемизированной поверхности, реперфузии в динамике и мониторинга постшемического инсульта головного мозга.

Материалы и методы. Проанализированы МРТ головного мозга 2527 (100%) случаев, выявленных в МЦ «МагнаМед» за 2021 г. Ишемический инсульт установлен у 1541 (61%) пациента. Проанализировано 122 МРТ в условиях динамического наблюдения в момент инсульта, через 7 дней после инсульта, через 180 и 360 дней. Определены и проанализированы диагностические критерии ишемического инсульта, критерии ревазуляризации контрастным веществом, реперфузии и реканализации в этапные сроки.

Выводы: МРТ выявляет процессы ишемии, реваскуляризации и реперфузии и может служить методом мониторинга со специфическими критериями функционального состояния головного мозга после инсульта. Критерии реваскуляризации установили убедительные результаты через 7 дней, 180 дней и 360 дней подряд.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реваскуляризация, реперфузия, мониторинг.

Introducere.

IRM – imagistica prin rezonanță magnetică, prin scanare, care utilizează un camp magnetic destul de puternic, unde radio și un computer; investigație bazată pe fizica particulelor.

În momentul în care asupra protonilor de hidrogen acționează un camp magnetic, acestea se aliniază spre o anumită direcție, ulterior ei sunt expuși unor impulsuri de unde radio și se produce o reorientare. Acest timp de revenire la direcția lor inițială diferă de la țesut la țesut, ce oferă posibilitatea diferențierii lor. Ulterior, receptorul scannerului IRM detectează schimbările, care se procesează de către computer și se formează imaginea. Pentru unele patologii se folosesc substanțe de contrast, de obicei gadolinium, care evidențiază procesul patologic. IRM cerebral evaluează în detaliu anatomic sistemul nervos central

și detectează schimbările anatomice, dar și a vaselor sanguine și a parenchimului cerebral. Unii autori au studiat procesele post-AVC, dinamica lor în aspectul patofiziologic, alții au încercat să stimuleze recanalizarea și reperfuția cu diferite preparate, studiind IRM dynamic, la anumite vreme postischemică. Au încercat să decrie perspectiva problemei cercetării specialiști în medicina genomică. Au fost descrise strategiile, acțiunile, experimentele pe animalele de laborator, folosind vectorii adenovirali, supraexpresia de factori vasodilatatori (CGRP, e Nos) sau/și angiogenici (bFGF, VEGF), care au demonstrat un răspuns rapid, dar tranzitor și eficient caracterizat prin vasodilatare și îmbunătățirea fluxului sanguin în țesuturile afectate de ischemie. Aceste cercetări sunt în derulare la triajurile clinice, în fazele specifice ale cercetărilor genomice și tisulare, histologice, imunohistochimice etc.,

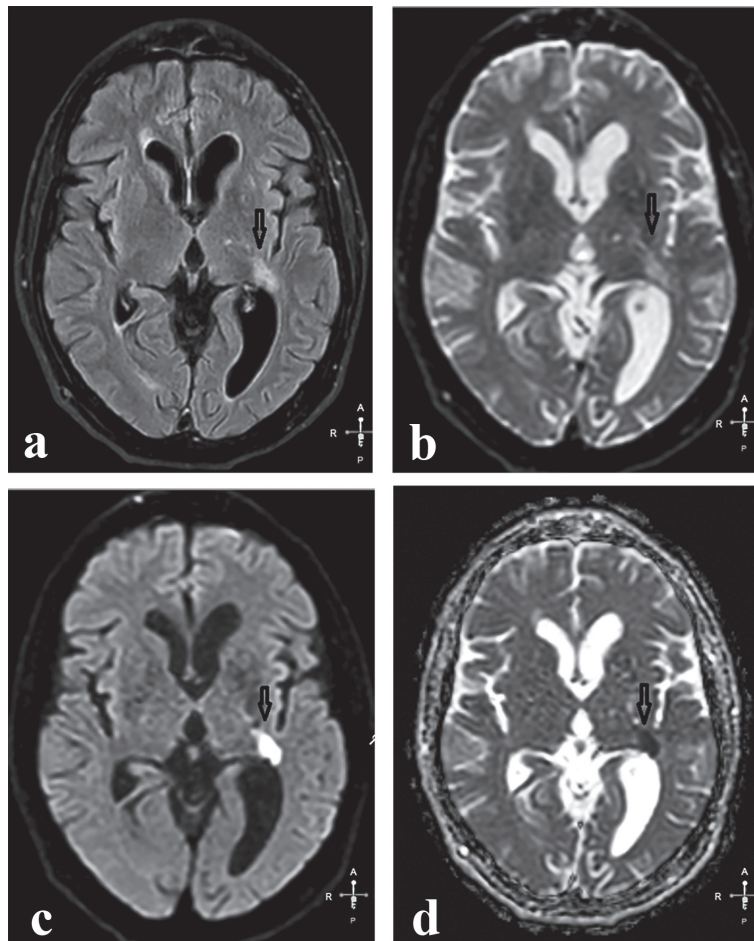


Figura 1. IRM cerebral în plan axial. Modificări ischemice acute marcate de aparență diferită în diverse tehnici de scanare, a - tehnica FLAIR, focar în hipersemnal (săgeată lungă); b - tehnica DWI, factorul b = 0, ambele focar în hipersemnal (săgeată lungă); c - tehnica DWI, factorul b = 400, focar în hipersemnal (săgeată lungă); d - tehnica DWI-ADC, focar în hiposemnal (săgeată lungă).

toate acestea denotă importanța și actualitatea problemelor AVC cerebral și recanalizării, revascularizării și reperfuziei cerebrale postischemice.

Scopul lucrării – analiza eficacității IRM în diagnosticul AVC cerebral ischemic, revascularizare, reperfuzie și monitorizarea proceselor post-AVC.

Materiale și metode.

Au fost efectuate IRM cerebral a 2527 (100%) cazuri în Centrul Medical „MagnaMed” pe parcursul anului 2021. AVC ischemic a fost stabilit la 1541 (61%) bolnavi. 122 IRM au fost analizate sub aspect de monitorizare în dinamică la momentul AVC, la 7 zile post-AVC, la 180 zile și 360 zile. Au fost stabilite și analizate criteriile de diagnostic AVC ischemic, re-

vascularizarea cu administrarea agentului de contrast, criteriile de reperfuzie la timpul etapizat.

Rezultate:

La bolnavii cu AVC apar schimbări patologice ale creierului ce se redau prin imagini IRM. Imaginile sunt analizate în perioada atât acută, cât și în dinamică, potențial pentru monitorizare la 180 și 360 zile post-AVC. În baza analizei a celor 122 cazuri AVC și a dinamicii schimbărilor patologice la perioadele deschise au fost deduse analitic criteriile de diagnostic IRM, dar și a celor de monitorizare și de recanalizare și/sau reperfuzie.

Mai jos sunt prezentate imagini ale investigațiilor IRM cerebral cu AVC în dinamică (Figurile 1, 2, și 3).

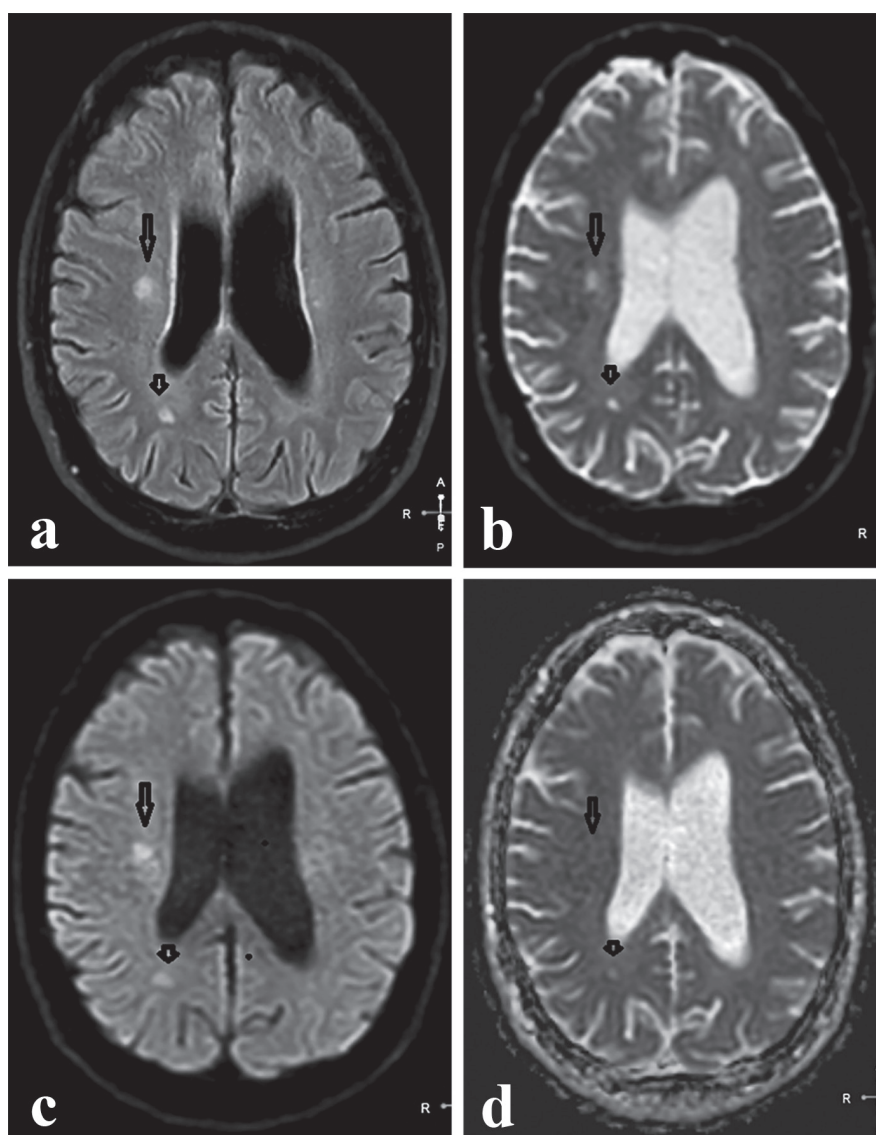


Figura 2. IRM cerebral în plan axial. Modificări post-ischemice de diferită vechime cu diferit exod, marcat de aparență diferită în diverse tehnici de scanare, a - tehnica FLAIR, ambele focare în hipersemnal (săgeată lungă și scurtă) l; b - tehnica DWI, factorul b = 0, ambele în hipersemnal focare (săgeată lungă și scurtă); c - tehnica DWI, factorul b = 400, ambele în hipersemnal focare (săgeată lungă și scurtă); d - tehnica DWI-ADC, focarul de proiecția ganglionilor bazali în izosemnal (săgeata lungă), focarul din regiunea occipitală în hipersemnal (săgeata scurtă).

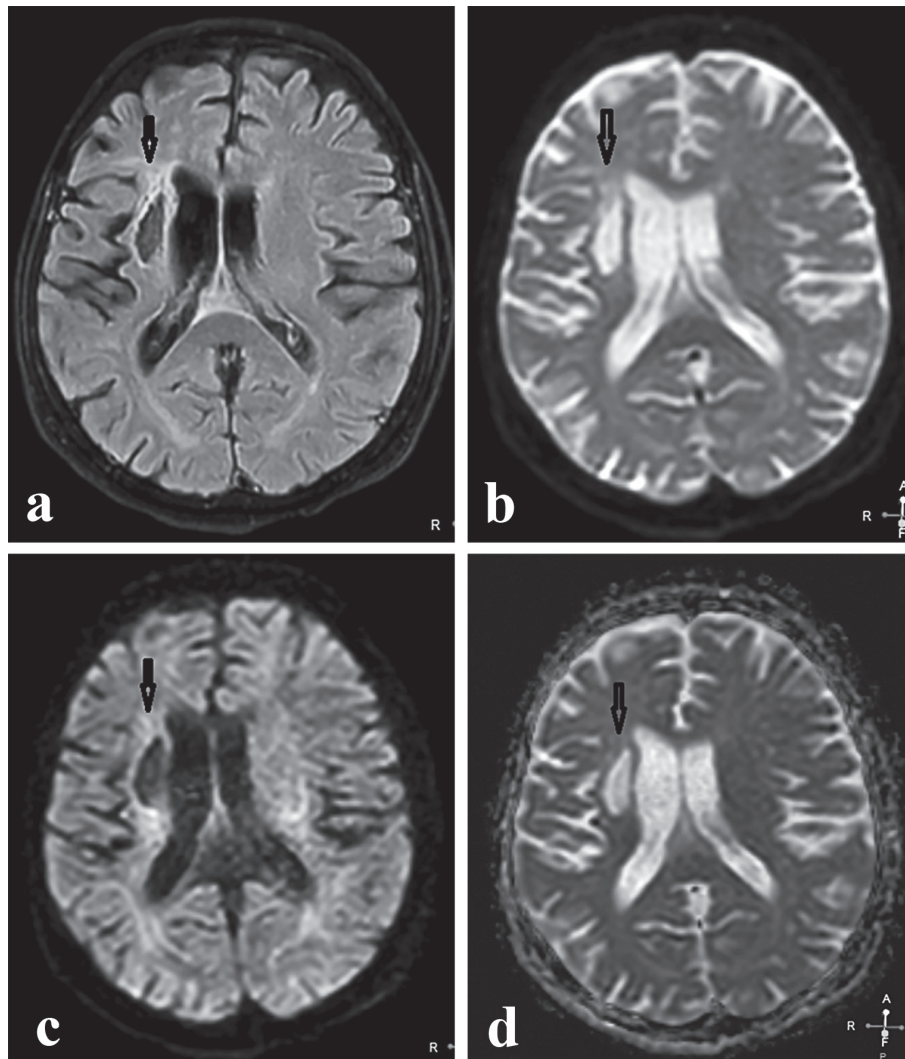


Figura 3. IRM cerebral în plan axial. Modificări post- ischemice tardive marcate de aparență diferită în diverse tehnici de scanare, a - tehnica FLAIR, sector cavitatar-gliotic în hiposemnal (săgeată lungă); b - tehnica DWI, factorul $b = 0$, sector cavitatar-gliotic în hipersemnal (săgeată lungă); c - tehnica DWI, factorul $b = 400$, sector cavitatar-gliotic în hiposemnal (săgeată lungă); d - tehnica DWI-ADC, sector cavitatar-gliotic în hipersemnal (săgeată lungă).

