

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

2(54)/2017

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

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

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.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IP USMF „Nicolae Testemițanu”

CHIȘINĂU 2017

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Ion Ababii, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Stanislav Groppa, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Olga Tagadiuc, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Teodor Furdui, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Gheorghe Paladi, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Eva Gudumac, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Mihai Popovici, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Nicolae Opopol, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Eremia Zota, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Ion Corcimaru, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Constantin Ețco, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Viorel Prisacari, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Victor Ghicavii, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Mihail Davîdov, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Aliiev Mamed, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Vladimir Poleacov, prof., m.c. AȘMR, Moscova, Rusia

Evghenii Cioinzonov, prof., acad. AȘMR, Tomsk, Rusia

Igori Șepotin, prof., dr. hab., Kiev, Ucraina

Nicolai Brico, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Valerii Prostomolotov, prof., dr. hab., Odesa, Ucraina

Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda

Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România

Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Grigore Băciuț, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România

Norina Consuela Forna, profesor, doctor, Iași, România

Valentina Stratan, conf. cercet., dr. șt. biol., Moldova

Victor Cernat, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Bahnarel, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Lupan, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Iavorschi, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Aurel Grosu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Spănu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Țîbîrnă, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Nicolae Gladun, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Vovc, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Mihai Ciocanu, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Leonid Chișlaru, dr. șt. med., Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercet. șt. stagiar, Moldova

Constantin Iavorschi, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Aurel Grosu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Spănu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Țîbîrnă, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Nicolae Gladun, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Vovc, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Mihai Ciocanu, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Leonid Chișlaru, dr. șt. med., Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercet. șt. stagiar, Moldova

Constantin Iavorschi, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Aurel Grosu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Spănu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Țîbîrnă, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Nicolae Gladun, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Vovc, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Mihai Ciocanu, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Leonid Chișlaru, dr. șt. med., Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercet. șt. stagiar, Moldova

COPERTĂ: Ion Timotin

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

Ан, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова

Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф., Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Зота Еремия, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Гикавий Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

Чойнзонов Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина

Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия

Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина

Роберт Пьет ван Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния

Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния

Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния

Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова

Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова

Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

Ботнaru Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова

Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова

Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова

Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова

Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова

Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова

Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Чекану Михай, д.м.н., Молдова

Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнаруцкая Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Olga Tagadiuc, MD, DMSci, Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova

Teodor Furdui, prof., ASci academician, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova

Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova

Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Ion Corcimaru, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova

Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr., Moldova

Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow

Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Choyzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain

Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Rusia

Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odessa, Ukrain

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciuț, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania

Norina Consuela Forna, prof., doctor, Iași, Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spănu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova

Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Moldova

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Ababii Ion.</i> Editorial.	<i>Ababii Ion.</i> Editorial.	<i>Абабий Ион.</i> Передовая статья.	11
<i>Ababii Ion, Tintiuc Dumitru, Grossu Iulian.</i> Nicolae Testemițanu – personalitate notorie a sistemului național de sănătate, a învățământului și științei medicale.	<i>Ababii Ion, Tintiuc Dumitru, Grossu Iulian.</i> N. A. Testemitanu – an outstanding health care manager, a talented scientist and teacher.	<i>Абабий Ион, Тинтюк Думитру, Гросс Юлиан.</i> Н. А. Тестемицану – видный организатор здравоохранения, талантливый ученый и педагог.	13

ARTICOLE DE SINTEZĂ

<i>Bradu Andrei.</i> Rolul litotriției extracorporale cu unde de șoc în tratamentul litiazei reno-ureterale (Revista literaturii).	<i>Bradu Andrei.</i> The role of extracorporeal shock wave lithotripsy in treatment of kidney and ureteral stones (Literature review).	<i>Браду Андрей.</i> Роль экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии при лечении камней в почках и мочеточниках (Обзор литературы).	21
<i>Bivol Natalia.</i> Deficitul și surplusul de fluor în apa potabilă, impactul asupra sănătății și măsurile de prevenire a stărilor morbide (Revista literaturii).	<i>Bivol Natalia.</i> Deficiency and excess of fluoride in drinking water, health impact and measures to prevent morbidity (Literature review).	<i>Бивол Наталья.</i> Дефицит и избыток фтора в питьевой воде, воздействие на здоровье человека и меры по предотвращению заболеваемости (Обзор литературы).	27
<i>Cabac-Pogorevici Irina.</i> Hemodinamica intrarenală și ateroscleroza sistemică în hipertensiunea arterială (Revista literaturii).	<i>Cabac-Pogorevici Irina.</i> Intrarenal hemodynamics and carotid atherosclerosis in arterial hypertension (Literature review).	<i>Кабак-Погоревич Ирина.</i> Интраренальная гемодинамика и атеросклероз сонных артерий у больных с артериальной гипертонией (Обзор литературы).	33
<i>Istratenco Ala.</i> Rolul stresului oxidativ în rinosinuzita cronică polipoasă: perspective noi ale paradigmei vechi (Revista literaturii).	<i>Istratenco Ala.</i> Role of oxidative stress in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a new perspective of an old paradigm (Literature review).	<i>Истратенко Алла.</i> Роль окислительного стресса при хроническом полипозном риносинусите: новый взгляд на старую парадигму (Обзор литературы).	36
<i>Cigoreanu Ion.</i> Drenajul pleural în traumatismele toracice – de la istorie până la actualitate.	<i>Cigoreanu Ion.</i> Pleural drainage in thoracic trauma – from history to actuality.	<i>Чигоряну Ион.</i> Плевральный дренаж в торакальной травме – от истории до настоящего времени.	43
<i>Chesov Ion.</i> Blocul de plan transvers abdominal – considerente anatomice și tehnice (Revista literaturii).	<i>Chesov Ion.</i> Transverse abdominal plane block – anatomical and technical considerations (Literature review).	<i>Кесов Ион.</i> Блок поперечно абдоминальной плоскости – анатомические и технические особенности (Обзор литературы).	47

ARTICOLE ORIGINALE

<i>Zănoagă Oleg, Mostovei Andrei, Motelica Gabriela, Nosaci Andrei, Chele Nicolae.</i> Chisturile odontogene ale maxilarelor. Date statistice.	<i>Zanoaga Oleg, Mostovei Andrei, Motelica Gabriela, Nosaci Andrei, Chele Nicolae.</i> Odontogenic jaw cysts. Statistic data.	<i>Зноагэ Олег, Мостовой Андрей, Мотелика Габриэла, Носач Андрей, Келе Николае.</i> Одонтогенные кисты челюстей. Статистические данные.	54
--	---	---	----

- Sîrbu Dumitru.** Expansiunea crestelor alveolare mandibulare cu inserarea simultană a implantelor dentare. **Sirbu Dumitru.** Alveolar ridge splitting with simultaneously implant placement. **Сырбу Думитру.** Костная пластика нижней челюсти при помощи расщепления альвеолярного отростка с одномоментной установкой зубных имплантов. 58
- Cazacu Igor, Zumbreanu Irina, Greven Markus, Sato Sadao, Fala Valeriu, Lupan Ion.** Corelația dintre înclinarea planurilor ocluzale superioare anterior și posterior și malpoziția condilară, în diferite clase scheletice – un studiu cefalometric și condilografic. **Cazacu Igor, Zumbreanu Irina, Greven Markus, Sato Sadao, Fala Valeriu, Lupan Ion.** Correlation of the inclination of the upper posterior and upper anterior occlusal planes with condylar displacement in different skeletal classes – a cephalometric and condylographic study. **Казаку Игорь, Зумбрянэ Ири-на, Гревен Маркус, Сато Садао, Фала Валериу, Лупан Ion.** Корреляция наклона верхних задних и верхних передних окклюзионных плоскостей со смещением суставного отростка, в различных скелетных классах - цефалометрическое и кондилографическое исследование. 66
- Eşanu Ion, Bodrug Valentina, Eni Lidia, [Eşanu Taisia].** Clinica și tratamentul gingivitei de sarcină. **Esanu Ion, Bodrug Valentina, Eni Lidia, [Esanu Taisia].** Clinic and treatment of gingivitis in pregnancy. **Ешану Ион, Бодруг Валентина, Ени Лидия, [Ешану Таисия].** Клиника и лечение гингивита беременных. 72
- Timercan Tatiana, Stratulat Silvia, Braniste Tudor, Lîsîi Leonid.** Particularitățile metabolismului acizilor grași în miocard. **Timercan Tatiana, Stratulat Silvia, Braniste Tudor, Lisii Leonid.** Peculiarities of the myocardial fatty acid metabolism. **Тимеркан Татьяна, Стратулат Сильвия, Браниште Тудор, Лысый Леонид.** Особенности метаболизма жирных кислот в миокарде. 78
- Lazăr Cornelia, Protopop Svetlana, Mişina Ana, Tagadiuc Olga.** Efectele speciilor reactive de oxigen asupra sistemului de reproducere feminin. **Lazar Cornelia, Protopop Svetlana, Mishina Ana, Tagadiuc Olga.** Effects of reactive oxygen species on the female reproductive system. **Лазэр Корнелия, Протопоп Светлана, Мишина Анна, Тагадюк Ольга.** Влияние активных форм кислорода на женскую репродуктивную систему. 83
- Mihalciuc Olga, Sardari Veronica, Pantea Valeriana, Andronache Lilia, Procopişin Larisa, Tagadiuc Olga.** Evaluarea indicilor stresului oxidativ și protecției antioxidante în măduva osoasă în hepatita toxică și la administrarea polizaharidelor sulfatate din spirulină. **Mihalciuc Olga, Sardari Veronica, Pantea Valeriana, Andronache Lilia, Procopişin Larisa, Tagadiuc Olga.** Bone marrow evaluation of oxidative stress and antioxidant protection indices in toxic hepatitis and at the administration of sulphated polysaccharides from spirulina. **Михалчук Ольга, Сардарь Вероника, Пантя Валериана, Андронаке Лилия, Прокопишина Лариса, Тагадюк Ольга.** Изменения показателей окислительного стресса и антиоксидантной защиты в костном мозге при токсическом гепатите и при введении сульфатированных полисахаридов из спирулины. 91
- Fetco Diana, Matcovschi Sergiu, Şoric Gabriela, Lupascu-Volentir Felicia, Coşciug Elena, Negară Anatolie.** Comorbiditățile și influența acestora asupra calității vieții pacienților geriatrici. **Fetco Diana, Matcovschi Sergiu, Soric Gabriela, Lupascu-Volentir Felicia, Cosciug Elena, Negara Anatolie.** Comorbidity and its influence on the quality of life in geriatric patients. **Фетко Диана, Матковски Серджиу, Шорик Габриэла, Лупашку-Волентур Феличия, Коцуг Елена, Негарэ Анатолие.** Коморбидные заболевания и их влияние на качество жизни гериатрических пациентов. 97

- Berliba Elina, Akel Adam, Tofan-Scutaru Liudmila, Berliba Sergiu, Peltec Angela, Tcaciuc Eugen.** Sindromul Zollinger-Elison: considerații clinice și provocări terapeutice. **Berliba Elina, Akel Adam, Tofan-Scutaru Liudmila, Berliba Sergiu, Peltec Angela, Tcaciuc Eugen.** Zollinger-Ellison syndrome: clinical considerations and therapeutic challenges. **Берлиба Элина, Акель Адам, Тофан-Скутару Людмила, Берлиба Серджиу, Пелтек Анжела, Ткачук Еуджен.** Синдром Золлингера-Эллисона: клинические аспекты и терапевтические задачи. 103
- Sedaia Ecaterina.** Sindromul metabolic: abordare contemporană a problemei. **Sedaia Ecaterina.** Metabolic syndrome: contemporary approach to the problem. **Седая Екатерина.** Метаболический синдром: современный взгляд на проблему. 109
- Soroceanu Ala, Grib Liviu, Dumanscaia Maria, Martiniuc Constantin.** Sincopa la pacientul cu patologii cardiovasculare multiple. **Soroceanu Ala, Grib Liviu, Dumanscaia Maria, Martiniuc Constantin.** Syncope in patient with multiple cardiac pathology. **Сорочану Алла, Гриб Ливиу, Думанская Мария, Мартиниук Константин.** Обмороки у больных с множественными сердечно-сосудистыми патологиями. 113
- Piterschi Carolina, Vudu Stela, Vudu Lorina.** Obezitatea și metabolismul osos. **Piterschi Carolina, Vudu Stela, Vudu Lorina.** Obesity and bone metabolism. **Питерски Каролина, Вуду Стела, Вуду Лорина.** Ожирение и костный обмен. 116
- Vengher Inna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Lupasco Iulianna, Harea Gheorghe, Taran Natalia, Chirvas Elena, Ghelmici Tatiana.** Simptome frecvente în hepatita cronică virală – manifestări extrahepatice sau simptome asociate? **Vengher Inna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Lupasco Iulianna, Harea Gheorghe, Taran Natalia, Chirvas Elena, Ghelmici Tatiana.** The common symptoms in chronic viral hepatitis – are those extrahepatic manifestations or associated symptoms? **Венгер Инна, Думбрава Влада-Татьяна, Лушако Юлианна, Харя Георге, Таран Наталья, Кирвас Елена, Гельмич Татьяна.** Частые симптомы при хронических вирусных гепатитах – внепеченочные проявления или сопутствующие симптомы? 120
- Peltec Angela.** Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de management - de la modificarea stilului de viață până la transplant hepatic. **Peltec Angela.** Non-alcoholic fatty liver disease: option of diagnostic and management – from the lifestyle modification to liver transplantation. **Пелтек Анжела.** Неалкогольная жировая болезнь печени: методы диагностики и лечения - от модификации образа жизни до трансплантации печени. 124
- Gribiniuc Anatolie, Dumbrava Vlada-Tatiana, Lupasco Iulianna, Vengher Inna, Taran Natalia, Ghelmici Tatiana, Chirvas Elena, Harea Gheorghe.** Comorbiditățile alergice la pacienții cu patologii gastroduodenale. **Gribiniuc Anatolie, Dumbrava Vlada-Tatiana, Lupasco Iulianna, Vengher Inna, Taran Natalia, Ghelmici Tatiana, Chirvas Elena, Harea Gheorghe.** Allergic comorbidities in patients with gastroduodenal pathology. **Грибиниук Анатолий, Думбрава Влада-Татьяна, Лушако Юлианна, Венгер Инна, Таран Наралия, Гельмич Татьяна, Кирвас Елена, Харя Георге.** Аллергические коморбидности у больных с гастродуоденальной патологией. 132
- Porcereanu Natalia, Baltag Natalia, Tcaciuc Eugen.** Homocisteina la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și insuficiență pancreatică exocrină. **Porcereanu Natalia, Baltag Natalia, Tcaciuc Eugen.** Homocysteine in type 1 diabetes mellitus and pancreatic exocrine insufficiency. **Порчеряну Наталья, Балтаг Наталья, Ткачук Еуджен.** Гомоцистеин у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и экзокринной панкреатической недостаточностью. 137