Concluzii.

1. Criteriile IRM de diagnostic ale accidentului vascular cerebral ischemic acut:

- Sector patologic cu semnal hiperintens în tehnicile T2w, FLAIR;

- Sector patologic cu semnal moderat hipointens în T1w;

- Sector patologic marcat de restricția veridică a factorului de difuziune, vizualizată prin semnal hiperintens în mai mulți b-factori (0, 50, 400, 800, 1000, 1200, etc), și semnal hipointens în calcularea ADC (coeficient de difuzie aparentă).

2. Criteriile IRM de diagnostic al accidentului vascular cerebral hemoragic acut:

- Sector patologic cu semnal hiperintens cu includeri hipo/izointense în tehnicile T2w, FLAIR;

- Sector patologic cu semnal moderat hipointens cu includeri hiperintense în T1w;

- Sector patologic marcat de restricția veridică a factorului de difuziune, vizualizată prin semnal hiperintens în mai mulți b-factori (0, 50, 400, 800, 1000, 1200, etc), și semnal hipointens în calcularea ADC (coeficient de difuzie aparentă).

3. Dinamica și monitorizarea AVC ischemic are particularități care se evidențiază prin glioză în majoritatea cazurilor la 86 (70,5%), dar și prin formarea pseudochistelor la 23 (18,8%), care necesită timp îndelungat pentru reabsorbție, un an (72 (59%)) și recanalizare și reperfuție ulterioară.

4. Criteriile IRM de reperfuție și recanalizare a accidentului vascular cerebral ischemic:

- Creșterea secundară a intensității semnalului DWI
- Modificarea secundară a valorilor ADC
- Modificarea semnalității T2w în timp
- Evoluția secundară a CBF (tranzitului sanguin cerebral), CBV (volumul sangvin cerebral), MTT

(timpul mediu de tranzit), ce permite identificarea regiunilor de hipoperfuzie și hiperperfuzie.

- Creșterea semnaltății RM a lichidului cefalorahidian în FLAIR.

5. Sunt necesare cercetări speciale ale vascularizării, recanalizării, reperfuziei după administrarea substanțelor medicamentoase tradiționale post-AVC, dar și elaborarea unor substanțe cu proprietăți atât de revascularizare, reperfuzie, cât și de plasticitate și revitalizare, studierea proceselor prin IRM corelate clinic și funcțional.

Bibliografie:

1. Amin Hardik P., Schindler Joseph L. Vascular Neurology Board Review: An Essential Study Guide 1st ed. 2017 Edition, Kindle Edition, Springer. ISBN 331939603X.

2. Tintinalli, Judith E., Kelen, Gabor D., Stapczynski, J. Stephan; Medicina de Urgență, Ghid pentru studiu comprehensiv, vol. I, 2009, 141-144.

3. Groppa, S., Zota, E., Grigor, V. et al. Tratatamentul specific trombolitic în accidentele vasculare cerebrale. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2006, nr. 4(8), pp. 23-25. ISSN 1857-0011.

4. Goyal M., Demchuk, A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12; 372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.

5. Rinck P.A. Magnetic resonance in medicine: A Critical Introduction. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum. Published by BoD, Germany. 432 p. ISBN 978-3-7460-9518-9

6. Collin, C., Wade, D.T., Davies, S., Horne, V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud.* 1988;10(2):61-3. doi: 10.3109/09638288809164103.

7. Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation.* 1999 Aug 3;100(5):468-74. doi: 10.1161/01.cir.100.5.468.

8. Wang, H., Katovich, M.J., Gelband, C.H., Reaves, P.Y., Phillips, M.I., Raizada, M.K. Sustained inhibition of angiotensin I-converting enzyme (ACE) expression and long-term antihypertensive action by virally mediated delivery of ACE antisense cDNA. *Circ Res.* 1999 Oct 1;85(7):614-22. doi: 10.1161/01.res.85.7.614.

9. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Реабилитация в неврологии. Монография. 2001.

10. Simion Marga, S., Apostol Gh. Modificari morfologice a miocardului la animalele de laborator in condițiile ischemie/reperfuzie. În: Materialele Conferinței Științifice Internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”, 7-8 octombrie 2022, ediția a V-a. Chișinău: Print Caro, 2022, ISBN 978-9975-56-935-4.

CZU: 616.12-007.2-053.1-089.168.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.46>

BENEFICIILE APLICĂRII MONOCUSPEI SINTETICE ÎN CORECȚIA RADICALĂ A TETRALOGIEI FALLOT: REZULTATE POSTOPERATORII PRECOCE

Varvara NAGHIȚA¹ – medic rezident anul III, cercetător științific

Eduard CHEPTANARU¹ – asistent universitar

Anatol CIUBOTARU¹ - dr. hab. șt. med, prof. univ.

Vasile CORCEA² – conf. dr., șef laborator de cercetare

Iurie GUZGAN² – conf. dr., cercetător științific coordonator

¹Clinica chirurgie cardiovasculară a USMF” N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²Laborator științific Chirurgie MCC, SCR” T. Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Tetralogia Fallot (TF) prezintă o prevalență mondială în mediu de 1 la 3000 nou-născuți vii, astfel reprezentând cea mai frecventă malformație cardiacă cianogenă. Tipul de corecție radicală abordat depinde de severitatea stenozei tractului de ejecție a ventriculului drept (TEVD), care se apreciază în dependență de scorul Z a inelului valvei arterei pulmonare (VAP). TF cu un scor $Z < -3$, necesită plastie de lărgire a VAP cu aplicare transanulară a petecului din pericard autolog. Regurgitarea la nivel de valvă pulmonară este cea mai frecventă și severă complicație a acestui tip de corecție radicală, în special în perioada postoperatorie precoce. Utilizarea unei monocuspe la nivelul valvei arterei pulmonare, ar putea reduce această fenomen.

Cuvinte-cheie: Tetralogia Fallot, corecție radicală, monocuspe sintetice, rezultate postoperatorii

Summary. Benefits of synthetic monocusp application in radical correction of Tetralogy of Fallot: early post-operative results.

Tetralogy of Fallot (TF) has a worldwide prevalence of approximately 1 in 3000 live newborns, thus representing the most common cyanogenic cardiac malformation. The type of radical correction approached depends on the severity of right ventricular outflow tract (RVOT) stenosis, which is assessed depending on the Z-score of the pulmonary artery valve annulus (PAV). TF with a Z score < -3 , requires PAV widening plasty with transannular application of the autologous pericardial patch. Pulmonary valve regurgitation is the most frequent and severe complication of this type of radical correction, especially in the early postoperative period. The use of a monocusp at the level of the pulmonary artery valve could reduce this phenomenon.

Key Words: Tetralogy of Fallot, radical correction, sintetic monocusps, postoperative results.

Резюме. Преимущества применения синтетических моностворок при радикальной коррекции тетрады Фалло: ранние послеоперационные результаты.

Тетрада Фалло (ТФ) – самый распространенный цианотический врожденный порок сердца. На его долю приходится 50-75% от все пороков «синего» типа с частотой 1:3000 живых новорожденных. Тип радикальной коррекции зависит от тяжести стеноза выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ), который оценивается в зависимости от Z-score клапанного кольца легочной артерии (КЛА). ТФ с Z-score < -3 требует пластики, расширяющей КЛА с трансаннулярным наложением перикардимальной заплаты. Клапанная недостаточность легочной артерии является наиболее частым и тяжелым осложнением данного вида радикальной коррекции, особенно в раннем послеоперационном периоде. Использование синтетической моностворки на уровне клапана легочной артерии может уменьшить это явление.

Ключевые слова: Тетрада Фаллот, радикальная коррекция, синтетические моностворки, послеоперационные результаты.

Introducere.

Tetralogia Fallot (TF) este malformația cardiacă congenitală (MCC) cianogenă caracterizată prin prezența concomitentă a hipertrofiei ventriculare drepte, defectului septal ventricular (DSV), dextrapozitia aortei (aorta călare pe septul interventricular) și stenoza infundibului pulmonar (fig. 1). Este una din cele mai frecvente malformații cardiace congenitale cianogene, cu frecvență de 50% din toate MCC cia-

nogene și afectează 1 din 3000 nașteri [1]. Conform datelor prezentate de Departamentul European de statistică EUROCAT, în Republica Moldova anual se nasc în jurul a 265 de copii cu MCC, dintre care 6-7% reprezintă Tetralogia Fallot. În 3-5% din decesele în prima săptămână de viață și circa 33% din decesele survenite în decursul perioadei neonatale (0-28 zile), sunt determinate de formele critice neoperante ale TF.

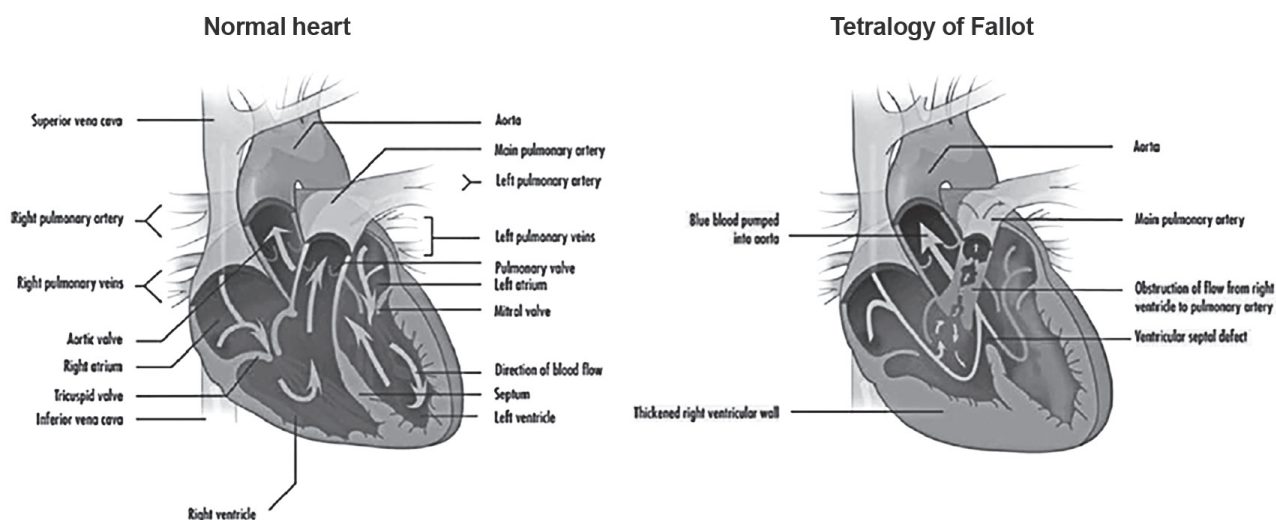


Figura 1. Componentele anatomice ale tetralogiei Fallot

Pulmonary annulus	Z score > -1	Z score -1 to -3	Z score < -3	Atresia
Morphology				
TOF Type	I	A	B	IV
Approach to RVOTO relief	Transatrial Transpulmonar	Transatrial Transpulmonar	Transatrial Transpulmonar Transventricular	Transannular Conduit

Figura 2. Clasificarea TF după în conformitate cu scorul Z a inelului arterei pulmonare

TF a fost documentată pentru prima dată de către anatomistul Nicholas Steno în 1673, ulterior descrisă de către mai mulți doctori atât în Europa (Sandifort 1777, Hunter 1782 etc), cât și în SUA (Peacock 1858, Widman 1881 etc). Însă abia în 1888, Etienne-Louis Arthur Fallot a descris detaliat și concis malformația, evidențiind cele patru caracteristici cardinale ce o diferențiază de alte MCC cianogene și a expus teorii asupra fiziopatologiei malformației.[2]

Etapele principale ale intervenției chirurgicale de corecție radicală constă în închiderea defectului septal ventricular cu redirectionarea fluxului sangvin din ventricolul stîng în aortă, miectomie și plastie de largire a tractului de ejecție a ventricolului drept (TEVD). Alegerea tipului de plastie, depinde de starea și severitatea stenozei VAP, iar aprecierea stenozei se face utilizînd scorul Z [3] (fig 2).

Astfel pentru o TF cu stenoză infundibulară cu valvă competentă, plastia de largire a TEVD se va

efectua prin incizia TEVD și a trunchiului arterei pulmonare separat, cu păstarea valvei arterei pulmonare. Însă, în cazul unui scor $Z < -3$, cu valva AP hipoplazică și incompetentă, este necesară plastia de largire cu aplicarea transannulară a unui petec din pericard autolog. Acest tip de corecție radicală, se complică frecvent cu insuficiență gradul III-IV a VAP postoperator, fapt care, în evoluția pe termen lung, duce la dilatarea ventricolului drept, arimii și o letalitate mai mare [6]. În tentativa de a minimaliza acest tip de complicații, a fost propusă implantarea unei monocuspe la nivelul valvei arterei pulmonare. Monocuspa creată din pericard autolog și suturată la petecul transannular, a fost primul tip de monocuspă utilizată, însă aceasta își pierde rapid din proprietăți, probabil din cauza degenerării în timp [4]. Amirghofran & et, au propus în 2019 utilizarea urechiușei atrului drept ca material pentru crearea monocuspei, însă utilitatea acestei tehnici urmează încă a fi demonstrată. Astfel, la

moment, cel mai frecvent tip de monocuspă utilizată este monocuspa sintetică din polytetrafluoroethylene (PTFE) (fig 3).

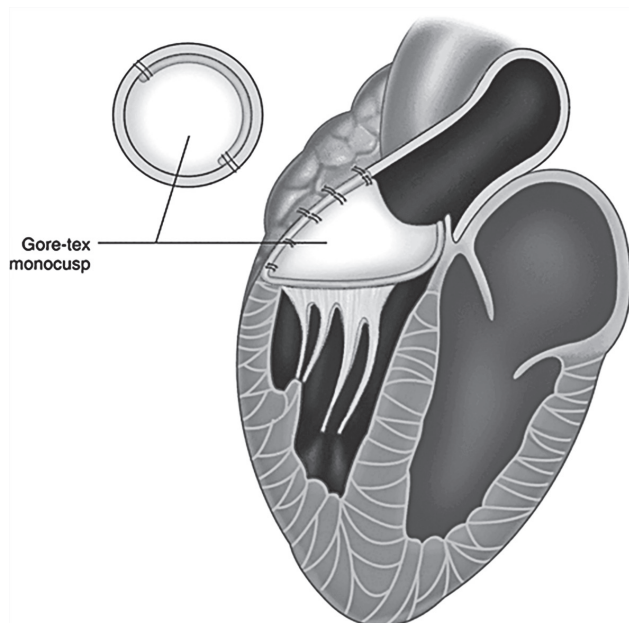


Figura 3. Rezentarea schematică a aplicării mocuspei la nivel de TEVD

Implantarea petecului cu monocuspă necesită o durată mai mare a intervenției chirurgicale și a circulației extracorporale (CEC). Deși, acest tip de corecție radicală se prezintă cu o reducere semnificativă a insuficienței valvei pulmonare în perioada postoperatorie precoce [6, 7, 8], rămân multe întrebări asupra influenței acesteia asupra evoluției, morbidității și complicațiilor postoperatorii tardive.

Materiale si metode.

S-a efectuat un studiu descriptiv, retrospectiv a tuturor pacienților, din anii 2015 – 2020, ce au suportat intervenție chirurgicală de corecție radicală a tetralogiei Fallot, în clinica chirurgie cardiovasculară a USMF „N. Testemițanu”. Au fost incluși atât pacienții ce au suportat corecție radicală din prima, cât și cei ce au fost supuși tratamentului chirurgical etapizat. În total au fost incluși - 96 pacienți. Ulterior lotul de pacienți a fost separat în subgrupe în dependență de tipul corecției radicale abordate: aplicare de petec transanular (gr I) – 48 pacienți, cu prezervarea valvei pulmonare (gr. II) – 25 pacienți, aplicare de monocuspă (gr. III) – 8 pacienți. S-au analizat durata intervenției și a circulației extracorporale, durata aflării în TI, gradientul perioperator la nivel de TEVD, gradul de regurgitare a valvei arterei pulmonare și incidența complicațiilor postoperatorii. Pacienții au fost investigați ecografic, cu stabilirea diametrelor inelului valvei arterei pulmonare, diametrelor ramurilor arterei pulmonare, gradientul transvalvular VD/AP, diametrul diastolic al ventriculelor drept și stâng pre- și postoperator.

operator, gradele de insuficiență a valvelor arterei pulmonare și tricuspide pre- și postoperator. La fel, majoritatea pacienților au fost investigați prin cateterism cardiac, unde a fost verificată prezența colateralelor majore aorto – pulmonare, gradul de stenoză a TEVD, presiunea sistolică în ventriculul drept. Variabilele continui precum, vârsta, durata spitalizării, gradientul transvalvular au fost calculate și raportate prin medie ± deviația standart. Variabilele categoriale precum genul, tipul TF, tipul corecției radicale, complicațiile postoperatorii au fost descrise utilizând frecvența distribuției prin histograma și raport procentual.

Rezultate.

Pe parcursul studiului au fost înregistrați 96 de pacienți. După repartizarea pe sexe, s-a constatat un raport de B:F - 3:1 (75:21). Descrierea lotului de pacienți, este reprezentat în tabelul 1.

Tabelul 1.

Descrierea lotului de pacienți

Repartiția lotului pe vârste	
0 – 1 an	67 (69.7%)
1-3 ani	23 (23.9%)
3- 11 ani	2 (2%)
11 – 17 ani	--
18 – 29 ani	4 (4%)
Formele morfologice a tetralogiei Fallot	
TF cu atrezia valvei arterei pulmonare	2 (2%)
TF cu CAVC	2 (2%)
VDCDE forma TF	13 (13,54%)
TF cu stenoză a arterei pulmonare	79 (82,29%)
Repartizarea lotului conform clasificării după scorul Z	
Scorul Z > -1	17 (17.70%)
Scorul Z între -2 și -3	34 (35.41%)
Scorul Z < -3	45 (46.85%)
Repartiția lotului conform tipul de corecție radicală abordat	
Aplicarea petecului transanular (grup I)	62 (64,5%)
Păstrarea valvei arterei pulmonare (grup II)	26 (27,2%)
Aplicarea monocuspei (grup III)	8 (8.3%)

** TF – Tetralogie Fallot, CAVC – Canal atrio-ventricular complet, VDCDE – Ventricul dublu cu cale dublă de ieșire

Masa medie a corpului = 12,6 kg, cu extrema minimă = 2,3 kg și extrema maximă = 80 kg. Din patologii concomitente, 8 pacienți au fost diagnosticați cu patologia Down, 4 sufereau de malnutriție, iar alții 8 s-au prezentat cu malformații asociate (hernie diafragmală, drenaj venos pulmonar aberant, anevrism dilatant al ramurilor AP, hipoplazia vaginului asociată cu ectopia uretrei, venă cavă superioară stângă, endocardită a valvei aortice). Toți pacienții au fost investigați ecografic, 56 dintre ai au fost investigați

și prin cataterism cardiac. Ecografic s-a determinat valoarea medie preoperatorie a gradientului VD/AP = 76,11 (valoarea minimă – 35 mm Hg, valoarea maximă – 142 mm Hg). În tabelul 2 este reprezentat tipul de corecție radicală abordat în dependență de scorul Z apreciat la pacient.

Discuții.

Analizând datele din tabelul 2, constatăm că pacienții cu un scor Z al TEVD > -1 au beneficiat, în mare parte de o corecție radicală cu prezervarea valvei arterei pulmonare. Ceilalți pacienți, cu un scor Z între -2 și -3 și mai mult, au suportat CR cu petec aplicat tran-

Tabelul 2.

Tipul de corecție radicală abordat în dependență de scorul Z

	CR cu aplicarea petecului transanular (grup I)	CR cu păstrarea valvei arterei pulmonare (grup II)	CR aplicarea monocuspei (grup III)	Total
Total	62	26	8	Total
Scorul Z > -1	1	15	1	17
Scorul Z între -2 și -3	20	10	4	34
Scorul Z < -3	41	1	3	45

Tabelul 3.

Caracteristica intervenției chirurgicale în dependență de tipul corecției radicale abordate

	Aplicarea petecului transanular (grup I)	Păstrarea valvei AP (grup II)	Aplicarea monocuspei (grup III)
Durata intervenției, min	234 ± 31 min	208 ± 24 min	356 ± 44 min
Durata CEC, min	189 ± 19 min	143 ± 25 min	214 ± 37 min
Durata clampului aortal, min	145 ± 21 min	98 ± 17 min	170 ± 24 min

Tabelul 4.

Rezultatul postoperator precoce la nivelul valvei arterei pulmonare în dependență de tipul corecției radicale abordate

	Preoperator	Aplicarea petecului transanular (grup I)	Păstrarea valvei arterei pulmonare (grup II)	Aplicarea monocuspei (grup III)
Gr VD/PA (mediu)	76,11±15	11,7±4,3	14,4±3,7	13,2±2,5
Regurgitarea VAP	Fără Regurgitație	+++	+ / ++	+ / ++

Tabelul 5.

Descrierea evoluției postoperatorii precoce în dependență de tipul corecției radicale abordate

	Aplicarea petecului transanular (grup I)	Păstrarea valvei arterei pulmonare (grup II)	Aplicarea monocuspei (grup III)	Total
Evoluția postoperatorie				
Zile cu suport cardiotoxic	7 ± 2	3 ± 2	4 ± 1	5 ± 3
Număr preparate vasotrope	3 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 2
Zile în TI	11 ± 3	4 ± 2	9 ± 1	8 ± 2
Zile spitalizare	19 ± 3	14 ± 1	15 ± 2	22 ± 3
Complicații postoperatorii				
MODS	53	5	3	61 (63.5%)
SIRS	30	8	24	62 (54%)
Complicații septice	24	10	3	37 (38.5%)
Hemoragii	3	--	--	3 (3%)
Ascită	14	4	--	18 (18.7%)
Efuziuni pleurale	11	1	2	14 (14.6%)
Aritmii	3	2	1	6 (6%)
Decese	5	2	--	7 (7.2%)

sanular cu sau fără monocusă. Criteriu de decizie finală a tipul de CR, rămâne la discreția chirurgului și depinde, în mare parte, de datele obținute intraoperator: localizarea stenozei, morfologia valvei arterei pulmonare. Din tabelul 3 observăm că intervențiile chirurgicale de corecție cu aplicare de monocusă au o durată totală și a CEC-ului net mai mare decât celelate tipuri de corecție radicală, fapt care ulterior se manifestă și prin o incidență mai mare a complicațiilor de tip SIRS post CEC, în grupul III de studiu. În același timp, pacienții din grupul III, au prezentat postoperator o incidență mai mică a complicațiilor postoperatorii comparativ cu grupurile II și I, la toate categoriile, inclusiv o durată mai mică de aflare în TI și în spital (tabelul 5). Tot din tabelul 5 observăm că evoluția postoperatorie a pacienților din grupul III este extrem de similară cu cea a pacienților din grupul II, cu o durată mai mică de preparate vasopresoare, de aflare în TI și de spitalizare. Tot rezultate similare se prezintă și în tabelul 4, unde la investigația ecografică postoperatorie grupurile II și III se prezintă cu un gradient restant și regurgitare la valva pulmonară net mai mică decât pacienții din grupul I. Date similare, ce descriu beneficiul utilizării monocuspei în corecția radicală a tetralogiei Fallot, sunt descrise și în publicațiile științifice a clinicilor mondiale. [6-9]

Concluzii.

Aplicarea monocuspei la nivelul valvei arterei pulmonare în timpul plastiei de lărgire a TEVD, a demonstrat rezultate favorabile în perioada postoperatorie precoce, similare pacienților ce au trecut prin corecție radicală cu prezervarea valvei arterei pulmonare. Nu sunt studii de analiză a rezultatelor postoperatorii pe termen lung (1an, 5 ani, 10 ani) în utilizarea monocuspei la pacienții cu tetralogie Fallot.

Bibliografie:

1. O'Brien, MSN, CPNP-AC; Audrey C. Marshall, MD. Tetralogy of Fallot, *Circulation Cardiology Patient Page*, *Circulation*. 2014; 130:e26-e29.

2. Josue Diaz-Frias; Melissa Guillaum. Tetralogy of Fallot. PubMed, November 2020

3. Lorenzo Boni, Enrique García, Juan Miguel Aguilar, Luis Miguel Nuila, Manuel Melo, Tetralogy of Fallot Repair: Surgical Approach to RVOTO, *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 1(1): 37-41 (2017)

4. He GW. A new technique of transannular monocusp patch-repair of the right ventricular outflow tract in repair of Tetralogy of Fallot. *Heart Lung Circ*. 2007 Apr;16(2):107-12. doi: 10.1016/j.hlc.2006.10.013. Epub 2007 Feb 20. PMID: 17314068.

5. Amirghofran A, Edraki F, Edraki M, Ajami G, Amoozgar H, Mohammadi H, Emaminia A, Ghasemzadeh B, Borzuee M, Peiravian F, Kheirandish Z, Mehdizadegan N, Sabri M, Cheriki S, Arabi H. Surgical repair of tetralogy of Fallot using autologous right atrial appendages: short- to mid-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021 Apr 13;59(3):697-704. doi: 10.1093/ejcts/ezaa374. PMID: 33164039.

6. Sasson L, Hourri S, Raucher Sternfeld A, Cohen I, Lenczner O, Bove EL, Kapusta L, Tamir A. Right ventricular outflow tract strategies for repair of tetralogy of Fallot: effect of monocusp valve reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Apr;43(4):743-51. doi: 10.1093/ejcts/ezs479. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23024233.

7. Singh NM, Loomba RS, Gudausky TM, Mitchell ME. Monocusp valve placement in children with tetralogy of Fallot undergoing repair with transannular patch: A functioning pulmonary valve does not improve immediate postsurgical outcomes. *Congenit Heart Dis*. 2018 Nov;13(6):935-943. doi: 10.1111/chd.12670. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30260077.

8. Xiaodong Wei, Tiange Li, Yunfei Ling, Zheng Chai, Zhongze Cao, Kerun Chen, Yongjun Qian. Transannular patch repair of tetralogy of Fallot with or without monocusp valve reconstruction: a meta-analysis. *Wei et al. BMC Surgery* (2022) 22:18 <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01474-6>

9. Anagnostopoulos PV. Commentary: Is it beneficial to add a monocusp during non-valve-sparing tetralogy of Fallot repair? Is there a way to settle this debate 3 decades later? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Nov;162(5):1322-1323. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.02.004. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33678505.

CZU: 615.322:582.998.4:612.111

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.47>

THE MODULATORY ACTION OF *TARAXACUM OFFICINALE* ON THE GLUTATHIONE SYSTEM

Ala FULGA^{1,2},
Svetlana PROTOPOP¹,
Lilia ANDRONACHE²,
Olga TAGADIUC¹

¹Department of Biochemistry and Clinical biochemistry, „Nicolae Testemitanu”
State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Laboratory of Biochemistry, „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy,
Chisinau, Republic of Moldova.

e-mail: ala.fulga@usmf.md

Summary.

The evaluation of the antioxidant activity of plants has been an important issue taking into account its importance on human health. Natural antioxidants protect cells against oxidative stress, which can damage the cellular components. *Taraxacum officinale* (TO) leaves (TOL) and roots (TOR) has been commonly used in traditional medicine due to biologically active ingredients. This plant is rich in substances with high antioxidant activity (flavonoids, phenolic acids, coumarins, vitamins etc.). Glutathione represents the most abundant thiol of cells with important functions in the antioxidant system. Until now, there are no comprehensive data about TO extracts action on glutathione content.