- Babineț Lilia, Melnic Natalia. Babinets Liliya, Melnyk Natalia. Бабинец Лилия, Мельник Наталья.** 140
 Rolul medicamentului Meldonium în tratamentul complex al pacienților cu pancreatita cronică asociată cu boala coronariană stabilă. The place of meldonium in complex treatment of patients with comorbidity of chronic pancreatitis and stable coronary heart disease. Роль медикамента Мельдоний в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом, ассоциированным со стабильной ишемической болезнью сердца.
- Sîrcu Victoria. Impactul comorbidităților asupra severității sindromului de apnee obstructivă în somn. Sircu Victoria. Impact of comorbidities on severity of obstructive sleep apnoea. Сырку Виктория. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна.** 145
- Corlăteanu Alexandru. Evaluarea calității vieții la diferite fenotipuri de BPOC. Corlateanu Alexandru. Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD. Корлэтяну Александру. Оценка качества жизни у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ.** 149
- Brocovschi Victoria. Cât ne costă pneumonia comunitară în Republica Moldova? Brocovschi Victoria. How much does community-acquired pneumonia cost in the Republic of Moldova? Броковский Виктория. Стоимость внебольничной пневмонии в Республике Молдова?** 153
- Loghîn-Oprea Natalia, Mazur Minodora, Vetrilă Viorel, Mazur-Nicorici Lucia, Vetrilă Snejana. Consecințele în timp ale dermatomiozitei: studiu de caz. Loghin-Oprea Natalia, Mazur Minodora, Vetrila Viorel, Mazur-Nicorici Lucia, Vetrila Snejana. The longterm outcomes of dermatomyositis: clinical case. Логин-Опря Наталья, Мазур Минодора, Ветрилэ Виорел, Мазур-Никорич Лучия, Ветрилэ Снежана. Долгосрочные последствия дерматомиозита: клинический случай.** 159
- Sadovici-Bobeică Victoria, Garabajiu Maria, Loghin-Oprea Natalia, Mazur Minodora, Vetrilă Snejana, Mazur-Nicorici Lucia. Paniculita – element de diagnostic diferențial dificil al patologiilor sistemice. Sadovici-Bobeica Victoria, Garabajiu Maria, Loghin-Oprea Natalia, Mazur Minodora, Vetrila Snejana, Mazur-Nicorici Lucia. Panniculitis – an element of difficult differential diagnosis in systemic diseases. Садович-Бобейка Виктория, Гарабажиу Мария, Логин-Опря Наталья, Мазур Минодора, Ветрилэ Снежана, Мазур-Никорич Лучия. Панникулит – элемент трудной дифференциальной диагностики при системных заболеваниях.** 162
- Garabajiu Maria, Mazur Minodora, Sadovici-Bobeică Victoria, Caun Elena, Mazur-Nicorici Lucia. Sindromul evans – manifestare inițială nespecifică a lupusului eritematos sistemic. Garabajiu Maria, Mazur Minodora, Sadovici-Bobeica Victoria, Caun Elena, Mazur-Nicorici Lucia. Evans syndrome – nonspecific initial manifestation of systemic lupus erythematosus. Гарабажиу Мария, Мазур Минодора, Садович-Бобейка Виктория, Каун Елена, Мазур-Никорич Лучия. Синдром Эванс - неспецифическое раннее проявление системной красной волчанки.** 166
- Rotaru Larisa, Groppa Liliana, Agachi Svetlana, Russu Eugeniu, Chișlari Lia, Popescu Alina. Guta și afectarea sistemului cardiovascular. Rotaru Larisa, Groppa Liliana, Agachi Svetlana, Russu Eugeniu, Chislari Lia, Popescu Alina. Gout and involvement of the cardio-vascular system. Ротару Лариса, Гронпа Лиана, Агаки Светлана, Руссу Еуджену, Кишларь Лия, Попеску Алина. Подагра и поражение сердечно-сосудистой системы.** 169
- Rusu Victoria. Managementul anesteziei în chirurgia laparoscopică. Rusu Victoria. Anaesthetic management in laparoscopic surgery. Руссу Виктория. Анестезиологический менеджмент в лапароскопической хирургии.** 174

- Ungureanu Sergiu, Istrate Viorel, Fosa Doina, Șipitco Natalia.** Tratamentul etapizat al bolii de reflux gastroesofagian asociat cu esofag columnar metaplaziat. **Ungureanu Sergiu, Istrate Viorel, Fosa Doina, Șipitco Natalia.** Staged treatment of gastroesophageal reflux disease associated with columnar metaplasia of the esophagus. **Унзуряну Серджиу, Истрате Виорел, Фоса Дойна, Шипитко Наталья.** Этапизированное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциированной с колумнарной метаплазией пищевода. 180
- Ghidirim Gheorghe, Prisăcaru Ion, Boghean Gheorghe, Glavan Nicolae.** Rezultate clinice în tratamentul local al plăgilor supurative ale pielii și țesuturilor moi cu antiseptic Izofural. **Ghidirim Gheorghe, Prisăcaru Ion, Boghean Gheorghe, Glavan Nicolae.** Clinical results in the topical treatment of suppurative wounds of the skin and soft tissue with antiseptic Izofural (solution). **Гидирим Георге, Присăкару Ион, Богян Георге, Главан Николае.** Клинические результаты лечения гнойно-воспалительных ран кожи и мягких тканей антисептиком Изофурал. 184
- Aneste Eduard.** Corelații clinico-paraclinice în evoluția hemoperitoneului la traumatizații cu tratament nonoperator. **Aneste Eduard.** Clinical and laboratory correlations during hemoperitoneum evolution in trauma patients with nonoperative management. **Анесте Эдуард.** Клинико-лабораторные корреляции в эволюции гемоперитонеума у травматических больных при неоператорном лечении. 187
- Dumbraveanu Ion, Grajdieru Romeo, Baluțel Boris, Tanase Adrian.** Particularități de diagnostic și tratament al disfuncției erectile la pacienții cu patologie cardiovasculară. **Dumbraveanu Ion, Grajdieru Romeo, Baluțel Boris, Tanase Adrian.** Diagnosis and treatment features of erectile dysfunction in patients with cardiovascular disease. **Думбравяну Ион, Граждиеру Ромео, Балуцел Борис, Танасе Адриан.** Особенности диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. 191
- Ceban Emil, Banov Pavel, Galescu Andrei, Bradu Andrei, Josan Andrei.** Studiul imunității celulare și umorale la pacienți cu urolitiază complicată. **Ceban Emil, Banov Pavel, Galescu Andrei, Bradu Andrei, Josan Andrei.** The assay of cellular and humoral immunity in patients with complicated urolithiasis. **Чебан Эмиль, Банов Павел, Галеску Андрей, Браду Андрей, Жосан Андрей.** Исследование клеточного и гуморального иммунитета у больных с осложненным уролитиазом. 196
- Paraschiv Angela.** Studiu epidemiologic retrospectiv privind morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice. **Paraschiv Angela.** Retrospective epidemiological study of morbidity due to chronic hepatitis and liver cirrhosis. **Параскив Анжела.** Ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости вследствие хронического гепатита и цирроза печени. 201
- Casian Igor, Casian Ana, Valica Vladimir.** Optimizarea metodelor analitice pentru studiul fitochimic și standardizarea produsului vegetal din specia *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. **Casian Igor, Casian Ana, Valica Vladimir.** Optimisation of analytical methods for the phytochemical analysis and standardization of herbal drug of *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. **Касьян Игорь, Касьян Анна, Валика Владимир.** Оптимизация аналитических методов для фитохимического анализа и стандартизации растительного сырья вида *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. 206
- Calalb Tatiana, Gorceag Maricica, Chiru Tatiana, Ciorchină Nina.** Studiul comparativ al conținutului polifenolic în frunzele și fructele sp. *Lycium barbarum* L. spontan și cultivat. **Calalb Tatiana, Gorceag Maricica, Chiru Tatiana, Ciorchină Nina.** Comparative study of polyphenolic content in leaves and fruits of spontaneous and cultivated sp. *Lycium barbarum* L. **Калалб Татьяна, Горчаг Маричика, Киру Татьяна, Чоркинэ Нина.** Сравнительное исследование полифенольного содержания в листьях и плодах дикорастущего и культивируемого вида *Lycium barbarum* L. 211

- Pelin Elina, Globa Tatiana, Darii Alic.** Sistemul vascular al plexurilor coroide umane **216**
Pelin Elina, Globa Tatiana, Darii Alic. The vascular system of the human choroids plexus **216**
Пелин Елина, Глоба Татьяна, Дарий Алик. Кровеносная система сосудистых сплетений человека **216**
- Rudico Lucian, David Valeriu, Fulga Veaceslav, Şaptefraţi Lilian.** Relevanţa D2-40 în determinarea invaziei limfatice vasculare. **220**
Rudico Lucian, David Valeriu, Fulga Veaceslav, Şaptefraţi Lilian. The relevance of D2-40 in the determination of the lymphovascular invasion. **220**
Рудько Лучиан, Давид Валериу, Фулга Вячеслав, Шантефраць Лилиан. Уместность D2-40 в определении инвазии лимфатических сосудов. **220**
- Ababii Ion, Danilov Lucian, Maniuc Mihail, Şaptefraţi Lilian, David Valeriu, Fulga Veaceslav, Ghinda Serghei, Ababii Polina, Diacova Svetlana, Didencu Alexandru.** Evaluarea imunohistochimică a factorilor rezistenţei celulare, umorale şi preimune la nivelul barierei limfo-epiteliale la copii cu amigdalită cronică. **225**
Ababii Ion, Danilov Lucian, Maniuc Mihail, Şaptefraţi Lilian, David Valeriu, Fulga Veaceslav, Ghinda Serghei, Ababii Polina, Diacova Svetlana, Didencu Alexandru. Immunohistochemical evaluation of cellular, humoral and preimmune resistance factors of lympho-epithelial barrier level in children with chronic tonsillitis. **225**
Абабий Ион, Данилов Лучиан, Манюк Михаил, Шантефраць Лилиан, Давид Валериу, Фулга Вячеслав, Гинда Сергей, Абабий Полина, Дьякова Светлана, Диденку Александру. Иммуногистохимическая оценка резистентности клеточного, гуморального и преиммунного факторов на уровне лимфо-эпителиального барьера у детей с хроническим тонзиллитом. **225**
- Fulga Veaceslav, David Valeriu, Rudico Lucian, Şaptefraţi Lilian.** Expresia estrogen receptorului ER α în dependenţă de tipul morfologic al carcinomului mamar. **232**
Fulga Veaceslav, David Valeriu, Rudico Lucian, Şaptefraţi Lilian. The ER α estrogen receptor expression in morphologically different types of breast cancer. **232**
Фулга Вячеслав, Давид Валериу, Рудько Лучиан, Шантефраць Лилиан. Экспрессия ER α эстроген рецептора в зависимости от морфологического типа рака молочной железы. **232**
- Cebanu Serghei, Ştefanet Gheorghe, Cheptea Dumitru.** Sindromul de supraantrenament la jucătorii de fotbal. **237**
Cebanu Serghei, Ştefanet Gheorghe, Cheptea Dumitru. The overtraining syndrome in the football players. **237**
Чебану Сергей, Штефанец Георге, Кептя Думитру. Синдром перетренированности у футболистов. **237**
- Sabău David.** Particularităţi ale morbidităţii populaţiei jud. Cluj (România) prin maladii ale aparatului digestiv şi factorilor de risc. **240**
Sabău David. Peculiarities of the population morbidity of the county of Cluj (Romania) by digestive diseases and risk factors. **240**
Сабэу Давид. Особенности заболеваемости населения уезда Клуж (Румыния) желудочно-кишечными заболеваниями и факторов риска. **240**
- Pântea Victor, Plăcintă Gheorghe, Ceboatarescu Valentin, Cojuhari Lilia, Jîmbei Pavlina, Stratan Ina.** Tratamentul hepatitelor cronice virale B şi C cu Viusid. **244**
Pantea Victor, Placinta Gheorghe, Ceboatarescu Valentin, Cojuhari Lilia, Jimbei Pavlina, Stratan Ina. Chronic viral hepatitis B and C treatment with Viusid. **244**
Пынтя Виктор, Плэчинтэ Георге, Чеботареску Валентин, Кожухарь Лиля, Жымбей Павлина, Стратан Ина. Лечение хронического вирусного гепатита В и С Виусидом. **244**
- Plăcintă Gheorghe, Ceboatarescu Valentin, Cojuhari Lilia, Jîmbei Pavlina, Cornea Natalia, Pântea Victor.** Tratamentul hepatitelor cronice virale B, C şi D cu Demoton T. **247**
Plăcintă Gheorghe, Ceboatarescu Valentin, Cojuhari Lilia, Jimbei Pavlina, Cornea Natalia, Pantea Victor. Treatment of chronic viral hepatitis B, C and D with Demoton T. **247**
Плэчинтэ Георгий, Чеботареску Валентин, Кожухарь Лиля, Жымбей Павлина, Корня Наталья, Пынтя Виктор. Лечение хронического вирусного гепатита В, С и D Демотон Т. **247**

- Raevschi Elena, Penina Olga, Raevschi Elena, Penina Olga, Obreja Galina, Barbă Oleg, Tomșa Anastasia.** Mortalitatea prematură cauzată de boala ischemică cardiacă la populația adultă din Republica Moldova (2003-2015). **Raevski Elena, Penina Olga, Obreja Galina, Barba Oleg, Tomsha Anastasia.** Premature mortality from ischaemic heart disease among the adults of the Republic of Moldova (2003-2015). **Преждевременная смертность от ишемической болезни сердца среди взрослых в Республике Молдова (2003-2015 гг.).** 250
- Ștefanet Mihail, Catereniuc Iliia, Belic Olga, Hacina Tamara, Globa Lilian.** Morfologia sistemului imunitar al complexului funiculotesticular la om în diferite perioade ale ontogenezei. **Штефанец Михаил, Катерениук Илья, Белик Ольга, Хачина Тамара, Глоба Лилиан.** Морфология элементов иммунной системы фуникулотестического комплекса у человека в различные периоды онтогенеза. 259
- Pleşcan Tatiana.** Mecanismele moleculare de neuroprotecție endogenă prin precondiționare ischemică la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic. **Pleşcan Tatiana.** Molecular mechanisms of endogenous neuroprotection by ischemic preconditioning in patients with ischemic stroke. **Плешкан Татьяна.** Молекулярные механизмы эндогенной нейропротекции после ишемического прекондиционирования у больных с ишемическим инсультом. 265
- Pleşcan Tatiana, Costru-Tașnic Elena, Gavriliuc Mihail, Gavriluc Pavel, Odainic Olesea.** Reperfuția sectorului masiv al nucleului infarctului cerebral ischemic acut emisferial cu utilizarea tratamentului trombolitic în fereastra terapeutică, confirmată prin perfuzie CT (tomografie computerizată). **Pleşcan Tatiana, Costru-Tașnic Elena, Gavriliuc Mihail, Gavriluc Pavel, Odainic Olesea.** Reperfusion of massive acute ischemic emisferial stroke core after thrombolytic therapy in therapeutic window, confirmed by perfusion computer tomography. **Плешкан Татьяна, Костру-Ташник Елена, Гаврилюк Михаил, Гаврилюк Павел, Одайник Олеся.** Реперфузия массивной зоны ядра острого полушарного ишемического инсульта при помощи тромболитизиса в терапевтическом окне, подтвержденная с помощью перфузионной компьютерной томографии. 270
- Romaniuc Dumitru, Bordeniuc Gheorghe, Fala Paula, Lacusta Victor, Fala Valeriu.** Optimizarea diagnosticului dereglărilor vegetative în sistemul stomatognat la pacienții cu bruxism nocturn sub influența substanțelor psihoactive. **Romaniuc Dumitru, Bordeniuc Gheorghe, Fala Paula, Lacusta Victor, Fala Valeriu.** Diagnosis optimization for autonomous disorders in patients with sleep bruxism under the influence of psychoactive substances. **Романюк Думитру, Борденюк Георге, Фала Паула, Лакуста Виктор, Фала Валериу.** Оптимизация диагностики вегетативных нарушений в стоматогнатной системе у больных с ночным первичным бруксизмом под влиянием психоактивных веществ. 276
- Lacusta Victor, Romaniuc Dumitru, Cereș Victoria, Gilea Angela, Șincarenco Irina, Fala Paula.** Metoda reflexo-bruxism-reglatoare: eficiența în funcție de nivelul stresului emoțional. **Lacusta Victor, Romaniuc Dumitru, Ceres Victoria, Gilea Angela, Șincarenco Irina, Fala Paula.** Efficiency of bruxism reflex-control method depending on the emotional stress level. **Лакуста Виктор, Романюк Думитру, Череш Виктория, Гыля Анжела, Шинкаренко Ирина, Фала Паула.** Метод рефлекс-бруксизм регуляції: ефективність в залежності від рівня емоціонального стресса. 281