The objective of the study was to report the influence of TOL and TOR ethanolic extracts on the glutathione content of erythrocytes. TOL and TOR were harvested from a natural habitat of Republic of Moldova. The dry plants were extracted using ethanol as solvent (10, 20, 25, 40, 50 and 80% (v/v)). As source of glutathione were red blood cells (RBC) of healthy persons. As a result we determined that TO exhibits a modulatory action on glutathione content. The highest (28.03±1.14 μM/g. Hb) content of GSH was determined due to action of roots extracts made on ethanol of 20%, the lowest (10.88±0.83 μM/g. Hb) in case of leaves extracted on alcohol of 20%. Opposite, the lowest (5.92±0.72 μM/g. Hb) amount of GSSG was determined as a result of action of radicular extracts made on ethanol of 20%. The highest (11.46±3.27 μM/g. Hb) concentration of GSSG was determined by influence of roots extracts on ethanol of 50%.

In conclusion, *Taraxacum officinale* exhibits a strong antioxidant activity. This plant has ability to prevent and treat the damage of cells caused by oxidative stress process, by actioning on glutathione system. This activity depends of ethanol concentrations and plant's part.

Key words: glutathione, *Taraxacum officinale* roots and leaves, red blood cells, antioxidants.

Rezumat: Acțiunea modulatorie a *Taraxacum officinale* asupra sistemului glutationic.

Evaluarea activității antioxidante a plantelor a fost mereu de o importanță majoră pentru știință. Antioxidanții naturali protejează celulele contra stress-ului oxidativ, care poate afecta componentele celulare. Frunzele și rădăcinile de *Taraxacum officinale* (TO) sunt utilizate în medicina tradițională datorită ingredientelor sale biologice active. Această plantă este bogată în substanțe cu activitatea antioxidantă înaltă (flavonoizi, acizi fenolici, cumarine, vitamine etc.). Glutathionul reprezintă unul din cei mai abundenți tioli ai celulelor exercitând funcții importante în cadrul sistemului antioxidant. Până în prezent însă, nu există date exhaustive referitor la acțiunea extractelor din TO asupra conținutului de glutatation.

Scopul acestui studiu a fost de a determina influența extractelor etanolice din frunze și rădăcini de TO asupra conținutului de glutatation eritrocitar. TO au fost recoltate dintr-un mediu natural al Republicii Moldova. Plantele uscate au fost supuse extracției pe etanol de diverse concentrații (10, 20, 25, 40, 50 și 80% (v/v)). În calitate de sursă de glutatation au servit eritrocitele persoanelor sănătoase. În rezultatul acestui studiu am determinat că, TO posedă acțiune modulatorie asupra conținutului de glutatation. Conținutul cel mai înalt de GSH (28.03±1.14 μM/g. Hb) a fost determinat ca urmare a acțiunii extractului radicular pe etanol de 20%, iar cel mai mic (10.88±0.83 μM/g. Hb) în cazul extractului foliar pe alcool de 20%. Opus, cea mai mică concentrație de GSSG (5.92±0.72 μM/g. Hb) a fost determinată ca urmare a acțiunii extractului radicular pe etanol de 20%, iar cel mai înalt conținut de GSSG (11.46±3.27 μM/g. Hb) a fost raportat după acțiunea extractului din rădăcini pe etanol de 50%.

În concluzie, *Taraxacum officinale* posedă activitate antioxidantă promițătoare. Această plantă are abilitatea de a preveni și trata lezarea celulelor produsă în cazul stress-ului oxidativ, prin acțiunea asupra sistemului glutatationic. Activitatea antioxidantă a TO depinde de concentrația etanolului și partea componentă a plantei.

Cuvinte cheie: glutatation, frunze și rădăcini de *Taraxacum officinale*, eritrocite, antioxidanți.

Резюме: Модуляторное воздействие *Taraxacum officinale* на глутатионовую систему.

Оценка антиоксидантной активности растений всегда имела большое значение для науки. Природные антиоксиданты защищают клетки от окислительного стресса, который может повредить клеточные компоненты. Листья и корни *Taraxacum officinale* (ТО) используются в народной медицине благодаря своим биологически активным компонентам. Это растение богато веществами с высокой антиоксидантной активностью (флавоноиды, фенольные кислоты, кумарины, витамины и др.). Глутатион — один из самых распространенных тиолов в клетках, выполняющий важные функции в антиоксидантной системе. Однако до настоящего времени отсутствуют исчерпывающие данные о действии экстрактов ТО на содержание глутатиона.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния спиртовых экстрактов листьев и корней ТО на содержание глутатиона в эритроцитах. ТО были собраны из природной среды Республики Молдова. Высушенные растения подвергали экстракции этанолом различной концентрации (10, 20, 25, 40, 50 и 80% (об./об.)). Источником глутатиона служили эритроциты здоровых людей. В результате этого исследования мы определили, что ТО оказывает модулирующее действие на содержание глутатиона. Наибольшее содержание GSH (28.03 ± 1.14 мкМ/г Hb) было определено в результате действия экстракта корней на 20% этаноле, а наименьшее (10.88 ± 0.83 мкМ/г Hb) - в случае листового экстракта на 20% спирте. Наоборот, наименьшая концентрация GSSG (5.92 ± 0.72 мкМ/г Hb) определялась в результате действия экстракта корней на 20% этаноле, а наибольшая концентрация GSSG (11.46 ± 3.27 мкМ/г Hb) была определена после воздействия экстракта корней на 50% этаноле.

В заключение, *Taraxacum officinale* обладает многообещающей антиоксидантной активностью. Это растение обладает способностью предотвращать и лечить повреждения клеток, вызванные окислительным стрессом, воздействуя на систему глутатиона. Антиоксидантная активность ТО зависит от концентрации этанола и составной части растения.

Ключевые слова: глутатион, листья и корни одуванчика лекарственного, эритроциты, антиоксиданты.

Introduction.

Glutathione is an antioxidant which prevents the destruction of cellular components by reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS), free radicals (FR), peroxides, lipid peroxides and heavy metals [1]. All of these substances can damage the cells components, during a process called as oxidative stress (OS).

Chemically, glutathione represents a tripeptide consisting of glutamic acid (Glu), cysteine (Cys) and glycine (Gly). Its biosynthesis requires 2 enzymes, glutamate–cysteine ligase and glutathione synthetase.

The chemical structure of glutathione determines its functions and distribution among of all living organisms reflects its extremely important biological role. The sulfhydryl group (SH) in the Cys structure serves as a proton donor and is responsible for its biological activity. Glutathione is actively involved in the metabolism of estrogens, leukotrienes and prostaglandins, participates in the reduction of ribonucleotides into deoxyribonucleotides, as well in the maturation of iron-sulfur groups in proteins or transfer of copper and iron, etc [2–6].

Antioxidants represent substances which can stop formation of free radical by giving hydrogen atoms or scavenging them. The reduced glutathione, as well enzymes, glutathione peroxidase (GPOx), glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST) represent antioxidants which prevent the formation of FR by converting them into less harmful molecules. The SH residue of GSH is a source of one reducing equivalent, in case of thiol protection and redox reg-

ulation of cellular thiol proteins under OS action. During this process GSH is converted to its oxidized form (GSSG) glutathione-disulfide also called L(-)-glutathione. The last, oxidized state in return is converted to the reduced state by nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), conversion catalyzed by GR [7].

The ratio GSH/GSSG is modified in many conditions of cellular redox imbalance and has been seen to change in many human diseases such as: neurodegenerative disorders, diabetes mellitus type 1 and 2, inflammatory bowel disease, asthma, rheumatoid arthritis, endometriosis, metabolic syndrome, and others. Also GSH is involved in immune functions and in the antimicrobial and antiviral defense of cells [3,8].

Taraxacum officinale (TO) F. H. Wigg or *Dandelion* leaves and roots are natural, cheap and largely available sources, used during centuries for the treatment of various ailments, exhibiting choleric, diuretic, antirheumatic, anti-inflammatory, appetite-stimulating and laxative properties, used as antidiabetic and antitumor drug [9]. Chemical composition of TOL and TOR is amazing due to: microelements (potassium, iron, calcium, magnesium and phosphorus), vitamins (A, C, B1, B2, etc.), polyphenolic compounds (chicoric, 4-caffeoylquinic, chlorogenic, caffeic, p-coumaric, ferulic acids and their derivatives), flavonoids, saponins, essential oils, inulin and proteins [10–12]. Many of these components have promising antioxidant activities [4,13].

Until now, there are no comprehensive data about TO extracts action on glutathione content. Our results

demonstrate that TO possess a great antioxidant activity, which depends of plants part and concentration of extractant.

Materials and methods.

Taraxacum officinale F. H. Wigg leaves and roots were harvested in May of 2017 from a natural habitat from Republic of Moldova. After cleaning and weighing, the vegetal material was placed in the lab conditions at room temperature, for 2 weeks. Dried leaves and roots were grinded (*Scarlett Coffee grinder SC-4145*) to a fine powder and samples were soaked in 100 mL of ethanol (Luxfarmol, MD) of 80%, 50%, 40%, 25% 20% and 10%. The extractions have been realized at room temperature for 24 hours, process followed by filtration through Whatman No.1 WHA10010155 (Merck, DE). Aliquots of 1,5ml of every type of extract were centrifuged (MPW 370, during 5 min, at 5000 rpm). The samples purity was confirmed by the absence of stratification and sedimentation.

Healthy persons' blood was diluted 1:4 v/v with DMEM (Dulbecco medium), mixed up with gentamicin (100 µg/ml), heparin (2.5 un/ml) and L-glutamine (0.6 mg/ml). To the diluted blood (0,9 ml), TO extracts (0.1 ml) were added in all test wells, except for the control group, in which the TO extracts were replaced with equivalent amount and concentration of alcohol. After 24 hours of incubation at 37°C and 3,5% CO₂ humidified atmosphere the microplates were centrifuged for 5 min, at 1500 rpm. The obtained erythrocytes mass (15 µL) was used for further glutathione system assessments. All experiments were done in triplicate in 24-wells microplates.

The influence of TO extracts on RBC's glutathione system (GSSG, GSH and total GSH), was

evaluated in accordance with Ryzhikov S.L. *et al.* (2011) method, modified by us [14]. The total amount of the reduced and oxidized forms of glutathione was determined by using a kinetic assay, in which catalytic amounts of GSH or GSSG and GR bring about the continuous reduction of DTNB (5,5'-dithiobis 2-nitrobenzoic acid) by NADPH. All of the methods have been adapted for application to the *Synergy HI Hybrid Multi-Mode Microplate Reader* (BioTek Instruments, USA).

The statistics (GraphPad Prism 8.0) included calculation of mean and standard deviation (M±SD), the percentage of difference between experimental group and control, Mann-Whitney *U* test (control vs experimental groups, leaves vs roots extracts) and Spearman (r_s) correlation (ethanol concentration vs the glutathione system activity in tested samples). The significance level was fixed at p ≤ 0.05 for all statistical analyses. The Research Ethics Committee of the "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy approved the present study (nr.81 of 19.09.2020).

Results.

The reduced state of glutathione, GSH demonstrated a high variability, in different alcohol extracts of TOL: 10% – 10±0.3 µM/g. Hb, in 20% – 10.9±0.8 µM/g. Hb, in 25% – 12.4±2.2 µM/g. Hb, in 40% – 9.3±1.3 µM/g. Hb, in 50% – 14.6±2.2 µM/g. Hb and in 80% – 18±1.0 µM/g. Hb (Table 1). But these amounts where statistically different from control group only in 2 extracts, of 10% and 80%. The GSH recorded a significant, statistically positive correlation (r_s=0.47, p=0.04).

Table 1

Influence of different leaves extracts of TO on glutation content in RBC's

Extracts	GSH (µM/g. Hb)		GSSG (µM/g. Hb)		Total glutathione (µM/g. Hb)	
	Control	TOL	Control	TOL	Control	TOL
LEtOH 10	14.72±0.30	9.99±0.27	2.75±0.08	7.75±0.90	17.46±0.22	17.74±1.17
	-32.1% (p=0.05)		+182.1% (p=0.05)		+1.6% (p=0.51)	
LEtOH 20	13.38±5.27	10.88±0.83	3.39±1.99	8.11±0.74	16.77±3.27	18.98±1.57
	-18.7% (p=0.01)		+139.3% (p=0.05)		+13.2% (p=0.28)	
LEtOH 25	8.93±2.01	12.43±2.18	8.84±3.46	9.97±0.09	17.77±1.45	22.40±2.09
	+39.2% (p=0.03)		+12.7% (p=0.51)		+26% (p=0.05)	
LEtOH 40	11.53±1.63	9.26±1.27	7.31±1.24	6.51±1.21	18.84±2.87	15.77±2.48
	-19.7% (p=0.03)		-10.9% (p=0.51)		-16.3% (p=0.13)	
LEtOH 50	9.92±2.71	14.62±2.15	9.16±3.66	8.73±0.64	19.08±0.95	23.35±2.79
	+47.3% (p=0.03)		-4.7% (p=0.83)		+22.4% (p=0.05)	
LEtOH 80	7.78±0.77	18.01±1.02	4.24±0.02	10.39±3.16	12.02±0.78	28.40±2.14
	+131.5% (p=0.05)		+144.9% (p=0.05)		+136.2% (p=0.05)	

Note: LEtOH – leaves extracts in ethanol of different concentration (10-80%).

GSSG was different in TOL ethanolic extracts, as follow: 10% – 7.8±0.9 µM/g. Hb, in 20% – 8.1±0.7 µM/g. Hb, in 25% – 10±0.1 µM/g. Hb, in 40% – 6.5±1.2 µM/g. Hb, in 50% – 8.7±0.6 µM/g. Hb and in 80% – 10.4±3.2 µM/g. Hb. Although the correlation of GSSG tested group vs control recorded a light positive value, it didn't reach a statistically significant level ($r_s=0.2$, $p=0.29$) (Table 1).

The total amount of GSH in TOL changed as follow: in ethanolic extracts of 10% it was recorded as 17.7±1.2 µM/g. Hb, in 20% – 19±1.6 µM/g. Hb, in 25% – 22.4±2.1 µM/g. Hb, in 40% – 15.8±2.5 µM/g. Hb, in 50% – 23.4±2.8 µM/g. Hb and in 80% – 28.4±2.1 µM/g. Hb (Table 1). The total glutathione recorded a positive, statistically significant correlation to ethanol's concentrations of TOL extracts ($r_s=0.45$, $p=0.05$).

The amount of GSH in TOR increased as a result of the action of the bioactive components from the ethanol extracts of 10% (17.74±1.39 µM/g. Hb), 20% (28.03±1.14 µM/g. Hb), 40% (16.48±3.01 µM/g. Hb) and 80% (20.41±0.90 µM/g. Hb) The GSH was decreased under the influence of ethanol extracts of 25% (13.59±0.43 µM/g. Hb) and 50% (13.33±0.69 µM/g. Hb) of TOR extracts. TOR can act as both oxidizing and reducing agents. The GSH recorded a significant, statistically positive correlation ($r_s=0.47$, $p=0.04$) (Table 2).

The concentration of GSSG decreased dramatically as a result of the action of the extract on 40% ethanol (2.65±1.30 µM/g. Hb) (Table 2). The GSSG content increased in extracts on ethanol of 20% (5.92±0.72

µM/g. Hb) and 50% (11.46±3.27 µM/g. Hb). In the case of GSSG, the correlation values did not reach the expected statistical threshold ($r_s=0.15$, $p=0.29$).

The total glutathione content increased mostly as a result of TOR actions (Table 2). The highest concentrations were determined on alcohol of 10% (28.76±0.54 µM/g. Hb), 20% (33.95±0.42 µM/g. Hb) and 80% (30.93±0.40 µM/g. Hb). The total glutathione content decreased only under the influence of the 25% ethanolic extract of TOR (19.19±0.29 µM/g. Hb). Its content recorded a significant, statistically positive correlation with ethanol concentration ($r_s=0.45$, $p=0.05$).

Discussion

Taraxacum officinale is a vigorous plant found worldwide, considered a weed by most gardeners and has been used for many purposes in traditional medicine. This plant is well known demonstrating antioxidant, anti-inflammatory and antitumor properties[15]. The content and effectiveness of TOL and TOR depends of many factors: the period of harvesting, altitudes, soil type, environmental factors (temperature, photoperiod and rainfall) and parts of plant used for extracting. TOL and TOR have different composition due to plants' parts used for experiment. TOL contain a high level of potassium, iron, calcium, magnesium, phosphorus, phenolic compounds and its derivatives (hydroxycinnamic, monocaffeoyltartaric, dicaffeoyltartaric acids); phytosterols (β -sitosterol, stigmasterol, campesterol); vitamins A, B1, B2 and C. TOR are rich in iron, copper and other trace elements; phenolics (chicoric, 4-caffeoylquinic, chloro-

Table 2

Influence of different roots extracts of TO on glutation content in RBC's

Extracts	GSH (µM/g. Hb)		GSSG (µM/g. Hb)		Total glutathione (µM/g. Hb)	
	Control	TOR	Control	TOR	Control	TOR
REtOH10	12.05±0.94	17.74±1.39	8.66±0.70	11.02±1.93	20.71±0.24	28.76±0.54
	+47.2% (p=0.05)		+27.2% (p=0.13)		+38.9% (p=0.05)	
REtOH20	14.15±1.56	28.03±1.14	3.10±0.02	5.92±0.72	17.25±1.54	33.95±0.42
	+98% (p=0.05)		+91.2% (p=0.05)		+96.8% (p=0.05)	
REtOH25	20.81±0.79	13.59±0.43	3.90±0.92	5.60±0.13	24.71±1.71	19.19±0.29
	-34.7% (p=0.05)		+43.5% (p=0.05)		-22.4% (p=0.05)	
REtOH40	8.93±2.01	16.48±3.01	8.84±3.46	2.65±1.30	17.77±1.45	19.13±1.70
	+84.5% (p=0.05)		-70.1% (p=0.05)		+7.6% (p=0.51)	
REtOH50	18.77±3.06	13.33±0.69	3.79±0.71	11.46±3.27	22.57±3.77	24.79±3.96
	-29% (p=0.05)		+202.4% (p=0.05)		+9.9% (p=0.51)	
REtOH80	9.92±2.71	20.41±0.90	9.16±3.66	10.52±0.50	19.08±0.95	30.93±0.40
	+105.7% (p=0.05)		+14.9% (p=0.51)		+62.1% (p=0.05)	

Note: REtOH – roots extracts in ethanol of different concentration (10-80%).

genic, caffeic, p-coumaric, ferulic, p-hydroxybenzoic acids, etc.); sterols (taraxasterol, β -taraxasterol, arnidol, faradiol, α - and β -amyrin, β -sitosterol and stigmasterol); sesquiterpenes (eudesmanolides 4 α , 11 β , 13,15-tetrahydroridentin B, taraxacolide-O-glucopyranoside, guaianolides 11 β ,13-dihydrolactucin, etc.) [16–20].

TO represent one of richest vegetable source of beta-carotene and polyphenolic compounds as flavonoids and phenolic acids. Many researches are interesting in the distribution of these components in TO, due to high antioxidant activities [10]. Koo *et al.* (2004) were identified in TOL the monocaffeoyltartaric, hydroxycinnamic, chicoric, chlorogenic acids; the coumarins, cichorin and aesculin; flavonoids glycosides (luteolin 7-glucoside and two luteolin 7-diglucosides). Luteolin and lutein-7-O-glycoside found in the ethyl acetate fraction of dandelion were reported as to suppress the production of nitric oxide (NO) and prostaglandin E2 in LPS-activated macrophages, which is attributed to suppression of NO and cyclooxygenase-2 (COX-2)-induced synthase, and reduce the level of ROS [21]. Also, it has been reported that this plant act as an anti-inflammatory drug in the central nervous system (CNS), inhibit the production of TNF by blocking IL-1 production in primary cultures of rat astrocytes stimulated with LPS and TNF-alpha-inducing substance [22,23]. These data are confirmed by Jeon *et al.* (2008), which concluded that the aerial parts of *Taraxacum officinale* present anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-nociceptive activities through its inhibition of NO production and COX-2 expression and/or its antioxidative activity [24]. In one of our previous research we described the action of TO extracts on viability of glial cell line (U-138 MG) assessed by MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) test. In that study we reported that TO roots extracts prepared in 80% ethanol had a greater inhibitory action on cells viability than Doxo of 10⁵ μ g/L [25].

The glutathione and enzymes GPOx, GST, GR are complementary parts of a complex antioxidant system developed by the cells, involved in neutralizing H₂O₂ and reduce lipid hydroperoxides [26,27]. Glutathione is a tripeptide with a gamma peptide linkage between the carboxyl group of the glutamate and cysteine. The ratio GSH/GSSG within cells represents a measure of cellular OS. In healthy cells the majority of the total glutathione (90%) is represented by GSH and less than 10% by GSSG. The thiol group of cysteinyl residue of GSH is a source of one reducing equivalent, in thiol protection and redox regulation of cellular thiol proteins under oxidative stress. Fulga *et al.* (2021)

demonstrate that TOL and TOR are a valuable source of different classes of biologically active substances, involved in bio-chemical mechanisms, antioxidant protection. TO extracts influence on RBC's thiols level depends of type of extractant and its concentration. The overall influence of TO be to decrease the thiols level, mechanism which depends of their reduced and oxidized forms level in experimental samples, as well of various concentrations and combinations of biologically active substances in different types of extracts [28]. Thus, glutathione is an important naturally occurring antioxidant because it prevents the hydrogen of sulfhydryl group to be abstracted instead of methylene hydrogen of unsaturated lipids. Levels of glutathione are considered of critical importance in tissue injury caused by toxic substances. The combination of antioxidant enzymes and glutathione form offer protection against FR, and there by maintain low levels of lipid peroxide. Park *et al.* (2007) demonstrated that the contents of GPOx, GR and superoxide dismutase (SOD) increased dose dependent manner, and mRNA and protein expression levels of cytochrome P450 2E1 significantly decreased in the dandelion administered group on Sprague-Dawley rats in liver injury induced by carbon tetrachloride (CCl₄) [4]. Another marker of OS is malondialdehyde that was demonstrated by Hagymasi *et al.* (2000), where TOL extract was more effective in membrane protection, (IC₅₀=0.55 mg/ml), compared with the TOR extract (IC₅₀=1 mg/ml). Also, roots and leaves extracts can stimulate the NADPH-cytochrome P-450 reductase activity, the hydrogen-donating ability, reducing power property and radical scavenging capacity of TO. The higher hydrogen donor, reducing agent and hydrogen peroxide scavenger capability of the leaf extract correlates with the approximately 3 times higher polyphenol content compared to radix extract [15].

Popovic *et al.* (2001) and Milosevic *et al.* (2003) demonstrated the inhibitory effects of hydroxyl (OH•) radicals production using ethyl acetate, chloroform and water extracts by (flower, leaf, stem and root) of TO which exerts antioxidant activity [29].

Wojdylo *et al.* (2007) demonstrated the high scavenging activity of DPPH radical was in TOR of 80% methanol extract, but other researches described the low activity in ABTS and FRAP assays using the same TOR methanolic extracts [30].

Sumanth M. and Rana A.C. (2006) demonstrated that pretreatment of Wistar albino rats with 100 mg/kg *per os* of TO extract improved significantly the SOD, CAT, GSH and GPOx levels and reduced lipid peroxidation [29].

Conclusions.

Taraxacum officinale exhibits a strong antioxidant activity. This plant has ability to prevent and treat the damage of cells caused by oxidative stress process, by actioning on glutathione system. This activity depends of ethanol concentrations and plant's part.

Acknowledgment.

This study was supported by the State Program (2020- 2023) of the Republic of Moldova (research grant No. 20.80009.5007.10).

Conflict of interests.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

References:

- Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, Tata V, Casini A., *The changing face of glutathione, a cellular protagonist*. Biochemical Pharmacology, 2003; 66:1499–503. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00504-5](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00504-5).
- Akerboom TP, Sies H., *Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples*. Methods Enzymol., 1981; 77:373–82. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(81\)77050-2](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(81)77050-2).
- Determination of Blood Total, Reduced, and Oxidized Glutathione in Pediatric Subjects* | Clinical Chemistry | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/clinchem/article/47/8/1467/5639400?login=false> (accessed October 8, 2022).
- Park C, Zhou Y, Song Y., *Hepatoprotective effect of dandelion(Taraxacum officinale) against acute liver injury induced by Carbon tetrachloride in Sprague-Dawley rats*. The FASEB Journal, 2007; 21:A1122–A1122. <https://doi.org/10.1096/fasebj.21.6.A1122-d>.
- Shrieve DC, Bump EA, Rice GC. *Heterogeneity of cellular glutathione among cells derived from a murine fibrosarcoma or a human renal cell carcinoma detected by flow cytometric analysis*. Journal of Biological Chemistry, 1988;263:14107–14. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68191-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68191-8).
- Grases F, Melero G, Costa-Bauzá A, Prieto R, March JG. *Urolithiasis and phytotherapy*. Int. Urol. Nephrol., 1994; 26:507–11. <https://doi.org/10.1007/BF02767650>.
- Couto N, Malys N, Gaskell SJ, Barber J., *Partition and turnover of glutathione reductase from Saccharomyces cerevisiae: a proteomic approach*. J Proteome Res 2013; 12:2885–94. <https://doi.org/10.1021/pr4001948>.
- Lu SC., *Glutathione synthesis*. Biochim Biophys Acta, 2013; 1830:3143–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>.
- González-Castejón M, Visioli F, Rodríguez-Casado A., *Diverse biological activities of dandelion*. Nutrition Reviews, 2012; 70:534–47. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00509.x>.
- Mišek M, Marciničáková D, Legáth J., *Polyphenols Content, Antioxidant Activity, and Cytotoxicity Assessment of Taraxacum officinale Extracts Prepared through the Micelle-Mediated Extraction Method*. Molecules, 2019; 24:1025. <https://doi.org/10.3390/molecules24061025>.
- Didier F, Catherine F, Odile T, Jean-Louis L., *Caffeoyl Derivatives: Major Antioxidant Compounds of Some Wild Herbs of the Asteraceae Family*. Food and Nutrition Sciences, 2011; 2011. <https://doi.org/10.4236/fns.2011.230025>.
- Williams CA, Goldstone F, Greenham J., *Flavonoids, cinnamic acids and coumarins from the different tissues and medicinal preparations of Taraxacum officinale*. Phytochemistry, 1996; 42:121–7. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(95\)00865-9](https://doi.org/10.1016/0031-9422(95)00865-9).
- Haddad PS, Depot M, Settaf A, Cherrah Y., *Use of antidiabetic plants in Morocco and Québec*. Diabetes Care, 2001; 24:608–9. <https://doi.org/10.2337/diabetes.24.3.608-a>.
- Ryzhikov S I, Druzhinina IG, Riabicheva TG, Varaksin NA., *The standardization of technique of detection of blood cells cytokine production ex vivo*. Klin. Lab. Diagn., 2011:49–53.
- Hagymási K, Blázovics A, Fehér J, Lugasi A, Kristó ST, Kéry A., *The in vitro effect of dandelions antioxidants on microsomal lipid peroxidation*. Phytother Res., 2000; 14:43–4.
- Tsialtas JT, Kassioumi M, Veresoglou DS., *Evaluating Leaf Ash Content and Potassium Concentration as Surrogates of Carbon Isotope Discrimination in Grassland Species*. Journal of Agronomy and Crop Science, 2002; 188:168–75. <https://doi.org/10.1046/j.1439-037X.2002.00555.x>.
- Kristó SzT, Ganzler K, Apáti P, Szöke É, Kéry Á., *Analysis of antioxidant flavonoids from asteraceae and moraceae plants by capillary electrophoresis*. Chromatographia, 2002; 56:S121–6. <https://doi.org/10.1007/BF02494124>.
- Simándi B, Kristo SzT, Kéry Á, Selmeczi LK, Kmezc I, Kemény S., *Supercritical fluid extraction of dandelion leaves*. The Journal of Supercritical Fluids, 2002; 23:135–42. [https://doi.org/10.1016/S0896-8446\(02\)00012-8](https://doi.org/10.1016/S0896-8446(02)00012-8).
- Gail PA., *The Dandelion Celebration: A Guide to Unexpected Cuisine*. Cleveland, Ohio: Goosefoot Acres Pr; 1994.
- Khoo H-E, Prasad KN, Kong K-W, Jiang Y, Ismail A., *Carotenoids and Their Isomers: Color Pigments in Fruits and Vegetables*. Molecules, 2011; 16:1710–38. <https://doi.org/10.3390/molecules16021710>.
- Koo H-N, Hong S-H, Song B-K, Kim C-H, Yoo Y-H, Kim H-M. *Taraxacum officinale induces cytotoxicity through TNF-alpha and IL-1alpha secretion in Hep G2 cells*. Life Sci., 2004;74:1149–57.
- De V, Nascimento F, Vasconcelos C, De S, Stephens P, Saranraj P, et al. *Literature Review on The Biological Effects of Taraxacum officinale Plant In Therapy*. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, 2019; 7:94–9. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i3.502>.
- Jedrejek D, Lis B, Rolnik A, Stochmal A, Olas B., *Comparative phytochemical, cytotoxicity, antioxidant and haemostatic studies of Taraxacum officinale root preparations*. Food. Chem. Toxicol., 2019; 126:233–47.