- Railean Silvia, Timirgaz Valerii, Railean Silvia, Timirgaz Railean Silvia, Timirgaz 286**
Crihan Anatol, Grecu Tamara, Valerii, Crihan Anatol, Grecu Валерий, Крихан Анато, 286
Railean Gheorghe. Experiența Tamara, Railean Gheorghe. The Греку Тамара, Раильян Георге. 286
 tratamentului chirurgical al steno- experience of surgical treatment Опыт лечения краниостенозов
 zelor sagitale la vârsta de sugar a of sagittal craniosynostosis in у детей грудничкового возраста
 copilului în Republica Moldova. early childhood in Republic of в Республике Молдова.
 Moldova.
- Cernețchi Olga, Jubîrcă Svetla- Cernetchi Olga, Jubirca Чернецки Ольга, Жубыркэ 291**
na, Iliadi-Tulbure Corina. Influența Svetlana, Iliadi-Tulbure Corina. Светлана, Илиади-Тулбуре 291
Corina. Влияние гинекологиче- 291
 ența vârstei ginecologice asupra The influence of gynecological ческого возраста на развитие
 dezvoltării complicațiilor mater- age on the development of перинатальных осложнений
 no-fetale la adolescentele gravi- maternal and fetal complications при подростковой беременно-
 de. in teenage pregnancy. сти.
- David Ala. Structura morbidității David Ala. The Structure of Давид Алла. Структура рас- 298**
rinitei alergice la copii în Repu- the Morbidity from Paediatric пространенности аллергиче- 298
blica Moldova. Allergic Rhinitis in the Republic ского ринита у детей в Респу- 298
of Moldova. блице Молдова. блице Молдова.
- Eșanu Veronica, Palii Ina. Sin- Esanu Veronica, Palii Ina. Ешану Вероника, Палий Ина. 304**
dra. Metabolic syndrome in child- Метаболический синдром у де- 304
hood: impact on cardiac geometry 304
 dromul metabolic la copii: im- Metabolic syndrome in child- тей: влияние на кардиальную
 pactul asupra funcției și morfolo- hood: impact on cardiac geometry геометрию и функцию.
 giei cardiace. and function.
- Zosean Galina, Stamati Adela, Zosean Galina, Stamati Adela, Зосян Галина, Стамати 310**
Palii Ina, Revenco Ninel. Evalu- Palii Ina, Revenco Ninel. Адела, Палий Ина, Ревенко 310
area copiilor cu cardiopatii con- Evaluation of children with врожденными синими порока- 310
genitale cianogene. congenital cyanotic heart disease. ми сердца.
- Cracea Angela, Grin Olesia, Cracea Angela, Grin Olesia, Краця Анжела, Грин Олеся, 316**
Foca Silvia, Crivceanschi Euge- Foca Silvia, Crivceanschi Фока Сильвия, Кривчянски 316
nia, Golub Veniamin, Revenco Eugenia, Golub Veniamin, Еуджения, Голуб Вениамин, 316
Ninel. Granulom eozinofilic la Revenco Ninel. Еозинофиль- Ревенко Нинель. Эозинофиль- 316
 copil de vârstă fragedă (caz cli- granuloma in infants (case ная гранулема у детей раннего
 nic). report). возраста (клинический слу-
 чай).
- Călcâi Cornelia, Hadjiu Svetla- Calcai Cornelia, Hadjiu Кэлкый Корнелия, Хаджиу 320**
na, Revenco Nineli, Iavorschii Svetlana, Revenco Nineli, Светлана, Ревенко Нинель, 320
Elvira, Rodoman Iulia, Vasilieva Iavorschii Elvira, Rodoman Яворский Эльвира, Родоман 320
Maria. Particularitățile evolutive Iulia, Vasilieva Maria. Evolution Юлия, Васильева Мария. Осо- 320
 ale accidentului vascular cerebral of cerebrovascular accident in бенности развития нарушения
 la copiii de vârstă mică în urma small children due to head injury: мозгового кровообращения
 traumatismului cranio-cerebral: case report. у детей младшего возраста
 caz clinic. вследствие черепно-мозговой
 травмы: клинический случай.
- Chihai Victoria. Principii de rea- Chihai Victoria. Principles of Кихай Виктория. Принципы 324**
abilitare funcțională în artrita reu- functional rehabilitation for функциональной реабилита- 324
matoidă. rheumatoid arthritis. ции при ревматоидном артрите.

NICOLAE TESTEMIȚANU – PROMOTOR AL ȘTIINȚEI MEDICALE NAȚIONALE



Stimați colegi,

Anul 2017 ne-a oferit prilejul de a omagia una dintre cele mai proeminente personalități a medicinei naționale – profesorul Nicolae Testemițanu. Somitate de prim rang al organizării ocrotirii sănătății, domnia sa a reușit să-și fructifice pe deplin talentul și pe tărâmul cercetării științifice. Realizările savantului Testemițanu se regăsesc în peste 220 de lucrări științifice, dintre care 15 monografii, dedicate managementului în sănătatea publică și istoriei medicinei. Adept devotat al pregătirii cadrelor medicale autohtone, Nicolae Testemițanu a susținut în permanență eforturile tinerilor cercetători, a creat condiții și a oferit posibilități de realizare a aspirațiilor științifice ale noilor generații de tineri medici.

Domnia sa servește drept model demn de urmat în respectarea standardelor de calitate în conceperea și realizarea unei cercetări științifice. După cum ne demonstrează rezultatele cercetărilor sale, scopul major al preocupărilor științifice ale savantului Nicolae Testemițanu a fost focusat nu doar pe înaintarea unor ipoteze, dar și pe aspectul practic, care urmărea asigurarea conexiunii dintre cercetare și implementarea rezultatelor acesteia în activitatea cotidiană. Astfel, rezultatele științifice ale profesorului Nicolae Testemițanu au contribuit la perfecționarea serviciilor de asistență medicală și au oferit beneficii directe sănătății pacienților.

Reieșind din cele menționate, este firesc ca în programul de acțiuni consacrate Anului Nicolae Testemițanu să se înscrie prezentul număr al Buletinului Academiei de Științe a Moldovei. Cuprinzând peste o sută de articole științifice din diverse ramuri ale medicinei fundamentale și clinice, actualul număr al revistei servește drept dovadă pertinentă a dăinuirii tradițiilor de cercetare promovate de savantul Testemițanu. În acest context, publicarea rezultatelor științifice ale actualilor cercetători, reprezintă unul dintre cele mai valoroase omagii, aduse unui mentor de către discipolii săi. În cazul profesorului Nicolae Testemițanu, numărul acestora depășește limitele unei catedre sau ale unui departament și se extinde la nivelul întregii comunități medicale.

Cu această ocazie, îndemn toți colegii care continuă să-și jertfească din timpul liber și energia creatoare pentru valorificarea tainelor științei medicale să-și păstreze perseverența, optimismul și dăruirea de care dau dovadă în activitate. Chiar dacă realizarea cercetărilor științifice este de multe ori dificilă, ea este un element indispensabil al ascensiunii academice și profesionale în comunitatea medicală contemporană, iar provocările depășite oferă sentimentul de satisfacție în momentul atingerii obiectivelor stabilite. Acest fapt era intuit și de profesorul Nicolae Testemițanu, care prin propriul exemplu a reușit să-i inspire pe contemporani și să fie admirat de succesori.

*Ion Ababii,
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM*

NICOLAE TESTEMIȚANU – PERSONALITATE NOTORIE A SISTEMULUI NAȚIONAL DE SĂNĂTATE, A ÎNVĂȚĂMÂNTULUI ȘI ȘTIINȚEI MEDICALE

(Omagiu proeminentului savant la aniversarea a 90-a de la naștere)

Ion Ababii¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., academician al AȘM,

Dumitru Tintiuc² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Iulian Grossu² – conf. univ., dr. șt. med.

¹Catedra de otorinolaringologie,

²Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79264766, iulian.grossu@usmf.md



Nicolae Testemițanu

Profesor universitar,

*Laureat al Premiului de Stat în
domeniul științei și tehnicii al*

Republicii Moldova

Rezumat

La 1 august 2017, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și comunitatea medicală din țară vor celebra 90 de ani de la nașterea renumitului savant și om de stat, Nicolae Testemițanu, profesor, dr. hab. șt. med., academician al AȘM, Laureat al Premiului de Stat în domeniul științei și tehnicii. S-a născut Nicolae Testemițanu în satul Ochiul Alb, județul Bălți. În 1951 a absolvit Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, după care imediat își începe activitatea de chirurg-ordinator la Spitalul Raional Central Rîșcani, ulterior fiind admis în ordinatură clinică la Catedra de chirurgie generală a aceleiași instituții. După absolvirea ordinaturii este numit în funcția de asistent și de șef al Departamentului Medico-Sanitar al Ministerului Afacerilor Interne. În 1955 este desemnat medic-șef al Spitalului Clinic Republican, perioadă în care dezvoltă serviciile medicale specializate și implementează sistemul de specialiști-curatori, concomitent participând activ și la reorganizarea sectorului de asistență medicală rurală. În 1959 Nicolae Testemițanu susține teza de doctor în științe medicale. În același an este numit în funcția de rector al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, activând totodată și la Catedra de traumatologie și ortopedie, iar în 1963 este înaintat în postul de ministru al ocrotirii sănătății al RSSM. În funcția de rector și cea de ministru al ocrotirii sănătății Domnia Sa deschide, rând pe rând, noi facultăți la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, ridicând considerabil nivelul de asigurare a republicii cu cadre medicale. Totodată, consolidează baza tehnico-materială a instituțiilor medicale și implementează noi forme și metode progresive de organizare a asistenței medicale. În 1971 susține teza de doctor habilitat în științe medicale, i se conferă titlul științifico-didactic de profesor, iar în 1973 este numit în funcția de șef al Catedrei de medicină socială și organizare a ocrotirii sănătății.

Concomitent s-a preocupat de echivalarea standardelor de prestare a serviciilor de asistență medicală populației la sate și orașe. Ca rezultat, a elaborat și a implementat concepția serviciului medical specializat la locul de trai pentru populația din localitățile rurale. Pe parcursul anilor, savantul Nicolae Testemițanu a fost pasionat și de cercetare, iar ca urmare a publicat cca 220 de lucrări științifice, inclusiv 15 monografii.

Astăzi, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie din Republica Moldova poartă cu mândrie numele eminentului organizator al ocrotirii sănătății, talentat savant și ilustru pedagog, Nicolae Testemițanu.

Cuvinte-cheie: Nicolae Testemițanu, rector ISMC, ministru al sănătății, academician al AȘM

Summary. Nicolae Testemitanu – an outstanding health care manager, a talented scientist and teacher

On the 1st of August, 2017, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova and the entire medical community celebrate the 90th anniversary of the State Prize Laureate, doctor of medical sciences, academician of the Academy of Sciences of Moldova, Nicolae Testemitanu.

Nicolae Testemitanu was born in the village Ochiul Alb of Balti County. In 1951, he graduated from Chisinau State Institute of Medicine and started his working life as a surgeon in a district hospital. After graduating from the clinical residency, he became an assistant at the Department of General Surgery of Chisinau State Institute of Medicine. At the same time, he was the head of the Medical and Sanitary Department of the Ministry of Internal Affairs of the republic. He defended his doctoral thesis devoted to the problems of intraosseous osteosynthesis.

In 1955, he became the chief physician at the Republican Clinical Hospital, where he developed the specialized medical assistance and introduced a system of specialist curators. He also participated in the reorganization of the rural health care system.

In 1959, Nicolae Testemitanu was appointed as Rector of Chisinau State Institute of Medicine, but he also continued his work at the Department of Traumatology and Orthopedics. Then, in 1963, he was nominated as Minister of Health.

As rector and minister, he opened new faculties in the institute, significantly improved the provision of medical assistance in the country, strengthened the material and technical base of health care institutions, introduced progressive forms and methods of medical health care management.

In 1971 he defended his habilitation thesis and receiving the title of professor, and in 1973 he was elected as the Chief of the Department of Social Medicine and Health Management of Chisinau State Institute of Medicine. His research activities were dedicated to eliminate the differences in medical care assistance between urban and rural populations. Nicolae Testemitanu developed and implemented the concept of the reorganization of rural health care, which brought as close as possible the specialized medical care in the rural population. The results of his research activities were published in 220 scientific papers, including 15 monographs. Today, the State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova is proud to be named of the name of this outstanding personality, talented scientist and teacher, Nicolae Testemitanu.

Key words: Nicolae Testemitanu, Rector of Chisinau State Institute of Medicine, Minister of Health, academician of the Academy of Sciences of Moldova

Резюме. Николай Андреевич Тестемицану – видный организатор здравоохранения, талантливый ученый и педагог

1 августа 2017 года Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану Республики Молдова и вся медицинская общественность республики отметят 90-летие со дня рождения Лауреата Государственной Премии, доктора медицинских наук, академика АНМ, Николая Андреевича Тестемицану, уроженца с. Окюл Алб, Бельцкого уезда.

В 1951 году заканчивает Кишиневский государственный медицинский институт (КГМИ). Трудовую жизнь начинает хирургом-ординатором районной больницы. Поступает в клиническую ординатуру, по окончании которой становится ассистентом Кафедры общей хирургии медицинского института. Одновременно возглавляет Медико-санитарный отдел Министерства внутренних дел республики.

Защищает кандидатскую диссертацию по вопросам внутрикостного остеосинтеза.

В 1955 году становится главным врачом Республиканской клинической больницы, в которой развивает специализированную медицинскую помощь, внедряет систему специалистов-кураторов и участвует в реорганизации звена сельского здравоохранения.

В 1959 Н. А. Тестемицану назначается ректором КГМИ, одновременно заведует Кафедрой травматологии, а в 1963-ом году выдвигается на пост министра здравоохранения МССР.

На постах ректора и министра открывает новые факультеты в институте, значительно улучшает показатели обеспечения республики медицинскими кадрами, укрепляет материально-техническую базу учреждений здравоохранения, внедряет прогрессивные формы и методы организации медицинской помощи.

В 1971 г. защищает докторскую диссертацию и получает звание профессора, а в 1973 году избирается заведующим Кафедрой социальной медицины и организации здравоохранения КГМИ.

Занимался вопросами ликвидации различий в уровнях оказания медицинской помощи городскому и сельскому населению. Разработал и внедрил концепцию реорганизации сельского здравоохранения, которой удалось максимально приблизить специализированную медицинскую помощь к сельскому населению по месту жительства.

Результаты научно-исследовательской деятельности опубликовал в 220 научных и научно-методических работах, в том числе, 15 монографий.

Сегодня Государственный медицинский и фармацевтический университет им. Николае Тестемицану Республики Молдова гордится именем незаурядной личности, талантливого ученого и педагога.

Ключевые слова: Н. А. Тестемицану, ректор КГМИ, министр здравоохранения МССР, академик АНМ

Un loc aparte în galeria ilustrațiilor savanți, care au creat și au slujit cultura medicală din Republica Moldova, îi aparține academicianului Academiei de Științe a Moldovei, Nicolae Testemițanu, personalitate polyvalentă, eternizată datorită spiritului său orientat spre adevăr, spre frumos și filantropie. Însăși viața și activitatea Domniei Sale constituie integral opera sa. Aceasta, având rădăcini de spiritualitate românească ca origine și esență, a contribuit semnificativ la dezvoltarea culturii naționale.

Privită în ansamblu și în mod echidistant, viața și opera lui Nicolae Testemițanu constituie imaginea

unui cugetător de elită, care prin formare, erudiție și, mai cu seamă, prin vocație și-a afirmat excelența în știință, pedagogie și civism în calitate de om de stat și purtător de valori spirituale autentice. Aceste valențe i-au permis să abordeze cu o deosebită competență probleme de logică, fiind un bun observator de esențe; probleme de pedagogie, dispunând de o erudiție vastă și calități de orator; probleme de știință – fiind un creator de concepții și un sistematizator de idei; probleme de organizare, fiind un psiholog iscusit și abil.

Remarcabilă a fost contribuția Domniei Sale la

dezvoltarea medicinei sociale, care a scos în evidență frumoase realizări în practica ocrotirii sănătății. Aceste studii pot fi considerate drept primele scrieri de amploare în domeniul de activitate cu implementări vaste în practica medicală, în care s-a abordat cu mare responsabilitate cea mai importantă problemă medico-socială din toate timpurile – asigurarea populației republicii cu asistență medicală specializată accesibilă la locul de trai. Această operă a impresionat conștiința publică și a specialiștilor din domeniu, inclusiv de peste hotarele fostei URSS (Cehoslovacia, Ungaria, Bulgaria, România, Germania, Italia ș.a.) prin temeinicia și actualitatea ei.

Chiar și în domeniul culturii are meritul de a fi printre primii martiri, care au suprimat pilonii confuziei propagandistice despre existența a două culturi – moldovenească și română. Toți cei care l-au cunoscut mai îndeaproape pe Nicolae Testemițanu, toți cei care i-au fost alături pe parcursul vieții lui, afirmă în modul cel mai temeinic și firesc, că Dumnealui, grație însușirilor sale, s-a evidențiat întotdeauna și oriunde ca un *leader* al vieții publice și promotor al intelectualității.

În viața-i scurtă a fost un medic prin excelență, un pedagog de elită, un rector excepțional, un talentat ministru și ilustru savant, un om ce nu știa răgaz, când conștiința îi cerea mereu acțiune. Originea modestă și

curățenia sufletească a țăranului basarabeian au lăsat o amprentă decisivă în personalitatea lui Nicolae Testemițanu, care a pus mai presus de toate două valori: sănătatea fizică și spirituală a neamului românesc și a limbii române.

Absolvind cu mențiune, în 1951, Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, tânărul specialist a revenit la țară, începându-și activitatea în Secția de chirurgie a Spitalului Raional Rîșcani, în calitate de medic-ordinator. În același an, Nicolae Testemițanu este admis în ordinatura clinică la Catedra de chirurgie generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Activitatea desfășurată pe parcursul mai multor ani în cadrul catedrei îi permite lui Nicolae Testemițanu să avanseze, ocupând diferite funcții: ordinator clinic (1951-1954), asistent (1954-1960), conferențiar (1961-1964), șef de catedră (1965-1968).