24. Jeon H-J, Kang H-J, Jung H-J, Kang Y-S, Lim C-J, Kim Y-M, et al. *Anti-inflammatory activity of Taraxacum officinale*. J. Ethnopharmacol., 2008; 115:82–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.09.006>.
25. Fulga A, Todiras M, Gudumac V, Tagadiuc O. *Taraxacum officinale Leaves and Roots Suppress Glioma Cell Viability*. JBM., 2022; 10:175–89. <https://doi.org/10.4236/jbm.2022.103017>.
26. Singhal SS, Singh SP, Singhal P, Horne D, Singhal J, Awasthi S. *Antioxidant role of glutathione S-transferases: 4-Hydroxynonenal, a key molecule in stress-mediated signaling*. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2015; 289:361–70. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.006>.
27. Sharma R, Yang Y, Sharma A, Awasthi S, Awasthi YC., *Antioxidant role of glutathione S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis*. Antioxid. Redox. Signal., 2004; 6:289–300. <https://doi.org/10.1089/152308604322899350>.
28. Fulga et al. *Acțiunea extractelor din Taraxacum officinale asupra conținutului de tioli n.d.* https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/142563.
29. Popović M, Kaurinović B, Mimica-Dukić N, Vojinović-Miloradov M, Ćupić V. *Combined effects of plant extracts and xenobiotics on liposomal lipid peroxidation*. Part 4. Dandelion extract - Ciprofloxacin/pyralene. Oxidation Communications, 2001; 24:344–51.
30. Wojdyło A, Oszmiański J, Czemerys R. *Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs*. Food Chemistry, 2007;105:940–9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.04.038>.

CZU: 616.126.46-007-053.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.48>

ANOMALIA EBSTEIN. STUDIU RETROSPECTIV.

Victor PLATAŞ¹ – medic rezident, cercetător științific;
Anatol CIUBOTARU¹ – dr. hab. șt. med, prof. univ.;
Eduard CHEPTANARU¹ – asistent universitar;
Iurie GUZGAN² – conf. dr., cercetător științific coordonator
Nichifor SCIUCA² – cercetător științific

¹Clinica chirurgie cardiovasculară, USMF „Nicolae Testemițanu”

²Laboratorul științific Malformații cardiace congenitale din cadrul SCR „Timofei Moșneaga,,

Rezumat.

Anomalia Ebstein este o malformație cardiacă congenitală a valvei tricuspide și a ventriculului drept. Corecția chirurgicală a anomaliilor Ebstein îmbunătățește clasa funcțională și toleranța la efort, elimină șuntarea intracardiacă de la dreapta la stânga (dacă este prezentă) și reduce incidența tahiaritmiilor supraventriculare [3, 4, 6]. Datorită gradului de variabilitate al Anomaliilor Ebstein, corecția se bazează pe factorii anatomici. În cazul condițiilor anatomice nefavorabile, se recurge la înlocuirea valvei tricuspide [3, 8]. Aplicarea anastomozei cavopulmonare bidirecționale este rezervată pacienților cu funcție slabă a ventriculului drept [6, 9, 10]. Actual, mortalitatea precoce generală după corecția chirurgicală la copii și adulți a scăzut la mai puțin de 3% în centrele cu experiență [4]. Tratatamentul chirurgical al nou-născutului simptomatic rămâne o provocare semnificativă, cu abordări care includ fie un o corecție biventriculară, fie o corecție univentriculară. Studiul dat este retrospectiv și relatează datele privind incidența tipurilor conform clasificăției Carpentier, severitatea și procedura chirurgicală aplicată pentru corecția anomaliilor [1, 9].

Cuvinte cheie: Anomalia Ebstein, atriu drept, ventricul drept, valva tricuspida.

Summary: Ebstein anomaly. Retrospective study.

Ebstein anomaly is a congenital heart malformation of the tricuspid valve and right ventricle. Surgical correction of Ebstein's anomaly improves functional class and exercise tolerance, eliminates intracardiac right-to-left shunting (if present), and reduces the incidence of supraventricular tachyarrhythmias [3, 4, 6]. Due to the degree of variability of Ebstein's Anomaly, correction is based on anatomical factors. In the case of unfavorable anatomical conditions, the replacement of the tricuspid valve is resorted to [3, 8]. The application of bidirectional cavopulmonary anastomosis is reserved for patients with poor right ventricular function [6, 9, 10]. Currently, overall early mortality after surgical correction in children and adults has decreased to less than 3% in experienced centers [4]. Surgical treatment of the symptomatic neonate remains a significant challenge, with approaches including either a biventricular correction or a univentricular correction. The given study is retrospective and reports the data on the incidence of the types according to the Carpentier classification, the severity and the surgical procedure applied for the correction of the anomaly [1, 9].

Keywords: Ebstein anomaly, right atrium, right ventricle, tricuspid valve.

Резюме: Аномалия Эбштейна. Ретроспективное исследование.

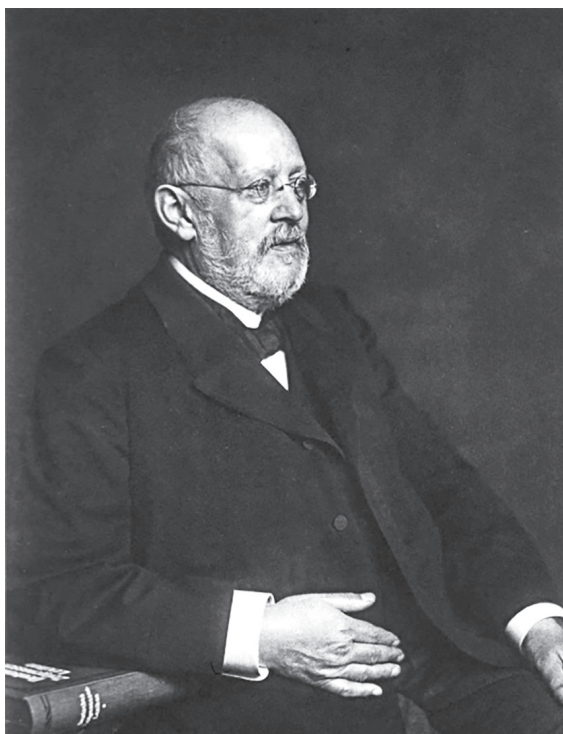
Аномалия Эбштейна — врожденный порок развития трехстворчатого клапана и правого желудочка. Хирургическая коррекция аномалии Эбштейна улучшает функциональный класс и толерантность к физической нагрузке, устраняет внутрисердечное праволевое шунтирование (при его наличии), снижает частоту наджелудочковых тахикардий [3, 4, 6]. Из-за степени variability аномалии Эбштейна коррекция основывается на анатомических факторах. В случае неблагоприятных анатомических условий прибегают к замене трехстворчатого клапана [3, 8]. Применение двунаправленного кавопульмонального анастомоза зарезервировано для пациентов с плохой функцией правого желудочка [6, 9, 10]. В настоящее время общая ранняя смертность после хирургической коррекции у детей и взрослых снизилась до менее 3% в опытных центрах [4]. Хирургическое лечение симптоматического новорожденного остается серьезной проблемой, поскольку подходы включают либо бивентрикулярную коррекцию, либо одножелудочковую коррекцию. Данное исследование является ретроспективным и содержит данные о частоте встречаемости типов по классификации Карпентье, степени тяжести и хирургическом способе коррекции аномалии [1, 9].

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, правое предсердие, правый желудочек, трехстворчатый клапан.

Introducere

Anomalia Ebstein este caracterizată de forma anormală și deplasarea apicală a cuspelor valvei tricuspide. Cuspa anterioară își are, de obicei, originea la nivelul inelului valvular nativ, dar este mărită, **în** timp ce cuspele septală și posterioară (murală) sunt deplasate către apexul ventriculului drept și adesea inserate pe endocard [1, 4]. Deplasarea apicală a valvei tricuspide împarte cordul drept într-un atriu drept morfologic, o porțiune atrializată a ventriculului drept și ventricul drept rămas funcțional; valva tricuspida se prezintă, de obicei, cu regurgitație [1, 11].

Scurt istoric.



Wilhelm Ebstein a descris prima dată un pacient cu defecte cardiace tipice anomaliilor Ebstein în 1866 [1, 5]. Potrivit datelor istorice descrise de Mann și Lie, al doilea caz a fost descris 20 de ani mai târziu, iar prima descriere în Literatura engleză a fost de MacCallum în 1900 [3, 4, 7].

Eponimul Boala Ebstein a fost sugerată pentru prima dată de Arnstein în 1927 și a fost folosit de Yater și Shapiro în articolul lor de sinteză din 1937 care a raportat al șaisprezecelea caz și primul care urmează să fie examinat atât prin radiografie, cât și prin electrocardiografie [1, 6].

Managementul chirurgical al Anomaliilor Ebstein pornește din 1950 când a fost aplicat un Șunt Blalock-Taussig însă fără succes. Ulterior în 1959 Gasul și colegii săi a aplicat Șunt Blalock-Taussig cu succes iar în 1962 a fost efectuată cu succes prima înlocuire a valvei cu o proteză de către Cartwright [1, 9].

Incidența conform datelor literaturii anomalia se determina în 0.5-1% din totalul malformațiilor cardiace congenitale ce reprezintă 1 la 200.000 de născuți [1, 11].

Clasificare:

Tabloul clinic.

Prezentarea variază în funcție de vârstă și forma patologiei. Nou-născutul manifestă o simptomatologie cianotică. Sugarii sunt mai susceptibili să dezvolte insuficiența cardiacă, la copii mai mari și adulți, prezentarea poate varia de la o inimă detectată întâmplător, la aritmii și intoleranță la exerciții fizice. Mai târziu morbiditatea se datorează deteriorării hemodinamice treptate și dezvoltarea aritmiilor și cardiomegalie [8, 9].

Tratamentul chirurgical și intervențional.

Simptomatologia determină tratamentul. Tratamentul conservator poate ameliora temporar simptomatologia și poate crea o bază benefică pentru tratamentul chirurgical consecutiv. Anticoagularea orală este recomandată la pacienții cu istoric de embolie supralvalvulară paradoxală sau FiA [1, 2, 6]. În prezența unui risc tromboembolic crescut sau a unui șunt dreapta-stânga, anticoagularea orală este obligatorie. Tulburări de ritm simptomatice pot fi tratate conservator sau preferabil prin intervenție. Accesul transcater la căile accesorii de la nivelul cordului drept și la calea lentă în reintrarea prin nodul AV poate fi îngreunată de intervenția chirurgicală asupra VT, de așa

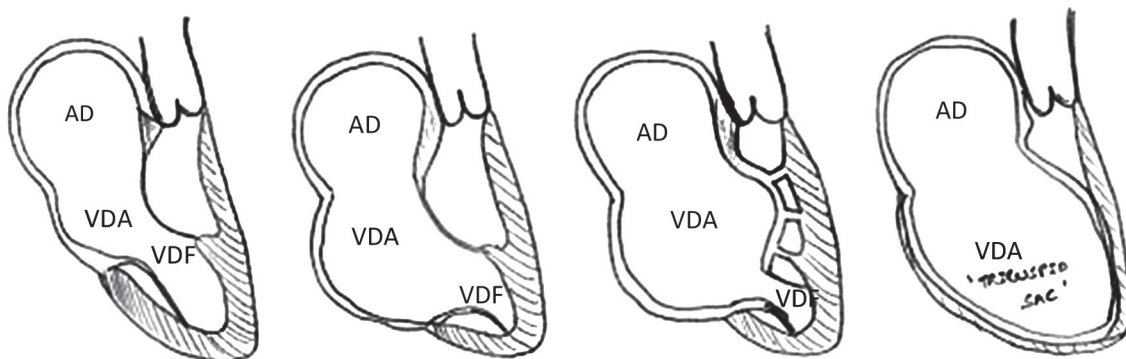


Figura 1. Clasificarea conform Carpentier a AE. AD-atriul drept. VDA-ventricul drept atrializat. VDF-ventricul drept funcțional.

natură încât ar fi rezonabilă evaluarea pentru subtraturii aritmogene și efectuare ablației prin cateter, înaintea intervenției chirurgicale [3, 4]. Ocazional există indicația de a închide izolat comunicarea interatrială. Totuși, este necesară o discuție atentă, deoarece ar putea duce la creșterea presiunilor la nivelul cordului drept și o scădere a debitului cardiac sistemic. Corecția chirurgicală rămâne dificilă și ar trebui efectuată doar de chirurghi cu experiență specifică pentru această leziune. Plastia VT este posibilă, dar este de preferat înlocuirii acesteia [1, 8, 9].

Dacă VD este prea mic pentru corecție sau disfuncția VD s-a dezvoltat, o anastomoză cavo-pulmonară (Glenn) ar trebui luată în considerare la adulții cu funcție VS păstrată, când presiunea AS și presiunea telediastolică VS nu sunt ridicate. La pacienții cu corecție nereușită sau în cazul unei disfuncții biventriculare severe, transplantul cardiac ar putea reprezenta singura opțiune de tratament.

Conform datelor internaționale mortalitatea peroperatorie anterioară ridicată (>25%) a scăzut la <7% în centrele specializate [6, 8, 9]. Mai mult de 90% dintre pacienții operați de un chirurg cu experiență supraviețuiesc >10 ani, mulți în clasa funcțională I sau II. Decesele tardive sunt probabil datorate aritmiilor. În cadrul unei serii de studii, supraviețuirea fără necesitatea reintervenției tardive a fost 86%, 74%, 62% și 46% la 5, 10, 15 și 20 de ani, respectiv [9, 11].

Materiale și metode.

Studiu retrospectiv în care au fost incluși: 41 pacienți, din cadrul secției de Malformații Cardiace Congenitale a SCR „Timofei Moșneaga”, începând cu anul 2000 pînă în anul 2020. Pacienții au fost repartizați după forma patologiei conform clasificării Carpentier. Variabile: vîrstă, insuficiență cardiacă NYHA, procedura chirurgicală aplicată.

Rezultate.

Conform datelor obținute se determină o prevalență a tipului B și C conform clasificății Carpentier:

- Tipul B 51%
- tipul C 30,4%
- tipul D 10,5%
- tipul A -8%

Conform clasificății NYHA insuficiența cardiacă s-a înregistrat:

- gradul II la 21 (36%) pacienți
- gradul III la 15 (52%) pacienți
- gradul IV la 4 (9%) pacienți
- gradul I la 1 (3%) pacient.

Conform datelor statistice colectate pe parcursul a 20 de ani, s-a stabilit o pondere predominantă a vârstei: 5-18 ani - 17 pacienți (41,43%), 2-5 ani-12 pacienți (29,2%), >18 ani -6 pacienți (14,63%), < 1 luna-4 pacienți (9,75%), 1-12 luni-2 pacienți (4,8%) care au fost internați și suportat intervenție chirurgicală pentru maladia Ebstein.

Au fost efectuate:

- protezări de Valvă-14 (34,1%) la pacienți cu vârsta de >18 ani;
- plastie de valvă 11 (26,8%) la pacienți cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani;
- 7 (17,0%) proceduri paliative la pacienți cu vârsta cuprinsă între <1 lună și 12 luni.

Concluzie.

Conform studiului, forma diagnosticată cel mai frecvent este tipul B și C după Carpentier ce permite o corecție a anomaliilor, cu o predominare a insuficienței cardiace de gradul III conform NYHA ce denotă o adresare în stare deja avansată a patologiei. Preponderent intervenției chirurgicale sunt supuși pacienții cu vârsta cuprinsă între 5-10 ani, fapt ce denotă depistare tardivă a maladiilor. Ca tratament chirurgical de elecție, se practică plastia și protezarea de valvă tricuspida.

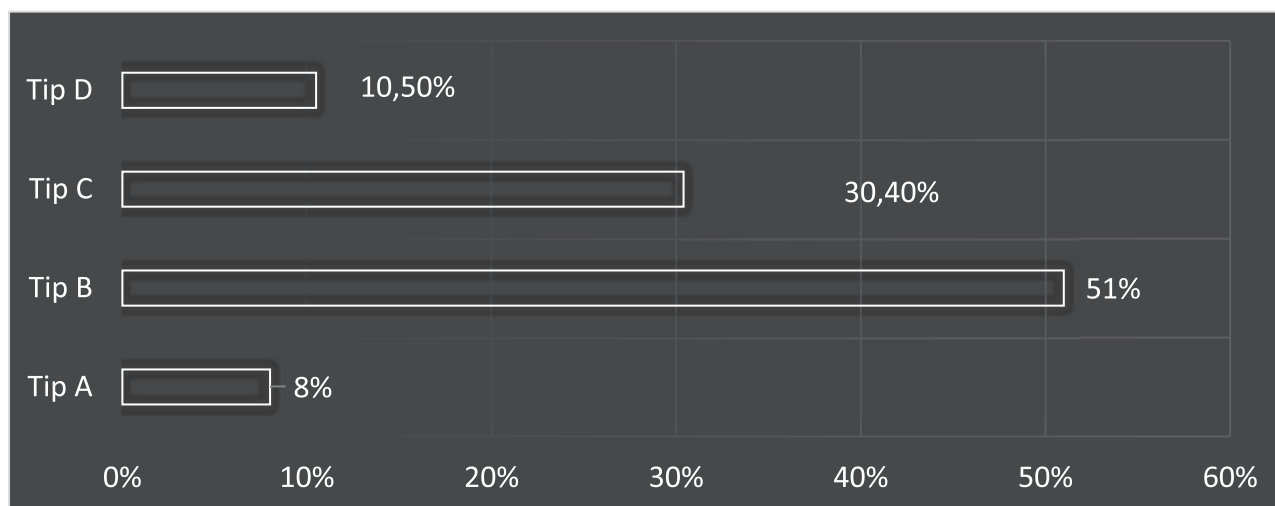


Figura 2. Incidența tipurilor după Carpentier

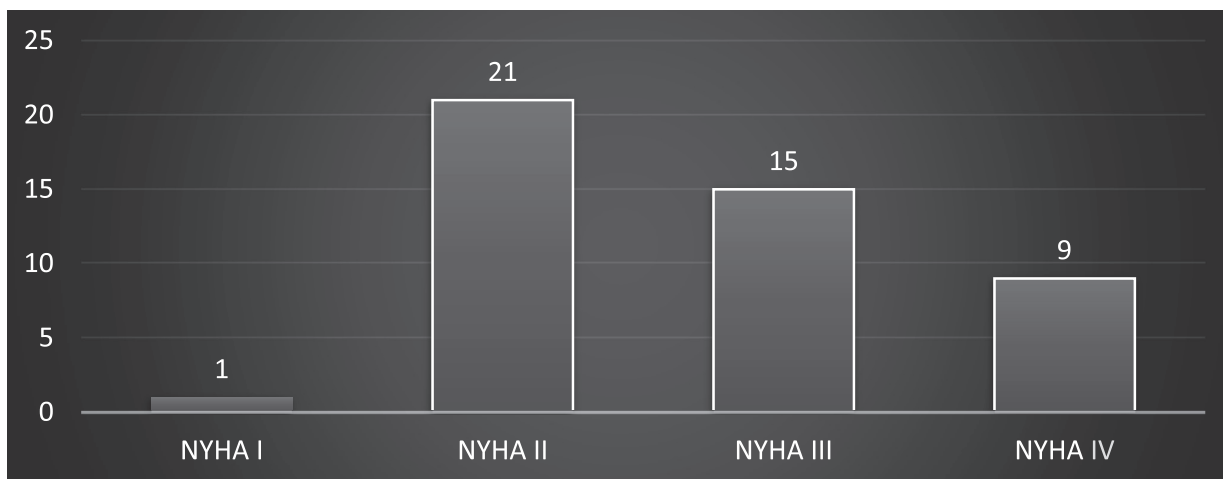


Figura 3. Repartizarea pacienților conform insuficienței cardiace NYHA.

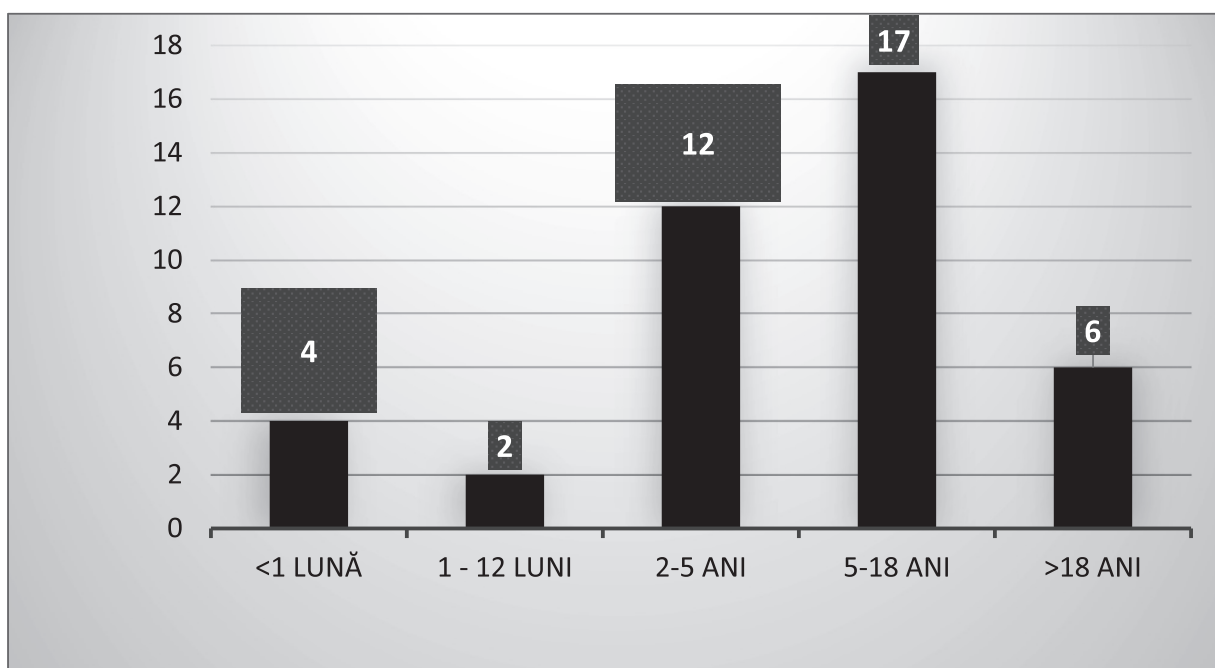


Figura 4. Incidența conform vârstei

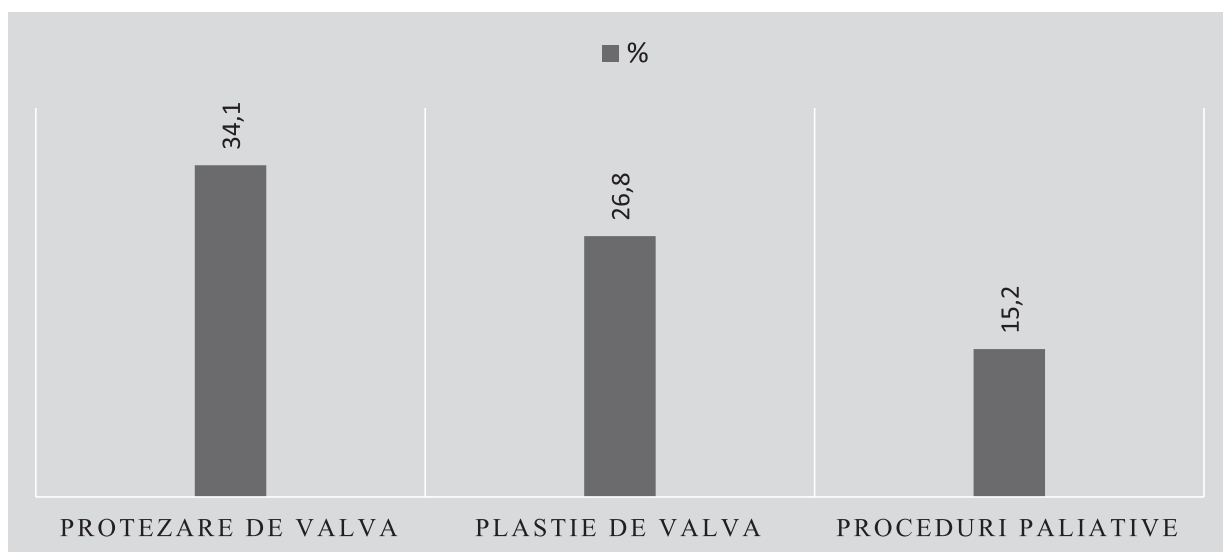


Figura 5. Repartizare conform procedurii chirurgicale aplicate pentru Maladie Ebstein

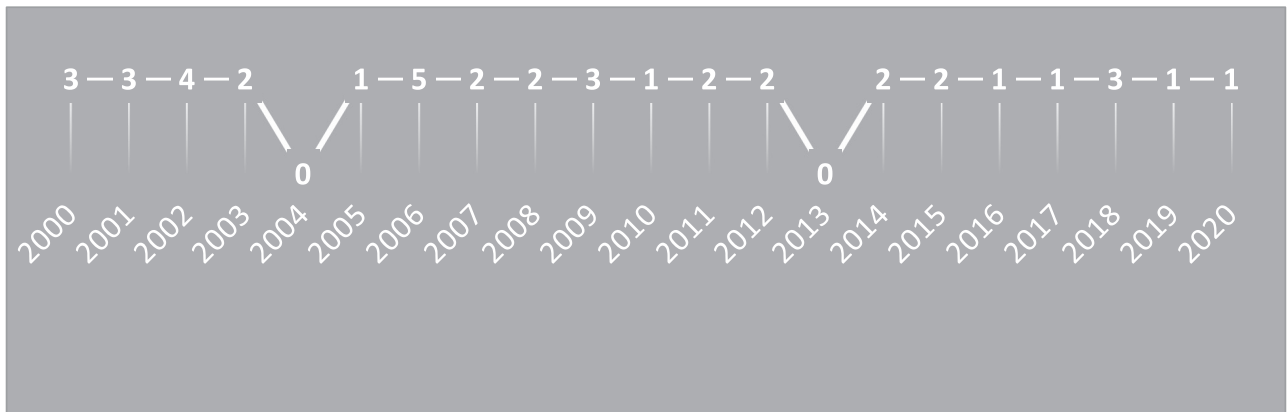


Figura 6. Curba prevalenței pacienților internați pe parcursul anilor 2000-2020 în secția chirurgia malformațiilor cardiace congenitale din cadrul SCR „Timofei Moșneaga,,

Bibliografie:

1. John M. Stulak, Joseph A. Dearani –Surgical Management of Ebstein Anomaly. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2007;105-11.
2. Irving L. -Management of Ebstein’s anomaly. Ann Cardiothorac Surg. 2017 May; 6(3): 266-269.
3. Christine H. Attenhofer Jost, Heidi M. Connolly, Joseph A. Dearani, William D. Edwards, Gordon K. Danielson Ebstein’s Anomaly. Circulation. 2007; 115:277-285.
4. van Son JA, Konstantinov IE, Zimmermann V. Wilhelm Ebstein and Ebstein’s malformation. Eur J Cardiothorac Surg 2001;
5. Anderson KR, Lie JT. The right ventricular myocardium in Ebstein’s anomaly: a morphometric histopathologic study. Mayo Clin Proc 1979;
6. Li B, Sun HS, Pan SW, et al. Outcomes of Ebstein’s Anomaly Patients Treated with Tricuspid Valvuloplasty

or Tricuspid Valve Replacement: Experience of a Single Center. Chin Med J (Engl) 2018;

7. Delhaas T, Sarvaas GJ, Rijlaarsdam ME, et al. A multicenter, long-term study on arrhythmias in children with Ebstein anomaly. Pediatr Cardiol 2010;

8. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, et al. When should a mechanical tricuspid valve replacement be considered J Thorac Cardiovasc Surg 2014;

9. Dearani JA, Said SM, Burkhart HM, et al. Strategies for tricuspid re-repair in Ebstein malformation using the cone technique. Ann Thorac Surg 2013;

10. Reemtsen BL, Fagan BT, Wells WJ, et al. Current surgical therapy for Ebstein anomaly in neonates. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;

11. Зиньковский М.Ф., Возианов А.Ф. Врожденные пороки сердца. 2008.