Din propria inițiativă, în anul 1957, Domnia Sa fondează revista „Păzirea sănătății”. Dotat cu calități organizatorice, concomitent cu activitatea la catedră și cea de redactor-șef al revistei, Nicolae Testemițanu deține și postul de medic-șef al Spitalului Clinic Republican (1955-1958). În scurt timp instituția își mărește considerabil capacitatea, se deschid noi secții specializate și se schimbă substanțial aspectul edificiului spitalului.



Colegiul de redacție al revistei „Ocrotirea sănătății”, fondator al căreia a fost Nicolae Testemițanu

Aspirațiile de organizator îl marchează în toate domeniile de activitate și, pe lângă calitățile de conducător, a fost înzestrat cu virtuți deosebite. Animând viața cu inițiative proprii și idei grandioase realizabile, Nicolae Testemițanu nu se reține mult timp în funcția de medic-șef al Spitalului Clinic Republican, fiindcă astfel de oameni cu talent managerial și integritate morală sunt necesari la posturi de mai mare anvergură.

În anul 1959 Nicolae Testemițanu este numit în funcția de rector al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Nominalizat în acest post, elaborează o nouă strategie de reformare și dezvoltare a învățământului superior medical din republică. Absolventul Alma Mater s-a manifestat ca un excelent organizator, cu spirit de inițiativă și fermitate în deciziile sale. Domnia Sa a militat, în primul rând, pentru dezvoltarea învățământului superior medical prin crearea mai multor facultăți: Stomatologie (1959), Perfecționare a Medicilor (1962), Medicină Preventivă (1963), Farmacie (1964).

Deschiderea facultăților a jucat un rol decisiv în dezvoltarea sistemului de sănătate din republică. În decursul anilor '60, numărul înmatriculaților la Institutul de Medicină s-a dublat. Această realizare a soluționat problema asigurării republicii cu cadre medicale, apropiind nivelul situației respective la cel al Rusiei și Ucrainei.

Paralel cu înființarea facultăților și îmbunătățirea procesului de instruire medicală, Nicolae Testemițanu formează și consolidează un corp didactic unic prin aspirațiile sale, care, la îndemnul rectorului, se preocupă de organizarea noilor clinici, catedre și laboratoare, contribuind astfel la dezvoltarea științei și practicii medicale.

Imediat după desemnarea sa în funcția de rector, începe construcția a două blocuri didactice pe lângă cel administrativ. Acest început a fost de bun augur pentru șirul de edificii, inițiate și date în exploatare cu succes, printre acestea fiind Laboratorul Central de Cercetări Științifice și Blocul morfologic. Din creațiile lui Nicolae Testemițanu face parte și orașelul studentesc din regiunea Mălina Mică, în căminele cărui au fost create condiții optime de muncă și odihnă pentru studenți, precum și tabăra sportivă de pe litoralul Mării Negre pentru angajații instituției.

Ameliorând condițiile de muncă și de trai ale angajaților și studenților, majorând numărul tinerilor admiși la studii și consolidând efectivul didactic, s-a dat un impuls și activității școlilor științifice medicale. La toate aceste începuturi Nicolae Testemițanu a contribuit personal, fapt despre care ne mărturisesc procesele-verbale ale ședințelor organelor de conducere în care se consemnează deciziile cu privire la aceste acțiuni concrete.

Nicolae Testemițanu a fost un remarcabil manager, cu abilități excelente de a soluționa cele mai dificile probleme. Meritul său se datorează capacității de a lua în considerație și momentele imprevizibile ale cotidianului, care, de regulă, sunt efemere și neglijaabile, dar care, cu timpul, se pot contura în entități și fenomene distincte și decisive.

Înviorarea, care a cuprins toate sferile de activitate ale Institutului, a inițiat și cercetări științifice originale îmbogățind științele medicale cu realizări valoroase, care au contribuit esențial la afirmarea autorității instituției și a tânărului rector.

În aprilie 1963 Nicolae Testemițanu a fost nominalizat pentru postul de ministru al ocrotirii sănătății. În această funcție talentul său organizatoric se manifestă și mai expresiv, însă cel mai mare merit al tânărului ministru, în vârstă de numai 38 de ani, a fost asigurarea cu cadre științifice și medicale, în genere. Domnia Sa înțelegea perfect că pentru ameliorarea situației în sistemul de ocrotire a sănătății este necesar de elaborat o politică a resurselor umane corectă și echitabilă pentru popor.

Fiind un reformator strategic, Nicolae Testemițanu a ajuns la concluzia că pentru o dirijare mai efec-tivă a sistemului de sănătate sunt suficiente doar 12 subdiviziuni în minister și nu 17 existente. Ca urmare, Direcția de cultură fizică și sport a ministerului a fost reorganizată în Comitetul republican de cultură fizică și sport (1954). Un an mai târziu, Inspecția sanitară de stat a fost inclusă în Direcția sanitaro-epidemiologică, Secția cadre a fost transformată în Direcția cadre și instituții de învățământ medical ș.a. O dezvoltare semnificativă capătă și rețeaua de instituții medicale. În 1963 a fost creat Spitalul Republican de Traumatologie, Ortopedie și Protezare. În 1964 s-a deschis Policlinica Stomatologică, care, peste doi ani, este reorganizată în Policlinica Stomatologică Republicană. În 1966, pe baza spitalelor orașenești și raionale, sunt organizate cele republicane în Chișinău, Bălți, Tighina, Tiraspol, Cahul, Rîbnița, Soroca, ultimele trei, ulterior, revenind la statut raional în legătură cu reorganizarea teritorial-administrativă. În același an, pe baza Secției de dermatovenerologie a Spitalului Clinic Republican se fondează Dispensarul Dermatovenerologic Republican. Multe remanieri și reformări au fost inițiate sau efectuate de Domnia Sa pentru consolidarea bazei tehnico-materiale a instituțiilor medico-sanitare publice, pentru implementarea formelor și metodelor progresive de organizare a asistenței medicale, pentru introducerea în practică a realizărilor științei și tehnicii în domeniul profilaxiei, diagnosticului și tratamentului bolilor.

Piatra de temelie, însă, au rămas cadrele. Nicolae Testemițanu înțelegea prea bine că sănătatea



Ministrul sănătății Nicolae Testemițanu felicită absolvenții Facultății de Perfecționare a Medicilor cu obținerea categoriei calificative pe specialitate

poporului depinde de nivelul profesional al cadrelor didactice și de calitatea instruirii viitorilor medici. Acest deziderat era abordat și până la el, însă nimeni nu voia să observe diferența dintre asigurare și necesitate, care fiind analizată profund, ar fi putut eventual tulbura liniștea și confortul celor de la conducerea republicii. Fiind o fire analitică și având o intuiție înăscută, Domnia Sa analiza situația pătrunzând în tainele cifrelor. Este de ajuns să prezentăm doar câteva date. De exemplu, în al zecelea an de activitate al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău la 84% de populație băștinașă reveneau doar 53% de înmatriculați. Sporul de creștere al tinerilor autohtoni admiși la studii nu demonstra o tendință de creștere continuă, ci o admitere „spontană”, care era în contradicție cu politica de cadre promovată în acea vreme.

În cei 10 ani de activitate Institutul a pregătit 1689 de medici, dintre care doar 163 erau băștinași, indicele sporului constituind doar 2,3% – un nivel scăzut inadmisibil dacă ne referim la garanțiile principiului de echitate socială. În promoțiile anilor 1948-1958 cota autohtonilor înmatriculați se încadra în limitele de 2,3-21,9% – o flagrantă disproporție cu structura etnică a populației republicii.

În pofida creșterii anuale a cheltuielilor, alocate pentru instruirea specialiștilor în medicină, indicele asigurării cu medici în republică rămânea sub nivel, ceea ce se explică prin faptul că absolvenții Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, în mare parte

cetățeni ai altor republici, se întorceau la baștina lor imediat după finalizarea studiilor, influențând evident procesul de asigurare a țării noastre cu cadre medicale.

Virusul „internaționalismului sovietic” avea impact asupra reușitei academice a studenților moldoveni, care era mereu mai joasă, în comparație cu studenții – membri de partid sau ai elitei comsomoliste. Aceasta din urmă a fost întotdeauna un artefact, iar incompatibila comparație nu însemna decât o suprimare a demnității naționale.

Și pregătirea cadrelor științifico-didactice era în afara oricăror critici și comentarii. În anii 1945-1958 au fost susținute 68 de teze de doctor în științe medicale, dintre care numai 16 aparțineau tinerilor autohtoni și 8 teze de doctor habilitat, inclusiv un singur băștinaș. Situația dată a fost generată de politica de cadre, pe care au promovat-o oficialii din acele timpuri.

Pornind de la necesitatea de cadre științifice și medicale cu studii superioare și medii speciale, Nicolae Testemițanu prezintă în instanțele de resort argumentele necesare, realizând, astfel, sporirea considerabilă a numărului de studenți înmatriculați la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, precum și în școlile medicale, creând condiții optime pentru ameliorarea substanțială a indicilor de asigurare a republicii cu cadre medicale. În timp de numai 9 ani au fost susținute 178 de teze de doctor, dintre care 123 de doctor în științe medicale și 19 de doctor habilitat, dintre ei 8 fiind băștinași.

Cât privește limba maternă și introducerea acesteia în procesul didactic, Nicolae Testemițanu s-a manifestat ca un patriot pasionat de limba română, cu dispariția căreia se punea în pericol nu numai cultura și istoria poporului, ci și însăși continuitatea lui existențială, fenomene inadmisibile în orice societate civilizată.

În acest context, nu colectivul didactic al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău i-a reproșat introducerea limbii moldovenești, ci potențaii vigilenți ai „libertății” noastre, care acoperindu-se pe vecie de dispreț l-au învinuit de „naționalism” pe Nicolae Testemițanu.

Ascensiunea rapidă și continuă a sistemului de sănătate din timpul lui Nicolae Testemițanu este rezultatul capacității sale neordinare de muncă și dorinței irezistibile de a cunoaște și a acționa, dar este și o rătăcire obscură a stăpânitorilor, care văzuse în el doar un om devotat muncii, dar nu și aspirațiile lui patriotice.

Puterea sovietică nu obișnuia să-i ierte pe cei care o sfidau, așa ceva nu putea fi pe placul autorităților. Tânărului luptător pentru apărarea și prosperitatea țării nu i s-a permis mult timp să activeze în funcții de conducere, fiind etichetat drept „naționalist”. La dosarul personal în permanență se adunau noi dovezi, ca până la urmă să fie demis din funcție. Manualele în limba română și toate suplimentele didactice au fost rechiziționate de la studenți și date pe mâna biblioclaștilor.

Este indiscutabil că, tot ce a făcut acest om este un patrimoniu valoros, dar meritul cel mai important, care generează legende, este acea încercare reușită, deși efemeră ca durată, de reinstalare a limbii materne în drepturile ei firești, act cu un efect deșteptător de conștiință națională, demn să facă onoare celor mai celebri cugetători – oameni politici și patrioți. Acest fapt nu a rămas în afara atenției guvernatorilor. Ca urmare, Nicolae Testemițanu a fost destituit din postul de ministru al ocrotirii sănătății. Acele nedreptăți nu i-au compromis voința, ci dimpotrivă, l-au motivat spre noi aspirații. Îndemnat de predilecția pentru viața satului și dragostea de muncă, a acceptat să activeze în funcția de conferențiar la Catedra de medicină socială.

După susținerea cu brio a tezei de doctor habilitat și conferirea titlului științifico-didactic de profesor universitar (1971), Nicolae Testemițanu a fost ales șef al Catedrei de medicină socială și organizare a ocrotirii sănătății (1973), pe care a condus-o până în ultima zi a vieții sale (1986).

Nicolae Testemițanu a manifestat un interes științific și aplicativ deosebit pentru subiectul „Argumentarea științifică a lichidării deosebirilor esențiale a nivelelor asistenței medicale acordate populații-

ei urbane și rurale”. Domnia Sa a argumentat și a elaborat o nouă concepție de organizare a asistenței medicale specializate de ambulator și staționar, a serviciului de urgență pentru populația rurală, care prevedea descentralizarea asistenței medicale specializate de ambulator la locul de trai și centralizarea asistenței de staționar în spitalele raionale centrale, precum și organizarea pe lângă acestea a secțiilor de asistență medicală urgentă. Implementând această concepție, Nicolae Testemițanu a lansat o serie de monografii și lucrări științifice, care, ulterior, au fost compilate într-o lucrare complexă, apreciată cu Premiul de Stat al Republicii Moldova în domeniul științei și tehnicii.

Sub conducerea profesorului Nicolae Testemițanu au fost argumentate științific categoriile și partea tehnologică a proiectelor de ambulatorii medicale rurale și puncte medicale de tip nou, care aveau menirea să asigure populația cu asistență medicală specializată la domiciliu. În premieră, Domnia Sa a argumentat științific și a efectuat amplasarea rațională a rețelei de instituții medicale destinate populației rurale în perspectivă până în anul 2000. Conform acesteia, construcția capitală și reînnoirea rețelei instituțiilor medicale în republică s-a efectuat planificat.

Catedra condusă de Nicolae Testemițanu a fost recunoscută și confirmată oficial în fosta URSS ca Centru științific de coordonare a problemelor de organizare a ocrotirii sănătății în spațiul rural. Din inițiativa și sub conducerea sa au fost create Laboratorul „Ocrotirea sănătății populației rurale” și Muzeul de Istorie a Medicinii.

Nicolae Testemițanu a realizat și o vastă activitate științifică. Fiind autorul a peste 220 de lucrări științifice, inclusiv 15 monografii, Domnia Sa abordează problemele osteosintezei, – actualmente, direcție prioritară în traumatologie, problemele organizării ocrotirii sănătății și ale istoriei medicinei.

În anul 1982, la propunerea profesorului Nicolae Testemițanu, este fondată Asociația Științifică Republicană a Specialiștilor în domeniul Medicinii Sociale și Ocrotirii Sănătății din Moldova, iar la primul congres fiind ales unanim președinte al acesteia.

Profesorul Nicolae Testemițanu a fost nu doar un investigator cu renume, dar și un pedagog experimentat, devotat cauzei și idealurilor tinerelor generații pentru care a elaborat o serie de lucrări metodologice la disciplinele predate în cadrul catedrei.

Nicolae Testemițanu a fost deopotrivă teoretician și practician, chirurg și organizator al ocrotirii sănătății. Domnia Sa a dat teoriei medicale moderne tehnologii operatorii, iar traumatologiei practice – noi materiale pentru osteosinteza oaselor tubulare lungi, realizând prin aceasta o sudură calitativ principal

nouă. Savantul Nicolae Testemițanu a dat teoriei organizatorice multiple opere științifice, care, și astăzi, rămân actuale, asigurând medicina practică cu un suport material și metodologic bine argumentat – sursă nesecată de inspirație în noile investigații și tentative de reformare a sistemului de național sănătate.

Înzestrat cu o finețe psihologică deosebită, profesorul Nicolae Testemițanu a îmbinat armonios activitatea științifică, pedagogică și educativă cu cea socială și organizatorică; a deținut diverse posturi, începând cu cea de președinte al Comitetului sindical în anii de studenție și finalizând cu funcția de deputat al Sovietului Suprem al Republicii Moldova.

Astăzi, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie a Republicii Moldova poartă cu mândrie numele eminentului savant, pedagog și Om de stat Nicolae Testemițanu.

Domnia Sa este una din personalitățile, care aparțin deopotrivă istoriei și legendei. Al istoriei este prin lupta-i înverșunată pentru suveranitatea și integritatea neamului românesc, prin contribuția sa la dezvoltarea teoriei și practicii medicale și prin modelarea destinilor discipolilor săi. Legendei aparține prin memoria poporului și opinia formată în jurul operei sale, care domină încă intangibilă și este considerată drept una dintre cele mai umaniste lucrări în domeniul medicinei sociale și practicii medicale.

Proeminenta figură Nicolae Testemițanu, prin aprecierile savanților contemporani, „tot mai pronunțat se întruchipează în memoria poporului” (C. Țăbârnă) și „se face tot mai impunătoare cu scurgerea timpului” (C. Andriuță). „A fost nu pentru o epocă, ci pentru toate timpurile” (V. Procopișin) și „va rămâne pentru noi întotdeauna o permanență vie” (Gh. Ghidirim), „prin murmurul de izvor și freacățul codrilor” (I. Marin), iar fiind „un stâlp de pomenire” (C. Ețco) și „o rapsodie nemuritoare a neamului” (D. Gherman), ea „va rămâne sufletul satului și poporului” (A. Spânu), înzestrat „cu harul de ași imagina ziua de poimăine” (P. Iarvoi).

Această apreciere epistolară ne impune să meditam și să conștientizăm acel spirit de sacrificiu și fapte – creator de valori autentice nemuritoare, cărora din plin și-au consacrat viața personalitățile notorii ale acestui pământ, să ne scriem istoria și să scoatem în evidență amploarea nebănuitelor resurse ale Basarabiei, ce continuă să mai rămână în umbră.

Bibliografie

1. Aleea savanților și medicilor iluștri / The alley of brilliant scientists and doctors. Coord.: Iu. Grossu, I. Ababii, E. Ceban, D. Nistreanu, S. Ciubrei. Chișinău: Medicina, 2015. – 155 p.
2. Cherdevarencu, N. Cu recunoștință de la inimă. În

Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 85-88.

3. Cobăleanski, L. Slujind cu dragoste și sacrificiu. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 99-103.

4. Corlăteanu, N. Medicul Testemițanu în viziunea unui nemedic. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 103-109.

5. Cuprianov, V. Din trezoreria memoriei despre șef și prieten. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 133-136.

6. Ețco, C. Păvăză cadrelor tinere. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 140-142.

7. Gheorghiu, N. Cu simțul datoriei împlinite. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 143-144.

8. Ghidirim, Gh. Sânt și eu unul dintre datornicii domniei sale.... În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 151-154.

9. Ghidirim, Gh., Țibîrnă, Gh., Grossu, Iu., Tintiu, D. Sănătatea publică, Editie enciclopedică, Republica Moldova, Ed. „Enciclopedia Moldovei”, 2009, p. 588-604.

10. Grossu, Iulian, Ababii, Ion, Ceban, Emil. Aleea savanților și medicilor iluștri, Chișinău, CEP. Medicina, 2015, p. 137-140.

11. Grossu, Iulian Cronica meditativă a unei promoții [1951], Chișinău, CEP. Medicina, 2001. 454 p.

12. Grossu, Iulian. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997. 351 p.

13. Grossu, Iu. Profesorul Nicolae Testemițanu. În: Moldova Suverană, 1992, 25 iulie.

14. Grossu, Iulian. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Chișinău: Inconcom, 1995. 512 p.

15. Melnic, A. Un nume devenit simbol. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 182-184.

16. Nacu, A. O viață și o moarte totuna de frumoase. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 193-195.

17. Paladi, Gh. Atât de simplu, atât de mare. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 196-199.

18. Podubnâi, I. Suflet înflăcărat fidel sie însăși. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 199-204.

19. Popușoi, E. Nasc și la Moldova oameni... / E. Popușoi, Iu. Grossu, P. Postovan. În: Glia drochiană. 1997, 4 octombrie.

20. Popușoi, E. Profesorul Nicolae Testemițanu - medic umanist, cetățean și patriot. În: Moldova Suverană. 1997, 16 septembrie.

21. Procopișin, V. Credincios oamenilor simpli și sie însăși. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 208-210.

22. Rădăuțan, S. Prometeu al neamului. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitanio Testimonium. Chișinău: Medicina, 1997, pp. 219-218.

23. Snegur, M. Un viguros stejar al neamului. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitiano Testimonium. Chişinău: Medicina, 1997, pp. 219-222.
24. Spânu, A. Viaţa şi opera profesorului Nicolae Testemiţanu. În: Literatura şi arta. 1997, 31 iulie.
25. Stici, Ion. Nicolae Testemiţanu – viguros stejar al neamului. Chişinău, Tipografia Centrală, 2007. 648 p.
26. Stici, Ion. Ochiul Alb: Cartea satului. Chişinău, 2005. 616 p.
27. Tintiuc, D., Grossu, Iu., Grajdeanu, T. Sănătate publică şi management. Chişinău: Medicina, 2007. 898 p.
28. Tintiuc, D. Stringentă necesitate de extindere a relaţiilor. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitiano Testimonium. Chişinău: Medicina, 1997, pp. 233-236.
29. Ţîbîrnă, C. Om politic cu dar de la Dumnezeu. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitiano Testimonium. Chişinău: Medicina, 1997, pp. 237-239.
30. Vătavu, M. Stejari pentru punţile noastre: triumful şi tragedia unui înflăcărat patriot. În: Moldova, 1989, nr. 1.
31. Zarea, Şt. Nicolae Testemiţanu – cugetător şi filosof. În: Grossu, Iu. De Nicolo Testemitiano Testimonium. Chişinău: Medicina, 1997, pp. 249-257.
32. Бурак, А. Тестемицану Николай Андреевич. БИ: Енчиклопедия Советикэ Молдовеняскэ. Ед. а 6-а. Кишинэу, 1976, Вол. 6, пп. 39.
33. Важный шаг. В: Советская Молдавия. 1981, 15 ноября.
34. Николай Андреевич Тестемицану: к 50-летию со дня рождения. В: Медик. 1977, 12 сентября.
35. Сердюк, О. Амбулатория для села. В.: Медицинская газета. 1982, 18 августа.
36. Сердюк, О. Два крыла прогресса: главный эффект – внедрение. В: Медицинская газета. 1983.
37. Тестемицану Николай Андреевич. В.: Советская Молдавия: краткая энциклопедия. Кишинёв, 1982, с. 617.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

ROLUL LITOTRIȚIEI EXTRACORPORALE CU UNDE DE ȘOC ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI RENO – URETERALE (Revista literaturii)

Andrei Bradu – asist. univ., doctorand
Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69922581, andrei.bradu@usmf.md

Rezumat

Litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL) reprezintă o metoda miniinvazivă în tratamentul litiazei renoureterale. La baza metodei stă dezintegrarea calculilor, ce se realizează prin unde de șoc produse în afara organismului (extracorporeal). În lucrare sunt analizate indicațiile, contraindicațiile, rata de „stonefree”, avantajele față de alte metode de tratament. ESWL este metoda de prima linie în tratamentul litiazei renoureterale.

Cuvinte-cheie: litotriție extracorporeală cu unde de șoc, litiază reno-ureterală, tratament miniinvaziv

Summary. The role of extracorporeal shock wave lithotripsy in treatment of kidney and ureteral stones (Literature review)

Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) is a minimally invasive method to treat kidney and ureteral lithiasis. At the basis of method is the disintegration of stones that is achieved through shock waves produced outside the body (extracorporeal). This scientific work analyzed the indications, contraindications, rate of «stone free» advantages over other methods of treatment. ESWL is the first-line method in treatment of kidney and ureteral stones.

Key words: extracorporeal shock wave lithotripsy, minimally invasive treatment

Резюме. Роль экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии при лечении камней в почках и мочеточниках (Обзор литературы)

Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия является малоинвазивным методом лечения камней почек и мочеточников. В основе метода лежит распад камней, который достигается за счет ударных волн, создаваемых вне тела (экстракорпорально). В данной научной работе проанализированы показания, противопоказания, степень «бескаменных» преимуществ перед другими методами лечения. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия – это метод первой линии для лечения камней в почках и мочеточниках.

Ключевые слова: экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, малоинвазивная терапия

Introducere

Urolitiază ca patologie se plasează pe primul loc în structura bolilor urologice, având o frecvență între 1 - 5% din populația generală [1,2]. Gravitatea patologiei constă în faptul că este diagnosticată în 60-70% cazuri la persoanele apte de muncă, cu vârsta cuprinsă între 20 și 55 ani, din care până la 11% din pacienți după tratament duce la invalidizare [1]. Recurența la 5 ani variază în limita de 15-40% cazuri și depinde considerabil de metoda de tratament aleasă, situația metabolică, compoziția calculului și prezența infecției. Ultimele două decenii au produs o veritabilă revoluționare a tratamentului intervențional adresat litiazei renoureterale, progresul tehnologic al instrumentarului endoscopic și al echipamentelor de litotripsie intra- și extracorporeală au redimensionat indicațiile tratamentului chirurgical clasic. Litotriția extracorporeală a fost introdusă în practica medicală în anul 1980, și constituie o metodă modernă minim

invazivă de tratament a litiazei reno ureterale [2]. Principiul metodei constă în dezintegrarea calculilor care se produce cu unde de șoc produse în afara organismului, apoi penetrează țesuturile fără ca să producă distrugerea sau leziunea acestora. Actualmente aproximativ 80-90% din calculii renoureterali au indicație de rezolvare prin litotripsie extracorporeală (ESWL), 8-10% prin tehnici endourologice (nefrolitotomie percutanată, ureteroscopie antero- și retrogradă) și doar 1-2% pe cale chirurgicală clasică. Gradul de transmitere și reflectare a undelor de șoc ce străbat organismul, depinde de impedanța acustică a diferitelor țesuturi [4,5]. Impedanța acustică este o caracteristică a oricărui mediu și este egală cu produsul dintre densitatea mediului sau a țesutului și viteza acustică. Impedanța acustică a calculilor urinari este de 5-10 ori mai mare decât a țesuturilor. Când unda de șoc atinge suprafața calculului, o parte din energie este reflectată și creează o forță compresivă

vă pe suprafața acestuia. Forța compresivă trece prin calcul, presându-i marginile, mai repede decât frontul de undă original [2,6]. Pe suprafața posterioară, forța compresivă se reflectă, rezultând o forță care se întoarce prin calcul.

Presiunea maximă de extensie este creată de interacțiunea dintre forțele de extensie și compresie din apropierea frontului și a suprafeței posterioare a calculului. Se formează frontul compresiv (rețea de forțe de fragmentare) [7,8]. Depinzând de heterogenitatea structurii calculului, aceste presiuni complexe angajează o rețea de fisuri de la periferie spre centrul calculului, formând astfel numeroase interfețe adiționale pe care energia undelor de șoc acționează. Aplicarea unei singure unde de șoc cu energie înaltă realizează fragmente mari, în timp ce utilizarea energiilor mici repetate, realizează o fragmentare mult mai fină. Fragmentele încep să se dezintegreze, de obicei, după aplicarea de impulsuri numeroase; odată calculul fragmentat, următoarele fragmentații decurg mai ușor [9]. Undele de șoc dezintegrează inițial părțile externe, mai moi ale calculului, și în final părțile mai tari [2].

Scopul lucrării

Analiza metodei contemporane de tratament al litiazii reno-ureterale prin Litotritiție extracorporeală cu unde de șoc, indicațiile, contraindicațiile și beneficiile acesteia, în baza studiilor bibliografice.

Material și metode

Deși ESWL este indicată în rezolvarea a peste 80% din cazurile de litiază reno-ureterală, această metodă are limite și contraindicații foarte clare care, nerespectate, pot transforma ESWL dintr-o metodă eficientă, minim invazivă, într-o metodă ineficientă, cu morbiditate mare și chiar cu mortalitate [2].

Un rol important în stabilirea indicației terapeutice îl au anamneza și antecedentele pacientului.

Este foarte important de știut debutul bolii și simptomatologia clinică (colici renale, hematurie, febră) precum și tratamentele și investigațiile efectuate. Trebuie analizate antecedentele urologice:

- eliminări spontane de calculi
- alte intervenții pentru litiază (ESWL, nefrolitotomie percutanată, ureteroscopie, chirurgie deschisă)
- alte intervenții urologice (pieloplastii, reimplantări de uretere, stricturi operate).

Dintre afecțiunile asociate sau tratamentele cronice pe care pacientul le efectuează, foarte importante sunt cele care ar putea constitui contraindicații relative sau absolute pentru ESWL (tulburări majore de coagulare, tulburări majore de ritm și de conducere, HTA cu valori mari netratată, tratament anticoagulant sau antiagregant) [42].

Protocolul de investigații obligatoriu cuprinde:

- Ecografia renovezicală
- Examenul radiografic + urografie
- Probele de funcție renală
- Hemoleucograma
- Glicemia
- Probele de coagulare
- Sumarul de urină
- Urocultura cu antibiogramă
- EKG [10,11].

Radiografia renovezicală simplă (RRVS) trebuie efectuată și pentru a verifica poziționarea corectă a stendului (double J”) precum și centru eventualele modificări de localizare ale calculului survenite [2,12].

Urografia intravenoasă oferă date morfofuncționale extrem de importante. Pe urografie se pot vizualiza calculii radiotransparenți (lacună). Se poate aprecia răsunetul litiazii asupra funcției renale și gradul de dilatație (hidro sau ureterohidronefoza) pe care aceasta îl determină. Extrem de importantă este examinarea căii urinare și evaluarea corectă a posibilităților de eliminare a concremenților litiazice [13].

Nu se va efectua niciodată ESWL la un pacient cu anurie obstructivă. Acesta necesită de urgență o formă de drenaj/dezobstrucție a căii urinare care să permită normalizarea rapidă a probelor de funcție renală. După normalizarea probelor de funcție renală pacientul poate beneficia de ESWL sub protecția drenajului intern sau al nefrostomiei. Hemoleucograma (obligatoriu cu numărarea leucocitelor și a trombocitelor) poate evidenția anumite afecțiuni hematologice, precum și semne de infecție acută.

Glicemia - pacienții cu diabet au o fragilitate vasculară mai mare și un risc de infecții mai mare. Pacientul diabetic poate beneficia de ESWL, dacă diabetul este corect tratat și echilibrat.

Probele de coagulare (timpul de sângerare, timpul de coagulare, indicele de protrombină) sunt obligatorii pentru că tulburările majore de coagulare constituie o contraindicație absolută pentru ESWL [14,15].

Este știut că toți pacienții prezintă hematurie în primele 24-48 de ore post-ESWL.

Pacienții cu tulburări majore de coagulare pot prezenta hematurii fulminante care să pună viața pacientului în pericol și/sau să impună nefrectomia.

Acești pacienți, ca și cei cu tratamente antiagregante sau anticoagulante, au risc crescut de a dezvolta post-ESWL hematoame sau chiar zdrobirea rinichilor.

Sumarul de urină evidențiază pe lângă epiteliu, leucocite, hematii și tipul de cristale prezente în urină.

Corelația dintre gradul de opacitate, aspectul calculului pe radiografia simplă și tipul de cristale prezente în sumarul de urină este extrem de informativă.

vă pentru aprecierea înainte de tratamentul ESWL a compoziției chimice a calculului [1,16].

În cazul infecțiilor urinare cronice se recomandă începerea tratamentului antibiotic cu 24-48 de ore pre-ESWL și continuarea lui minimum 7 zile post-ESWL. Chiar și la pacienții cu uroculturi sterile se recomandă tratament antibiotic post-ESWL (antibiotice cu spectru larg și eliminare urinară) [20,24].

Tulburările majore de ritm și de conducere reprezintă o contraindicație pentru ESWL, știut fiind faptul că undele de șoc pot genera și/sau agravat tulburări de ritm [19,20].

Indicațiile clasice ale litotripsiei extracorporale nu s-au schimbat foarte mult. Se consideră că ESWL reprezintă prima opțiune terapeutică pentru pacienții cu litiază renală până la 2 cm sau ureterală, proximală/distală, cu diametrul între 1-1,5 cm, care îndeplinesc următoarele condiții obligatorii pentru efectuarea cu succes a ESWL:

- rinichi funcțional urografic
- rinichi fără o dilatație importantă a cavităților pielocaliceale
- cale urinară liberă distal de sediul litiazei supuse tratamentului ESWL [22,24].

Este știut faptul că prin fragmentarea unui calcul cu diametru mai mare de 2 cm rezultă concremente ce se întind pe o lungime ce depășește 8 cm la nivelul ureterului și anulează peristaltica acestuia. Acest lucru face ca eliminarea fragmentelor să devină imposibilă. Cel mai frecvent împietruirea segmentară de ureter „steinstrasse” apare la nivelul ureterului pelvin.

Rezolvarea litiazelor renale „la limită” presupune un efort terapeutic prelungit. Acest lucru se traduce printr-un număr semnificativ mai mare de ședințe ESWL, spațiate pe perioade de câteva luni și cu o rată „stone free” mai mică, cu o frecvență mai mare a restanțelor litiazice, frecvent restanțe de liberate [25].

Costul terapeutic mai mare asociază o însumare a morbidității procedurale și o proporție semnificativă a restanțelor litiazice.

Limitele litotripsiei extracorporale cu unde de șoc

Chiar dacă la început s-a crezut și s-a sperat că ESWL este o metodă miraculoasă care poate rezolva orice calcul, există însă și limite ale litotripsiei extracorporale.