CAZURI CLINICE

CZU:616.131-005.7:616.12-973.43

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.45>**EMBOLIA PULMONARĂ ACUTĂ ASOCIATĂ CU TROMBOZA ACUTĂ A SISTEMULUI VENOS PROFUND****Doina RANGA**¹ – studentă doctorandă an. I**Natalia CAPROȘ**¹ - dr. hab. în șt. med., conf. univ.**Hristiana CAPROȘ**¹ - dr. în șt. med., conf. univ.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”*e-mail: natalia.capros@usmf.md***Rezumat.**

Scopul studiului a fost prezentarea unui caz clinic de EP la o pacientă tânără de 26 de ani cu o scurtă trecere în revistă a literaturii de specialitate. Particularitatea cazului cu embolie pulmonară prezentat a fost asocierea cu tromboza acută a sistemului venos profund și venei externe pe fon de anamnezic de utilizare a contraceptivelor orale combinate.

Cuvinte cheie: Embolie pulmonară, tromboză acută, sistem venos profund

Summary: Acute pulmonary embolism associated with acute thrombosis of the deep venous system.

The purpose of the study was to present a clinical case of pulmonary embolism in a young patient of 26 years, with a brief review of the literature. The particularity of the presented case with the pulmonary embolism was the association with the acute thrombosis of the deep venous system venous system on background of combined oral contraceptives use.

Keywords: Pulmonary embolism, acute thrombosis, deep venous system.

Резюме: Острая легочная эмболия, связанная с острым тромбозом глубокой венозной системы.

Целью исследования было представить клинический случай **легочной эмболии** у молодой пациентки 26 лет с кратким обзором литературы. Особенностью случая с представленной легочной эмболией стала связь с острым тромбозом глубокой венозной системы и наружной вены, бедренных вен, подколенных вен, большеберцовых вен на фоне применения комбинированных оральных контрацептивов.

Ключевые слова: легочная эмболия, острый тромбоз, глубокая венозная система.

Introducere.

Embolia pulmonară (EP) acută este prezentarea clinică cea mai gravă de tromboembolism venos (TEV) și reprezintă a treia cea mai frecventă boală cardiovasculară și rezultă din obstrucția prin embol de tromb a arterelor pulmonare sau a ramurilor acesteia. EP reprezintă o cauză majoră de mortalitate, morbiditate și spitalizare și handicap dar, poate fi adesea prevenit [1]. Raportăm un caz de EP la o pacientă tânără de 26 de ani cu o scurtă trecere în revistă a literaturii de specialitate.

Scopul studiului: prezentarea unui caz clinic de EP la o pacientă tânără de 26 de ani cu o scurtă trecere în revistă a literaturii de specialitate.

Material și metodă: femeie de 26 de ani a fost internată în secția pulmonologie IMSP SCM „Sf. Treime” cu acuze la prezentare: dispnee inspiratorie la efort fizic moderat, tuse semiproductivă, dureri în membrele inferioare timp de o săptămână. La examenul obiectiv: starea generala gravitate medie,

edeme periferice marcate. Auscultativ murmur diminuat bazal bilateral, raluri sibilante pe stânga. Pulsul 100 b/min, TA- 125/75mmHg. Din antecedente: a administrat contraceptive orale combinate. Pentru diagnosticul diferențial al sindromului de condensare pulmonară s-au efectuat investigațiile de laborator și instrumentale, care au relevat: leucocitoză (WBC-12,40) cu devierea formulei leucocitare spre stânga, accelerarea sedimentării eritrocitelor, creșterea proteinei C-reactive, hiperglicemiei, INR-0,90, protrombinei-122%, fibrinogenuli-7,9, D-dimerilor-35,2. Examenul ECG a înregistrat tahicardie sinusală, dereglări de repolarizare (T- în V₃). Radiografia cutiei toracice a arătat infiltrație pulmonară bazal pe stânga din contul componentului alveolar, desen pulmonar accentuat, hilii pulmonari accentuați.

Angiopulmonografia prin tomografie computerizată a detectat defect de umplere cu mase trombotice în proiecția arterei pulmonare pe dreapta porțiunea distală și pneumotorace parțial pe dreapta cu grosime stratului până la 1.17cm.

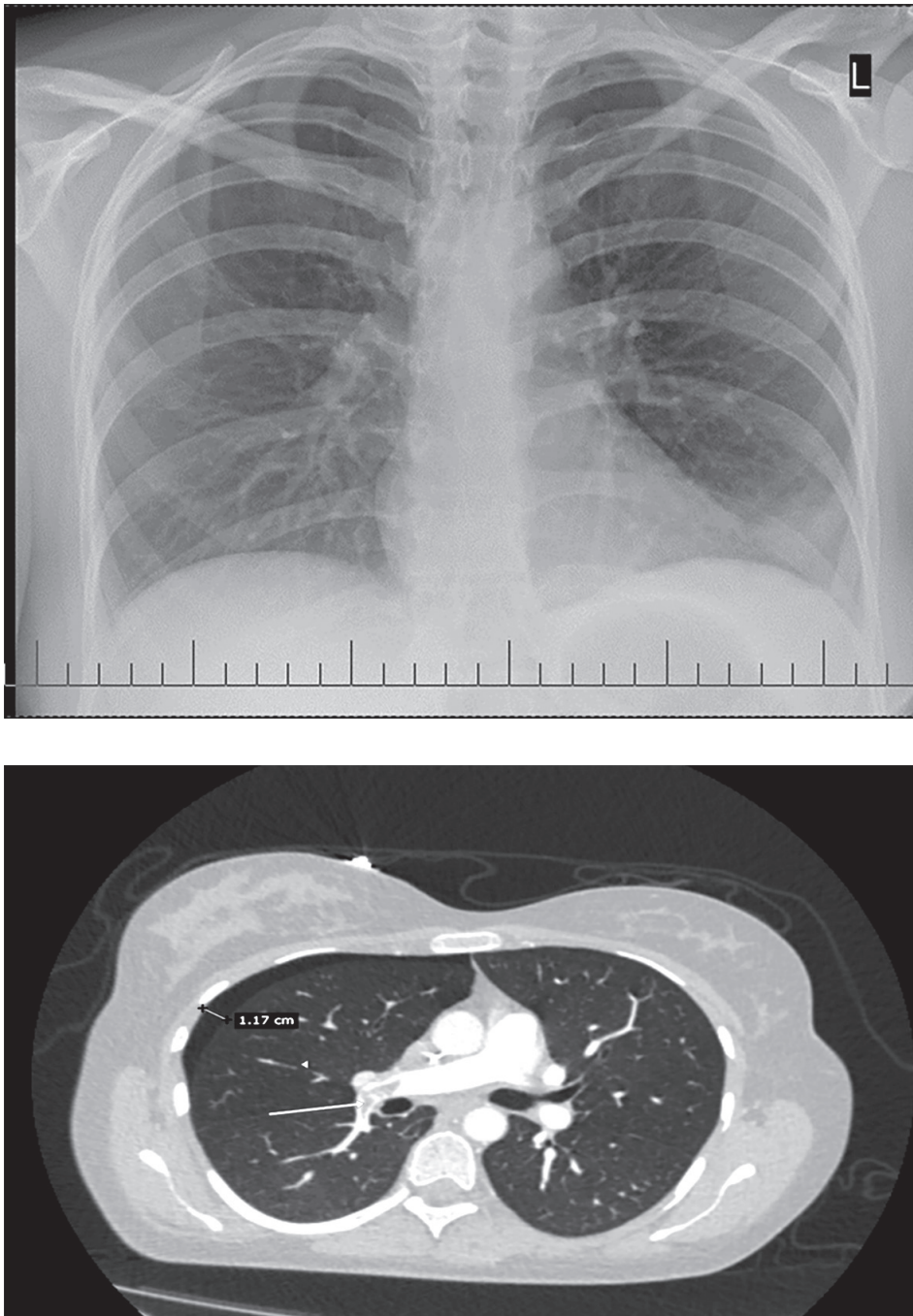


Figura 1. Defect de umplere cu mase trombotice în proiecția arterei pulmonare pe dreapta porțiunea distală. Pneumotorace parțial pe dreapta cu grosime stratului până la 1.17 cm (secțiunea axială).

Duplex scanarea sistemului venos profund și superficial pe stânga a evidențiat tromboza acută a sistemului venos profund și vena externă de la origine, venele femurale, vena poplitea, venele tibiale, vena magna.

Pacienta a fost urgent transferată în secția de Reanimare pentru tratamentul fibrinolitic cu Actilyse, anticoagulante, antiplachetare și O₂ terapie. Evoluția pacientei a fost pozitivă.

Discuții.

În studiile epidemiologice, ratele anuale de incidență pentru EP variază între 39 – 115 la 100 000

de populații; pentru TEV, ratele de incidență variază între 53-162 la 100 000 de populații. Tromboembolismul pulmonar este cauza a peste 300 000 de decese pe an în SUA, situându-se la un nivel de frunte printre cauzele mortalității cardiovasculare [2].

EP este considerat a fi o consecință a interacțiunii dintre factorii de risc legați de pacient și factorii de risc legați de externi. Traumatismele majore, intervențiile chirurgicale, fracturile membrelor inferioare și protezările articulare, precum și leziuni ale măduvei spinării, constituie factori declanșatori importanți pentru TEV [3]. Neoplazia este un factor predispo-

zant bine cunoscut pentru TEV. Riscul de TEV variază în funcție de diferite tipuri de cancer [4] bolile hematologice maligne, cancerul pulmonar, cancerul gastrointestinal, cancerul pancreatic și cel cerebral prezentând riscul cel mai crescut [5,6]. Transfuziile de sânge și agenții de stimulare ai eritropoezei se asociază, de asemenea, cu un risc crescut de TEV [7]. TEV poate fi privit ca parte a continuumului bolilor cardiovasculare, iar factorii de risc comuni – cum ar fi fumatul, obezitatea, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat [8] își împart contribuția cu boală arterială, în special ateroscleroza [9]. Cu toate acestea, cel puțin în parte, acest lucru poate fi o asociere indirectă, mediată de efectele bolii coronariene și, în cazul fumatului de cancer [10,11]. Infarctul miocardic și insuficiență cardiacă cresc riscul de EP [12].

Când apare în timpul sarcinii, TEV este o cauză majoră de mortalitate maternală [13]. Fertilizarea *in vitro* crește și mai mult riscul de TEV asociat sarcinii [14]. La femeile în postmenopauză care primesc terapie de substituție hormonală, riscul de TEV variază foarte mult în funcție de terapia utilizată [15].

La femeile fertile, contraceptivele orale reprezintă cel mai frecvent factor predispozant pentru TEV [16].

Concluzie.

Particularitatea cazului cu embolie pulmonară prezentat a fost asocierea cu tromboza acută a sistemului venos profund și venei externe de la origine, venelor femurale, venelor poplitea, venelor tibiale pe fon de anamnezic de utilizare a contraceptivelor orale combinate.

Bibliografie.

1. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, et al. *The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*, EHJ, 41, 4, 2020:543–603, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
2. Grosu A., David L., Cuzor T., et al. Tromboembolismul pulmonar. PCN-148. 2020, 56pps.
3. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. *Triggers of hospitalization for venous thromboembolism*. Circulation 2012;125(17): 2092–2099..

4. Ku GH, White RH, Chew HK, et al. *Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival*. Blood 2009;113(17):3911–3917

5. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. *Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis*. Blood 2013;122(10):1712–1723.

6. Gussoni G, Frasson S, La Regina Met al. *Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry*. Thromb Res 2013;131(1):24–30.

7. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis*. Blood 2008;111(10):4902–4907.

8. Piazza G, Goldhaber SZ. *Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach*. Circulation 2010;121(19):2146–2150

9. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, et al. *Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis*. Thromb Haemost 2011;106(6):1095–1102.

10. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. *Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study*. J Thromb Haemost 2012;10(10):2068–2074.

11. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, et al. *Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis*. Thromb Haemost 2012;108(3):508–515.

12. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, et al. *Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis*. Circulation 2011;124(13):1435–1441.

13. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. *Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study*. J Thromb Haemost 2008;6(4):632–637.

14. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. *Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study*. BMJ 2013;346:e8632

15. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. *Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study*. J Thromb Haemost 2012;10(11):2277–2286.

16. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception (January 2019, amended November 2020).

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași 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 conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, 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 depăși 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 și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

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 (мнения, предложения, 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 должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - v) 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: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 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 A4, 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: 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 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -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
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

- 1. Academia de Științe a Moldovei.**
Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.
- 2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.
- 3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**
Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.
- 4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.
- 5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1
- 6. IMSP Institutul de Cardiologie.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.
- 7. IMSP Institutul Oncologic.**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.
- 8. IMSP Institutul Mamei și Copilului.**
Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.
- 9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**
Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.
- 10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**
Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.
- 11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**
Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

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.

Format 60x84/8
Coli de tipar 31,5
Tiraj 70 ex.

Tipografia "Capaţina Print" SRL
str. Columna, 170