Astfel ESWL este imposibilă tehnic, limitată în aplicare sau previzibil slab eficientă în anumite condiții dictate de:

- particularități ale pacientului: obezitatea excesivă (grosimea stratului parietal și perirenal împiedică localizarea calculului și focalizarea undelor de șoc) anomalii și deformări osoase care împiedică o poziționare corespunzătoare pe masa de lucru (cifoscolioză marcată)

- particularități ale litotriptorului: litotriptoarele cu localizare exclusiv radiologică a calculilor nu permit fragmentarea calculilor radiotransparenți (în anumite situații se pot repera după injectare de substanță de contrast) litotriptoarele cu localizare exclusiv ecografică nu permit localizarea calculilor ureterali iliaci și pelvini

- anomalii renale de poziție ce nu permit localizarea calculului, cum ar fi rinichiul în ectopie pelvină

- anomalii ale căii urinare superioare ce nu permit eliminarea fragmentelor:

- dilatație reziduală postoperatorie a sistemului pielocaliceal, care determină o rată mare de fragmente restante (fragmentare bună, dar eliminare dificilă)

- localizarea caliceală inferioară a calculului
- localizarea calculilor în ureterul iliac
- structura chimică a calculilor determină grade diferite de duritate (calculii de cistină și de oxalat monohidrat au o duritate redutabilă, necesită intensități mari ale undelor de șoc)

- litiaza pe rinichiul transplantat [26,2,27].

Contraindicațiile litotripsiei extracorporale cu unde de șoc

Litotripsia extracorporală este metoda de tratament minim invaziv a litiazei renoureterale, cu cele mai puține riscuri și complicații și, teoretic, orice pacient cu calcul renal și ureteral este un potențial candidat pentru ESWL

Totuși, există câteva contraindicații absolute și relative.

Contraindicații absolute:

- insuficiența renală acută obstructivă și insuficiența renală cronică (creatinina >3 mg%)

- infecții acute ale parenchimului și ale căilor urinare (pielonefrita acută, pionefroză, urosepsis)

- litiaza pe rinichi nefuncțional

- obstrucția necorectată a căii urinare în aval (stenoza de tijă caliceală, stenoza de joncțiune pieloureterală, stenoza ureterală)

- dezechilibrul fluidocoagulant (coagulopatii netratate)

- hipertensiunea arterială necontrolată terapeutic

- sarcina [1,2].

Contraindicații relative/temporare:

- tulburări de ritm și de conducere, pacienții cu pace-maker cardiac

- tulburări metabolice necorectate (diabet zaharat decompensat, ciroza hepatică decompensată)

- tuberculoză activă

- anevrismul de aortă sau calcifieri ale arterei renale

- contraindicații tehnice (obezitate > 130 kg)

- deformări ale coloanei vertebrale, micului bazin sau ale extremităților

- tratament medicamentos pentru afecțiuni asociate (tratament antiagregant-anticoagulant) [27,28].

Tulburările de coagulare rămân o contraindicație absolută a litotripsiei extracorporale, atâta timp cât nu pot fi corectate prin tratament.

Este cunoscut faptul că toți pacienții prezintă o hematurie tranzitorie după ESWL. Tot datorită hematuriei post-ESWL, dar și a riscului de apariție a hematoamelor renale trebuie oprite înainte de litotripsia extracorporală tratamentele antiagregante sau anticoagulante. O altă contraindicație absolută a litotripsiei extracorporale o constituie sarcina, chiar dacă cercetările efectuate nu au evidențiat efecte teratogene ale undelor de șoc asupra ovarului uman. De asemenea, nu se cunoaște efectul undelor de șoc asupra fătului și asupra uterului gravid. În plus majoritatea litotriptoarelor folosesc pentru reperare și focalizare reperarea fluoroscopică; doza medie de expunere fluoroscopică este de 0,1-0,2 Gy/ESWL). Radiațiile reprezintă un risc suplimentar pentru făt, mai ales în primul trimestru de sarcină [29].

Este recomandat ca pacientul să urmărească și să recupereze concremențele litiazice. Analiza chimică a fragmentelor furnizează informații utile pentru tratamentul medical al litiazei și pentru perspectiva pacientului (aprecierea riscului de recidivă) [30].

Pacientul va fi informat despre utilitatea controlului post-ESWL

Anestezia în litotriția extracorporală cu unde de șoc

În funcție de caracteristicile tehnice ale tipului de litotriptor (apertura sistemului de localizare, presiunea maximă, mărimea focarului), se poate efectua ESWL cu sau fără anestezie.

Se pot efectua următoarele tipuri de anestezie:

- anestezie peridurală
- anestezie generală
- sedare
- administrarea de analgezice intravenos
- anestezie locală [1,2].

Litotriția extracorporală cu unde de șoc. Tehnica și strategia procedurii

Indiferent de litotriptorul utilizat, procedura ESWL presupune parcurgerea a trei faze comune:

- poziționarea pacientului pe masa de tratament
- localizarea și focalizarea calculului
- aplicarea undelor de șoc și monitorizarea fragmentării.

Poziționarea pacientului pe masa de tratament este extrem de simplă, dar foarte importantă pentru etapa următoare (localizarea și focalizarea calculului).

Pentru litiaza renală stângă, se va folosi tot poziția în decubit dorsal, dar cu extremitatea cefalică în

dreapta și cu picioarele în stânga. Regiunea lombară și rinichiul tratat s-au aflat în incizura mesei de tratament spre medicul, urolog, permițând aducerea capului de tratament în contact cu tegumentele lombei respective [31].

Pentru calculii ureterali iliaci se poate folosi poziția în decubit ventral, cu fosa iliacă tratată deasupra incizurii mesei de tratament. Pentru calculii situați pe partea dreaptă, extremitatea cefalică a fost în dreapta, iar pentru cei situați pe ureterul iliac stâng, capul a fost în stânga. Poate fi folosită și poziția în decubit ventral. Pentru calculii ureterali pelvini se pot folosi atât poziția în decubit dorsal a pacientului, dar și poziția în decubit ventral. Pot fi de asemenea folosite și unele poziții în decubit dorsal, dar oblice, care să permită o disociere mai bună a calculului de oasele bazinului [35,36].

Localizarea și focalizarea calculului este o etapă foarte importantă în litotripsia extracorporală cu unde de șoc. Efectuarea unei litotripsii eficiente presupune o bună reperare a calculului, urmată de focalizarea acestuia și de urmărirea sa pe parcursul fragmentării. Pentru focalizarea calculului va trebui deplasată masa de tratament pe toate cele 3 coordonate spațiale (X,Y,Z) urmărind o suprapunere cât mai exactă a calculului în centrul focarului terapeutic marcat pe ecran. Suprapunerea trebuie să fie în toate planurile de secțiune. De menționat că focarul terapeutic are o formă elipsoidală cu diametrul maxim de 2 cm și cel minim de 0,8 cm, el reproducând practic în spațiu imaginea unui calcul [7,24].

Timpul mediu necesar unei proceduri ESWL este de 45 de minute. El depinde de numărul total de ESWL, de frecvența de descărcare a acestora, de ușurința de localizare a calculului și de eventualele întreruperi pentru re-poziționarea calculului sau determinate de alte cauze.

Pe durata unei sesiuni de ESWL se aplică 4000 de impulsuri cu energia impulsului de la 1 la 9 în dependență de tipul aparatului și nivelul de localizare a calculului [16].

Evaluarea rezultatelor și urmărirea bolnavului după ESWL

Evaluarea rezultatelor ESWL se face în funcție de:

- gradul de fragmentare al calculului
- gradul de eliminare al calculului care se exprimă prin rata stonefree
- numărul de proceduri ESWL efectuate pentru a obține o dezintegrare corespunzătoare
- incidența concremențelor reziduale nesemnificative clinic
- eventualele complicații apărute și măsurile necesare pentru rezolvarea lor

- eșecul litotripsiei extracorporeale cu unde de șoc [34,39].

Gradul de fragmentare al calculului se apreciază ecografic și radiologic la sfârșitul litotripsiei. Există 5 grade de fragmentare:

- A - foarte bună - toate fragmentele sunt < 4 mm
- B - bună - peste 50% din fragmente sunt < 4 mm
- C - medie - sub 50% din fragmente sunt < 4 mm
- D - inexistentă - lipsa fragmentării
- E - fragmentarea nu poate fi apreciată [2].

Aprecierea ecografică a gradului de fragmentare poate fi uneori inexactă, deoarece multe artefacte. Există situații când un calcul care a fost considerat nefragmentat ecografic și/sau radiologic) la sfârșitul litotripsiei, să fie în realitate foarte bine fragmentat și să se elimine în totalitate. Un alt aspect radiologic ce poate să apară în evoluția unui pacient post-ESWL este „împetruirea ureterală” sau „steinstrasse”, frecvent complet asimptomatică [1].

Gradul de eliminare al calculului, exprimat prin rata „stone free”, se poate evalua cel devreme după o lună. Aceasta pentru că eliminarea fragmentelor durează în medie 3-4 săptămâni uneori chiar mai mult la pacienții cu litiaze renale recidivate pe rinichi cu dilatații reziduale postoperatorii [14].

Rata de „stone free” poate fi declarat pacientul cu litiază renouretală tratat prin ESWL; examenele ecografice și radiologice efectuate la o lună nu decelează fragmente reziduale. După alți autori această evaluare trebuie făcută la 3 luni sau la 6 luni [40,41].

Discuții

Întrucât ESWL este o metodă neinvazivă de tratament, celelalte modalități de rezolvare a litiazei reno-ureterale au început să piardă teren în favoarea acesteia. Totuși intervențiile chirurgicale deschise, nefrolitotomie percutană și intervențiile endoscopice sunt foarte importante în cazul calculilor cu dimensiuni peste 2.5-3 cm, precum și în rezolvarea unor complicații care pot apărea post-ESWL [1]. Pentru punerea în evidență a eventualelor complicații este important să se efectueze un control ecografic și radiologic la 24 de ore după litotriția extracorporeală. Orice bolnav cu litiază reno-ureterală este un potențial candidat pentru litotriția extracorporeală, iar evaluarea atentă a numeroaselor particularități ale bolnavilor poate duce la creșterea reușitei tratamentului și mai ales la scăderea ratei complicațiilor. Litotripsia extracorporeală cu unde de șoc este considerată de mulți ca fiind un tratament neinvaziv, aceasta deși este știut că ESWL are riscurile ei și că la 8% din cazuri pot să apară complicații [42]. Informarea pacientului pre-ESWL trebuie să fie corectă, să prezinte metoda cu avantajele ei, dar și cu complicațiile ei [15].

Lista complicațiilor asociate litotripsiei extracor-

porale cuprinde complicații clinice minore sau altele de o gravitate crescută, unele se manifestă în timpul litotripsiei și altele ce devin evidente după ESWL, complicații imediate sau tardive. Complicațiile în timpul ESWL sunt rare.

Durerea - în timpul tratamentului poate fi resimțită la nivelul tegumentelor, zonă unde pot să apară peteșii sau echimoze [17]. Tot în timpul fatamentului poate să apară și o durere mai profundă, renală sau iradiată, în funcție de ocalizarea calculului, de gradul de dilatație al rinichiului, de poziția pacientului pe masa de tratament (decubit dorsal sau ventral). În timpul ESWL fără anestezie pot apărea dureri de inensitate variabilă, care să meargă până la colici renale însoțite de greață și vărsături, țeastă situație poate impune întreruperea temporară a procedurii [20,21].

Cu toate avantajele pe care le prezintă, litotriția extracorporeală nu este lipsită de riscuri. Este cunoscut riscul de apariție a hematoamelor renale la pacienții hipertensivi. Din acest motiv, litotriția extracorporeală este contraindicată la bolnavii cu HTA netratată sau rebelă la tratament, până la stabilirea TA la valori acceptabile [23,42]. Unele studii arată că la examinările ecografice efectuate după ESWL, incidența hematoamelor subcapsulare este cuprinsă între 0.2-1.6%. [42].

Tratamentul litiazei renale presupune apelarea la mijloacele moderne de abordare cum ar fi: ESWL, ureteroscopie sau nefrolitotomie percutanată, și numai în cazuri selecționate practicându-se pielolitotomia clasică [29,41].

Litotriția extracorporeală cu unde de șoc s-a impus în întreaga lume ca metoda de primă intenție pentru tratamentul calculilor urinari, fiind cea mai puțin invazivă (dar nu lipsită de complicații) ce acoperă 80-90% din indicațiile de tratament [42].

Concluzii

1. ESWL este tratamentul de elecție pentru litiaza reno-ureterală, care se adresează la aproximativ 70% din totalul pacienților litiazici.

2. ESWL este un tratament ce se poate practica atât la copii cât și la vârstnici. Nu necesită anestezie decât în mod excepțional (copii, manevre endoscopice); în mod curent se practică analgenzia intravenoasă.

3. Complicațiile ESWL sunt în marea lor majoritate minore (hematurie tranzitorie, colici) au fost depistate în 0,2-1,6%.

4. Complicații severe (hematoame renale, steinstrasse, stare septică) apar la un procent mic de bolnavi care în majoritatea cazurilor se pot rezolva tot prin intervenții minim invazive (endoscopice sau percutanate).

5. Rata de stone-free la pacienții conform datelor

autorilor contemporani la pacienții care s-au prezentat la control post ESWL variază de la 50 - 77%.

Bibliografie

1. Ceban Emil. Tratatamentul litiazei renoureterale prin litotriție extracorporală cu unde de șoc (ESWL). Indicații metodice / Emil Ceban. — Chișinău : CEP Medicina, 2015 26 p. ISBN: 978-9975-118-95-8.
2. Oșan Virgil, Carmen Simion Litotriția Extracorporală în tratamentul litiazei renoureterale. Tg- Mureș, 2005.
3. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, et al; Working Party on Lithiasis, European Association of Urology. Guidelines on Urolithiasis. *Eur Urol* 2001 Oct;40(4):362-71.
4. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007 Dec;52(6):1610-31.
5. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al; EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2418-34.
6. Kim SC, Burns EK, Lingeman JE, et al. Cystine calculi: correlation of CT-visible structure, CT number, and stone morphology with fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urol Res* 2007 Dec;35(6):319-24.
7. Worster A, Preyra I, Weaver B, et al. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2002 Sep;40(3):280-6.
8. El-Nahas AR, El-Assmy AM, Mansour O, et al. A prospective multivariate analysis of factors predicting stone disintegration by extracorporeal shock wave lithotripsy: the value of high-resolution noncontrast computed tomography. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1688-93; discussion 93-4.
9. Zarse CA, Hameed TA, Jackson ME, et al. CT visible internal stone structure, but not Hounsfield unit value, of calcium oxalate monohydrate (COM) calculi predicts lithotripsy fragility in vitro. *Urol Res* 2007 Aug;35(4):201-6.
10. Jellison FC, Smith JC, Heldt JP, et al. Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2762-7.
11. Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Apr;188(4):927-33.
12. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Aug;191(2):396-401.
13. Kluner C, Hein PA, Gralla O, et al. Does ultra-low-dose CT with a radiation dose equivalent to that of KUB suffice to detect renal and ureteral calculi? *J Comput Assist Tomogr* 2006 Jan-Feb;30(1):44-50.
14. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, et al. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 2008 Jan;18(1):4-17.
15. Passerotti C, Chow JS, Silva A, et al. Ultrasound versus computerized tomography for evaluating urolithiasis. *J Urol* 2009 Oct;182(4 Suppl):1829-34.
16. El-Gamal O, El-Bendary M, Ragab M, et al. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urol Res* 2012 Jun;40(3):219-24.
17. Musa AA. Use of double-J stents prior to extracorporeal shock wave lithotripsy is not beneficial: results of a prospective randomized study. *Int Urol Nephrol* 2008;40(1):19-22.
18. Mohayuddin N, Malik HA, Hussain M, et al. The outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for renal pelvic stone with and without JJ stent--a comparative study. *J Pak Med Assoc* 2009 Mar;59(3):143-6.
19. Platonov MA, Gillis AM, Kavanagh KM. Pacemakers, implantable cardioverter/defibrillators, and extracorporeal shockwave lithotripsy: evidence-based guidelines for the modern era. *J Endourol* 2008 Feb;22(2):243-7.
20. Yilmaz E, Batislam E, Basar M, et al. Optimal frequency in extracorporeal shock wave lithotripsy: prospective randomized study. *Urology* 2005 Dec;66(6):1160-4.
21. Pace KT, Ghiculete D, Harju M. et al. Shock wave lithotripsy at 60 or 120 shocks per minute: a randomized, double-blind trial. *J Urol* 2005 Aug; 174(2):595-9.
22. Madbouly K, El-Tiraifi AM, Seida M, et al. Slow versus fast shock wave lithotripsy rate for urolithiasis: a prospective randomized study. *J Urol* 2005 Jan;173(1):127-30.
23. Li WM, Wu WJ, Chou YH, et al. Clinical predictors of stone fragmentation using slow-rate shock wave lithotripsy. *Urol Int* 2007;79(2):124-8.
24. Semins MJ, Trock BJ, Matlaga BR. The effect of shock wave rate on the outcome of shock wave lithotripsy: a meta-analysis. *J Urol* 2008 Jan;179(1):194-7; discussion 7.
25. Li K, Lin T, Zhang C, et al. Optimal frequency of shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013 Oct;190(4):1260-7.
26. Pishchalnikov YA, McAteer JA, Williams JC Jr., et al. Why stones break better at slow shockwave rates than at fast rates: in vitro study with a research electrohydraulic lithotripter. *J Endourol* 2006 Aug;20(8):537-41.
27. Ng CF, Lo AK, Lee KW, et al. A prospective, randomized study of the clinical effects of shock wave delivery for unilateral kidney stones: 60 versus 120 shocks per minute. *J Urol* 2012 Sep;188(3):837-42.
28. Moon KB, Lim GS, Hwang JS, et al. Optimal shock wave rate for shock wave lithotripsy in urolithiasis treatment: a prospective randomized study. *Korean J Urol* 2012 Nov; 53(11):790-4.
29. Demirci D, Sofikerim M, Yalcin E, et al. Comparison of conventional and step-wise shockwave lithotripsy

in management of urinary calculi. J Endourol 2007 Dec; 21(12):1407-10.

30. Sorensen C, Chandhoke P, Moore M, et al. Comparison of intravenous sedation versus general anesthesia on the efficacy of the Doli 50 lithotripter. J Urol 2002 Jul;168(1):35-7.

31. Cleveland RO, Anglade R, Babayan RK. Effect of stone motion on in vitro comminution efficiency of Storz Modulith SLX. J Endourol 2004 Sep;18(7):629-33.

32. Wang H, Liu K, Ji Z, Li H. Effect of alpha1-adrenergic antagonists on lower ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. Asian J Surg 2010 Jan; 33(1):37-41.

33. Zhu Y, Duijvesz D, Rovers MM, et al. alpha-Blockers to assist stone clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy: a meta-analysis. BJU Int 2010 Jul; 106(2):256-61.

34. Hussein MM. Does tamsulosin increase stone clearance after shockwave lithotripsy of renal stones? A prospective, randomized controlled study. Scand J Urol Nephrol 2010 Feb; 44(1):27-31.

35. Singh SK, Pawar DS, Griwan MS, et al. Role of tamsulosin in clearance of upper ureteral calculi after extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized controlled trial. Urol J 2011 Winter; 8(1):14-20.

36. Zheng S, Liu LR, Yuan HC, et al. Tamsulosin, as

adjunctive treatment after shockwave lithotripsy in patients with upper urinary tract stones: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol Nephrol 2010 Dec; 44(6):425-32.

37. Falahatkar S, Khosropanah I, Vajary AD, et al. Is there a role for tamsulosin after shock wave lithotripsy in the treatment of renal and ureteral calculi? J EndoUrol 2011 Mar; 25(3):495-8.

38. Ather MH, Shrestha B, Mehmood A. Does ureteral stenting prior to shock wave lithotripsy influence the need for intervention in steinstrasse and related complications? Urol Int. 2009; 83(2):222-5.

39. Maker V, Layke J. Gastrointestinal injury secondary to extracorporeal shock wave lithotripsy: a review of the literature since its inception. J Am Coll Surg 2004 Jan; 198(1):128-35.

40. Kim TB, Park HK, Lee KY, et al. Life-threatening complication after extracorporeal shock wave lithotripsy for a renal stone: a hepatic subcapsular hematoma. Korean J Urol 2010 Mar; 51(3):212-5.

41. Ng CF, Law VT, Chiu PK, et al. Hepatic haematoma after shockwave lithotripsy for renal stones. Urol Res 2012 Dec; 40(6):785-9.

42. Eassa WA, Sheir KZ, Gad HM, et al. A. Prospective study of the long-term effects of shock wave lithotripsy on renal function and blood pressure. J Urol 2008 Mar; 179(3):964-8; discussion 8-9.

DEFICITUL ȘI SURPLUSUL DE FLUOR ÎN APA POTABILĂ, IMPACTUL ASUPRA SĂNĂTĂȚII ȘI MĂSURILE DE PREVENIRE A STĂRILOR MORBIDE (Revista literaturii)

Natalia Bivol – asist. univ.

Catedra de igienă generală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79249299, bivol.natalia@mail.ru

Rezumat

Disponibilitatea de a folosi apă potabilă inofensivă reprezintă una din condițiile inseparabile ale ocrotirii și promovării sănătății. Conținutul sporit de fluor în sursele de apă potabilă în multe localități ale Republicii Moldova indică o situație endemică în țară. Conținutului crescut de fluor în apă îi este caracteristică întârzierea dezvoltării fizice a copiilor și se impune necesitatea profilaxiei primare și secundare a osteoporozei și fluoroziei.

Cuvinte-cheie: fluor, fluoroză, apă potabilă

Summary. Deficiency and excess of fluoride in drinking water, health impact and measures to prevent morbidity (Literature review)

The availability of safe drinking water is one of the inseparable conditions of health protection and promotion. Increasing of fluoride content in drinking water in many localities of Moldova testifies about fluor-endemic situation in our Republic. In regions with increased fluorine content in water is characteristic a delay in physical development of children and requires primary and secondary prophylaxis of osteoporosis and fluorosis.

Key words: fluoride, fluorosis, drinking water

Резюме. Дефицит и избыток фтора в питьевой воде, воздействие на здоровье человека и меры по предотвращению заболеваемости (Обзор литературы)

Одно из неоспоримых условий здорового образа жизни является доступ к безопасной питьевой воде. Повышенное содержания фтора в питьевой воде во многих населенных пунктах Молдовы свидетельствует о

флюоро-эндемической ситуации в нашей республике. В регионах с повышенным содержанием фтора в воде характерной является задержка в физическом развитии детей и требует первичной и вторичной профилактики остеопороза и флюороза.

Ключевые слова: фтор, флюороз, питьевая вода

Distribuția fluorului și compușilor lui în natură. Denumirea elementului Fluor provine din grecescul floris ce înseamnă distrugător. Molecula de fluor este un gaz galben-verzui, iritant, aparține familiei halogenilor. În natură, fluorul se găsește numai combinat în general sub formă de fluoruri - în aer, sol, apă, în alimente. Este al 13-lea element în ordinea abundenței în scoarța terestră [6,8,15].

Principala sursă naturală de fluor o constituie erupțiile vulcanice. Rocile vulcanice conțin cantități mari de fluor, care poate fi transferat ulterior apelor subterane. În rocile vulcanice se găsesc aproximativ 100 de minerale ce conțin fluor, cele mai importante sunt fluorapatita, fluoritul, criolitul. Surse de fluor în biosferă sunt de asemenea gazele vulcanice (până la 2,5% HF) și apele termale adânci 10-25 mg/l [10,17,18].

Concentrații înalte de fluor sunt în sursele de ape subterane, cea mai înaltă concentrație naturală a fost înregistrată 2800 mg/l [16].

Fluorul reacționează energic cu toate elementele, metale sau nemetale, cu doar câteva excepții (oxigen, azot, clor) și nu poate fi distrus în mediul înconjurător, i se poate schimba doar forma sub care se găsește [17].

Solul și apa reprezintă depozitul principal de fluor, unde apare în rezultatul dezintegrării rocilor. Cu sporirea concentrației particulelor de argilă din sol crește și cantitatea de fluor hidrosolubil. În majoritatea solurilor concentrația de fluor crește în funcție de adâncime. Concentrația fluorului poate varia și în dependență de structura chimică a solului, mai mult se găsește în straturile ce conțin humus [8, 20].

Nivelul expunerii zilnice la fluor a populației depinde de regiunea geografică, de alimentație consumul zilnic de pește și ceai va crește considerabil aportul de fluor în organism, adițional mai poate fi asimilat din pasta de dinți [9].

Deficitul și surplusul de fluor în lume. Zonele geografice în care este o concentrație sporită sau prezența deficitului de fluor în sol, apă, plante se numesc zone biogeochimice [2].

Pe globul pământesc există peste o mie de focare de fluoroză endemică și permanent se depistează noi focare [13].

Standartele internaționale ale concentrației fluorului în apa potabilă nu sunt aceleași pentru toate țările, de exemplu pentru țările cu climă toridă ca Egiptul, unde cantitatea de apă băută este mai mare, limita maximă de fluor este de 0.8 mg/l, în Maroco și Liban

0.7 mg/l, în Irac și Palestina 1.0 mg/l, în Republica Moldova 1.5 mg/l [10,12].

Un nivel înalt de fluor în apă 5 mg/l și mai mult se întâlnește în mai multe țări: Algeria, China, Egipt, India, Tailanda, unde se întâlnește des fluoroza dentară și osteofluoroza [10].

Zone biogeochimice sunt și în Republica Moldova, Kazahstan, Azerbaijan, regiuni din Ucraina (Odesa, Vinița, Doneț), Rusia și Estonia cu 4.1% din populație afectată de cantități sporite de fluor în apa potabilă [2,4,19].

Fluoroza endemică prevalează în 29 provincii din China, Concentrații mai mari de fluor sunt în provincia Shaanxi unde locuiesc 36 milioane de oameni, conform studiului general făcut în 1980 aproximativ 2,22 milioane de oameni suferă de fluoroză dentară și osteofluoroza [1]. Fluoroza endemică este o problemă de sănătate publică în Mexica, în unele regiuni mai mult de 96% din probele prelevate din fântâni au o concentrație mult mai înaltă de fluor decât norma. De exemplu în orașul Durango aproximativ 95% din populație este expusă nivelului de fluor mai înalt de 2.0 mg/l [3].

Morbiditatea cu carie și fluoroză dentară. În Republica Moldova sunt multe localități în care conținutul fluorului în apa potabilă depășește 1.5 mg/l unde predomină morbiditatea cu fluoroză dentară, sau este mai jos de 0.7 mg/l în special în orașele ce se alimentează cu apă din râuri unde predomină morbiditatea cu carie [21].

În zonele cu solul și aerul poluat de la întreprinderile industriale se acumulează fluor în plante deseori cu distrugerea lor. În vecinătatea întreprinderilor industriale la plantele sensibile la poluare cu fluor s-a observat scăderea conținutului de clorofilă în frunze, mai întâi se schimbă culoarea frunzei, devine mai groasă, cu depuneri albe-surii, fructele se deformează. Dar sunt și unele plante rezistente la fluor ca: vișinul, sfecla de zahăr, cartoful, astrele, trandafirii [17].

Sursele de fluor, mecanismul absorbției. Fluorul nimerește în organism prin hrană și apa potabilă. Din alimente este 0,2-0,6 mg pe zi. Resorbția fluorului în tractul digestiv depinde de tipul legăturilor chimice - organice sau neorganice, de solubilitate, starea de agregare, cantitatea ingerată, în dependență de calea de pătrundere în organism - cu alimentele sau cu apa, în dependență de cantitatea de apă sau alimente, în dependență de tipul alimentației și de starea fiziologică a organismului [8,9,18].

Acest element fiind asimilat din plante, este asimilat în mod direct din ceai și un șir de specii de pește oceanic, și din alte alimente pregătite în apă bogată în fluor. Unele legături neorganice solubile se asimilează ușor chiar din cavitatea bucală, în stomac 30-40% și intestinul subțire 60-70% [5,8,18].

Din tractul digestiv fluorul nimerește în sânge. Din sânge prin difuzie trece în lichidul interstițial până concentrația între ele devine aproape egală. Cantitatea de fluor ingerată depinde de cantitatea de apă băută, de cantitatea de apă din alimente, și de conținutul de fluor din această apă [5,15,16].

Prin bariera hemato-encefalică fluorul trece greu, deaceia concentrația este de două ori mai mică. Din lichidul interstițial fluorul trece în mediul intracelular. La scăderea concentrației lui în sânge, se începe procesul invers difuziei din țesuturi în sânge. Concentrația cea mai mică a fluorului este în țesuturile moi 0.5-1 mg/kg, mai mult în piele 3-50 mg/kg, în pancreas, în pereții aortei cu vârsta, cu apariția aterosclerozei cu calcificare și maximală în țesuturile tari 200 și mai mult mg/kg. În cazul fluorozei cronice concentrația fluorului în țesuturile moi crește foarte nesemnificativ. Astfel 99.4% din cantitatea totală de fluor în organism se află în țesuturile tari. [5,17,18].

Fluorul în serul sangvin se află în stare liberă - fluor ionizat și sub formă legată - în principal cu proteine și acizi organici. Din punct de vedere metabolic este mai activ fluorul ionizat, fluorul organic este rezervă de ioni care este transportat la organe și țesuturi. Concentrația de fluoruri depinde nu numai de pătrunderea lui cu apa, alimentele, mijloacele de igienă ci și de viteza de absorbție a ionilor din tractul gastro-intestinal [13].

Concentrația fluorului în apă variază mult și depinde de solubilitatea legăturilor chimice. Mai des fluorul se leagă cu Natriul, Kaliul, Aluminiul [17].

Din apă fluorul se reabsoarbe mai bine decât din alimente, aproximativ 90-97%. Prezența în apă sau alimente a unor cantități mari de calciu, magneziu, aluminiu duce la formarea unor legături mai puțin solubile cu fluorul și drept consecință se asimilează mai rău de organism. Fluorul din alimente se reabsoarbe mai rău și mai greu decât din apă aproximativ cu 20%. Chair și fluorul din produse alimentare lichide cum ar fi laptele se absoarbe cu 10-15% mai greu și mai puțin [6,18].

Importanța biologică a fluorului în organismul uman și impactul deficienței și surplusului asupra sănătății. Fluorul este un oligo-element esențial pentru creștere, dezvoltarea bună a oaselor și dinților, reducerea fracturilor osoase [5,15].

Câteva studii conclud că folosirea apei cu conținut sporit de fluor pentru prepararea hrănilor crește

semnificativ cantitatea de fluor ingerată zilnic. Deaceia calitatea apei folosită la pregătirea hrănilor este un factor esențial în dezvoltarea fluorozei, în special este foarte important în cazul hrănilor copiilor sugari cu amestecuri uscate de lapte, când mama nu are posibilitate să alimenteze copiii la sân. Conținutul fluorului în laptele de vaci este 0,07-0,1 mg/l, în laptele matern 0,04-0,05 mg/l, iar la dizolvarea amestecurilor uscate cantitatea fluorului crește semnificativ pe contul conținutului de fluor din apa cu care se dizolvă amestecul [15].

Conținutul de fluor în oase depinde de vârsta, starea de sănătate, de condițiile de viață, doza zilnică de fluor, tipul alimentației. Fluorul mai bine se depozitează în oasele organismului tânăr, în creștere, deoarece în acest caz este mai bună hidratarea țesuturilor și vascularizarea lor, are loc un metabolism mai intens [11].

Concentrația fluorului în oase este direct proporțională cu cantitatea de apă ce o conține. În acelaș schelet sunt mai bogate în fluor oasele mai tari. Chiar în acelaș os sunt sectoare ce conțin mai mult și mai puțin fluor, mai mult se acumulează la suprafață și în locurile de creștere intensivă. Cu vârsta oasele devin mai bogate în fluor, este o relație aproape direct proporțională între vârstă și concentrația fluorului în oase [8,17,18].

Fiind un oxidant puternic, fluorul pătruns în organism în exces provoacă stres oxidant. Intoxicația cronică cu fluor intensifică procesele de oxidare peroxidă a lipidelor, dereglează sistemele antioxidante de protecție ale organismului. Concentrațiile înalte de fluor provoacă dereglări structurale, schimbarea activității enzimelor metabolismului proteinelor, lipidelor și glucidelor [13].

Acțiunea excitantă și rezorptivă a fluorului se explică prin faptul că în organism se formează compuși toxici de fluor. Fluorurile au capacitatea de a sedimenta ionii de calciu din protoplasmă sub formă de fluorură de calciu insolubilă în lichidele tisulare. Acțiunea de decalcifiere a fluorurilor duce la dereglarea excitabilității neuro-musculare, mărirea permeabilității capilarelor, dereglarea proceselor fermentative. Deaceia terapia complexă antioxidantă, care include vitaminele antioxidante A,E,C și gluconatul de calciu cu vitamina D3 corectează dezechilibrul metabolismului și reduce în mediu cu două săptămâni cura de albire a dinților [13].

Conținutul fluorului în dinți are o mare importanță în legătură cu acțiunea lui anticarii și fluoroza dentară în cazul endemiilor fluorozice. Cel mai intens fluorul se asimilează în structura dinților în timpul formării și mineralizării lor. La încetarea creșterii lor devin mai puțin permeabili pentru ionul de fluor, de asemenea și

mobilizarea lui încetează. Fluorul pătrunde în țesuturile dintelui hematogen prin vasele pulpei și prin contactul salivei și apei cu smaltul dentar. La aceiași concentrație a fluorului în apă în regiuni cu climă diferită s-a observat că în regiunile cu climă fierbinte, unde consumul de apă este mai mare și concentrația fluorului în dinți este mai mare de 2-3 ori. Cercetările au arătat că concentrația fluorului în miligrame la kg în dentină este aproximativ de două ori mai mică decât în oasele aceluiași individ. Deaceia după concentrația fluorului în dentina dintelui extras se poate indirect de știut concentrația fluorului în oasele scheletului, ceea ce prezintă un mare interes pentru igienisti și cliniciști [4,5,17,18].

În contradicție cu părerile anterioare, că fluorul influențează creșterea și dezvoltarea numai a țesuturilor dure, s-a demonstrat experimental că el influențează creșterea și dezvoltarea întregului organism. Deci fluorul poate îndeplini funcție specifică metabolică la concentrații extrem de mici, cum este în țesuturile moi. De exemplu în regiunile cu insuficiență de fluor în apa potabilă la copii se întâlnesc defecte ale auzului de două ori mai des decât în regiunile cu concentrație normală, dar în unele raioane din Argentina unde concentrația fluorului este mai mare decât norma probleme de auz practic nu se întâlnesc, iar cazuri de otoscleroză sunt mai rare decât media pe țară [7,16].

Eliminarea fluorului din organism are loc prin urină și fecale, mai puțin prin piele, și prin laptele matern. Cel mai important rol îl au rinichii, care reacționează foarte bine la creșterea concentrației de fluor în organism intensificând eliminarea lui. Eliminarea fluorului cu urina depinde de cantitatea ce a pătruns în organism, de nivelul de saturație a scheletului, de vârstă, de starea generală a organismului și de starea de funcționare a rinichilor. Cu vârsta organismul uman asimilează mai puțin fluor, deaceia eliminarea lui cu urina crește. La copii se elimină 25-40%, la maturi 50-70%. Din această cauză la determinarea fluorozei endemice se determină cantitatea de fluor în urină la maturi, concentrația de 0.9-1.1 mg/l este normală, 1.2-2 mg/l poate indica fluoroză de gradul I și II, concentrația de 2 și mai mult poate presupune fluoroză de gradul III și IV și osteofluoroză ușoară [5 17, 18].

Modificările aspectului smalțului dentar în fluoroză. H. T. Dean în 1936 a fost primul clinician care a sugerat o clasificare a modificărilor aspectului smalțului dinților în 7 categorii: 0-smalț normal; 1-fluoroză incertă; 2-fluoroză foarte ușoară; 3-fluoroză ușoară; 4-fluoroză moderată; 5-fluoroză moderat severă; 6-fluoroză severă. În 1942 același autor simplifică această clasificare unind gradele 5 și 6 într-unul singur, denumit sever și caracterizat prin afectarea, indiferent de grad, a tuturor suprafețelor de smalț [13].

Indicele Dean al Fluorozei Dentare, utilizat și astăzi, are următoarele valori:

0 - smalț normal dezvoltat: suprafața smalțului este netedă, translucidă, și de culoare ușor alb-gălbui; 1- fluoroză incertă: suprafața smalțului prezintă ușoare modificări de transluciditate, mici puncte sau pete albe, izolate; acest stadiu este destinat cazurilor clinice în care diagnosticul de fluoroză nu este cert, dar aspectul clinic al smalțului nu poate fi considerat normal; 2- fluoroză foarte ușoară: smalțul prezintă pete cretoase albe și galbene împrăștiate neregulat pe 10-25% din suprafață; marginile libere ale incisivilor sau vârful cuspizilor premolarilor și molarilor pot prezenta un lizereu albicios de 1-2 mm; 3-fluoroză ușoară: smalțul prezintă pete alb-cretoase extinse pe toate suprafețele, dar care nu depășesc 50% din suprafața totală a dintelui; 4- fluoroză moderată: leziunile sunt prezente pe toate suprafețele dintelui și sunt accentuate în raport cu stadiul precedent; apar pierderi de substanță, eroziuni și colorații maronii; 5- fluoroză severă: toate suprafețele dentare sunt afectate; severitatea leziunilor și pierderile de substanță afectează morfologia dintelui; pe suprafața smalțului sunt prezente pete maronii și cavități izolate sau confluențe [13].

Clasificarea fluorozei propusă de Gabovici în 1949 presupune patru grade de afectare a dinților. Primul grad de afectare se caracterizează prin mici puncte sau pete albe, ocupă o treime din suprafața dintelui, mai des suferă incisivii. Aceste schimbări pot fi observate la o iluminare foarte bună. Gradul doi de afectare - smalțul prezintă pete cretoase albe și galbene neregulate. Sunt afectați mai mulți dinți, dar mai des incisivii. Gradul trei de afectare se caracterizează prin pete pe o suprafață mai mult de jumătate din dinte, se pot observa pete cafenii închise. În acest caz se afectează nu numai smalțul, dar și dentina. Gradul patru de fluoroză dentară se manifestă prin distrugerea smalțului, pigmentație galbenă, cafenie și erozii cu distrugerea conturului dintelui, dinții sunt fragili, se distrug ușor [19].

Cantitatea de 2.0 mg/l de fluor în apă deja duce la fluoroză dentară, conținutul de 8.0 mg/l duce la fluoroză scheletală la 10% din populație. Folosirea a 20-80 mg de fluor pe parcursul a 10-20 de ani duce la osteofluoroză foarte severă, la modificări în structura și funcția glandei tiroide, 100 mg/l de fluor în apă duce la încetinirea creșterii, 125 mg/l de fluor duce la schimbări degenerative în rinichi. Pentru om cantitatea de 2.5-5.0 grame de fluor este mortală [17].

Modificările altor organe și sisteme din cauza surplusului de fluor. În urma cercetărilor s-a demonstrat legătura dintre cantitatea de fluor în apa potabilă și cazurile de sindrom Daun, în regiunile unde fluorul

depășește 1 mg/l cazurile de copii cu sinrom Daun este de două ori mai mare decât în regiunile unde concentrația lui e foarte mică [10,17].

Cercetătorii japonezi au descoperit o corelație între conținutul fluorului în orez și mortalitatea din cauza cancerului de stomac ca rezultat al folosirii orezului de pe câmpurile pe care s-au folosit îngrășăminte minerale cu conținut crescut de fluor [17].

Acțiunea toxică a fluorului asupra ficatului este legată cu efectul de inhibare a unor fermenți ceea ce duce la dereglarea metabolismului. În pancreas au loc dereglări de circulație cu microhemoragii. Acțiunea fluorului asupra glandelor endocrine este de a le suprima funcția, mai ales hipofiza și suprarenalele [4, 17].

Acțiunea asupra sistemului nervos central – apar schimbări morfo-funcționale, sindromul astenic, asteno-vegetativ, diencefalic și acțiune inhibantă asupra unor fermenți ca colinesteraza și monoaminoxidaza, și procese distrofice în scoarța cerebrală, în trunchiul cerebral și în cerebel.

Discromiile sau defectele dinților fac pacienții să fie nesiguri, determinându-i să comunice și să zâmbescă mai puțin. În final, ele duc la tulburări psiho-emoționale și la neintegrarea în mediul social. Dinții sănătoși, zâmbetul frumos sunt asociați de către oameni cu o sănătate bună, succes în viața lor personală și cu cariera. Persoanele cu discromii fluorozice ale dinților suferă de probleme psiho-emoționale, profunzimea acestora datorându-se severității bolii și vârstei [8,17].

Retina poate fi afectată de fluor în cazul intoxicației cronice cu apariția zonelor de distrofie și atrofie [17].

Efecte cardiotoxice ale surplusului de fluor sunt demonstrate în multe studii clinico-experimentale. Aritmiile cardiace la persoanele ce se expun la fluoroză sunt documentate în asociere cu hipertrofia miocardului [13].

Morbiditatea cu carie și fluoroză dentară în Republica Moldova. În țara noastră sunt multe localități în care conținutul fluorului în apa potabilă depășește indicii optimați și frecvența fluorozei cu manifestări dentare la populație este înaltă. Aceasta este o problemă medicală și socială, totodată, particularitățile clinice ale acestei afecțiuni nu sunt pe deplin studiate, iar eficacitatea metodelor tradiționale de prevenție și tratament sunt insuficiente [21].

În Moldova în baza unui studiu detaliat, B.Rusnac în 1965 a alcătuit harta conținutului de fluor în sursele de apă potabilă și a indicat zonele endemice ale fluorozei și de risc pentru caria dentară. După examinarea a 168 de ape ducte din diferite localități a stabilit că în 44.4% de ape ducte apa conține fluor în limitele pînă

la 1.5 mg/l (ce corespunde normativelor nationale), în 33,3% concentrație mai joasă și în 22.2% concentrație mai înaltă de 1,5 mg/l [11,16].

Conținutul fluorului mai înalt decât normativele nationale 1,5 mg/l, în raioanele nord ale țării: Fălești, Glodeni, Rîșcani, Ungheni câte 7,0-10 mg/l; în raioanele de centru: Nisporeni 3-5 mg/l, Strășeni, Călărași câte 3-4 mg/l, și în raioanele de sud: Ciadîr-Lunga, Taraclia, Basarabeasca 2-4 mg/l. Mai afectate sunt localitățile rurale, unde populația folosește apă din fântâni, care este mai bogată în fluor [8,12].

B. Rusnac (1965) a examinat 5832 elevi din diferite localități ale Moldovei, unde conținutul fluorului din apa potabilă varia de la 1.4 mg/l până la 14 mg/l și fluoroză dentară a fost depistată la 52.6% copii [21].

În 1988 de P. Gnatiuc și A. Cușnir au fost examinați 40 de copii din clasa VII din Pârlița, Ungheni. Rezultatele investigațiilor arată că frecvența fluorozei la copii a constituit 82.84%, fiind mai înaltă față de valoarea acestui indice (52.6%) determinată de B.Rusnac în 1965. Aceasta se explică prin faptul că aprecierea fluorozei dentare după clasificarea OMS este mai detaliată, determinându-se forma chestionabilă care în clasificarea lui Gabovici (1949) lipsește. S-a stabilit că apariția fluorozei dentare la copii este favorizată de unii factori de risc: maladiile în primul an de viață, numărul de copii în familie, prezența maladiilor somatice, maladiile de sistem și patologia gravidității [12,13].

În anul 2000 Iu. Spinei examinând copiii din localități cu conținut sporit de fluor în apa potabilă a depistat fluoroză dentară la 82.84% dintre examinați [13].

După fluoroză dentară cea mai frecventă afecțiune din zonele endemice este caria dentară 50,38%, iar în localitățile cu concentrații reduse de fluor este 82,21%. Încă în anul 1938 H.T.Dean a menționat că prevalența cariei dentare este invers proporțională cu concentrația fluorului în apa potabilă. Existența permanentă a unor cantități mai înalte de fluor în organism împiedică procesele carioteice. Apariția cariei dentare nu se limitează doar la conținutul fluorului în apa potabilă. Mai sunt factori generali și locali ca: nerespectarea igienei orale, caracterul alimentației, gradul de dezvoltare și starea sănătății copiilor, starea mediului ambiant (poluarea apei, solului cu compuși organici și neorganici) etc. [11].

În aprilie 2001 au fost examinați 103 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 15 ani (48 băieți și 55 fete) la fete din câteva localități Fălești, Călărași și Cornești. Cercetarea efectuată a arătat că, conținutul de fluor în apa din sistemele centralizate de aprovizionare cu apă din orașele Fălești și Călărași este de 2-5 ori mai mare decât cel normativ, iar în fântânile

din localitate este variabil, contribuind la o epidemie de fluoroză sub formă de „cuib”. Pentru copiii care trăiesc în zonele cu un conținut sporit de fluor în apă este caracteristică întârzierea în dezvoltarea fizică la băieți și dezvoltarea fizică nearmonioasă. Rezultatele obținute au confirmat faptul că, conținutul crescut de fluor în apă influențează negativ formarea masei osoase maxilare și dezvoltarea fizică a sistemului dento-maxilar, ceea ce impune necesitatea profilaxiei primare și secundare a osteoporozei și fluorozelor [14].

În urma unei analize efectuate la catedra igiena generală a probelor de apă preluate de CNSP în perioada 2008-2015 s-a observat că concentrația fluorului depășește valoarea normativă în mai mult din jumătate din probe în raioanele Anenii-Noi, Călărași, Căușeni, Fălești, Glodeni, Rîșcani, Ștefan-Vodă, Taraclia, Ciadâr-Lunga.

Metodele de prevenție a fluorozelor și cariei dentare. Profilaxia cariei dentare poate fi ușor de realizat folosind apa potabilă cu conținut normal de fluor. Cercetătorii au stabilit că doza de fluor trebuie să fie de 1 mg/l pentru a avea efecte preventive asupra cariei. De asemenea pasta de dinți cu un procent ridicat de fluor ionic bio-disponibil stimulează procesul natural de remineralizare [18].

Ținând cont de faptul că tratamentul fluorozelor dentare rămâne a fi o problemă complicată, iar schimbările în țesuturile dentare dure apărute, în perioada de formare și dezvoltare a dinților se păstrează pe parcursul întregii vieți, o importanță deosebită le revine metodelor de prevenție. Prevenția fluorozelor se realizează prin metode individuale și sociale. În scopul excluderii sau micșorării consumului de fluor se recomandă apa potabilă să fie cu conținut optim de fluor. Apa cu conținut sporit de fluor se exclude sau se înlocuiește cu sucuri sau lapte. Se limitează consumul de produse bogate în fluor: peștele de mare, ceaiul tare, laptele artificial, suplimente alimentare. Se indică o dietă bogată în proteine, vitamine, produse lactate.

Foarte important în prevenirea fluorozelor dentare este folosirea pastelor de dinți sau apelor de gură fără fluor, predestinate micuților până la opt ani. Supravegherea copiilor în timpul periajului în scopul evitării înghițirii pastei și apei din gură [6].

Procesul tehnic de defluorurare a apei este anevoios, necesită cheltuieli mari și nu totdeauna se obține rezultatul scontat. Se cunosc metode chimice, electromagnetice, metode bazate pe schimb ionic și pe absorbție, metode bazate pe utilizarea membranelor de separare și a filtrelor din oase. Adăugarea cristalelor de silicon în apă permite de a micșora cantitatea de fluor, deoarece siliconul este un element inert, ce intră în reacție numai cu halogenii [11].

Deși fluoroza este foarte răspândită în Republica

Moldova, nu putem confirma că măsurile de tratament și profilaxie se aplică pe larg în practică. De obicei se rezumă doar la înlăturarea defectelor cosmetice ale dinților. Măsurile terapeutice de ordin general se reduc doar la recomandării. Una din cauzele posibile a acestei stări de lucruri este lipsa unei programe comune a stomatologilor și a medicilor de familie necesară pentru diagnosticarea și tratamentul pacienților din regiunile cu fluoroză endemică [13].

Bibliografie

1. Cansheng Zhu., Guanlu Bai., Yue Li., *Screening high-fluoride and high-arsenic drinking waters and surveying endemic fluorosis and arsenism in Shaanxi province in western China*. 14 aug. 2006 - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904724
2. Ciobanu E., Ostrofeț Gh. *Bioelementele din sursele decentralizate de apă potabilă. În: Sănătatea publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 2015, nr.3 (60), p. 62-64.
3. Deogracias Ortiz., Castro Lorena., *Assessment of the exposure to fluoride from drinking water in Durango, Mexico, using a geographic information system*. 31 No.4 183-187 1998; Research Report 83. http://www.fluoridere-search.org/314/files/FJ1998_v31_n4_p183-187.pdf
4. Ene Indermitte, Astrid Saava and Enn Karro Int. J. Environ., *Reducing Exposure to High Fluoride Drinking Water in Estonia—A Countrywide Study*. Res. Public Health 2014; 11 International Journal of Environmental Research and Public Health ISSN 1660-4601 www.mdpi.com/journal/ijerph
5. Fawell., J. K.Bailey., J. Chilton., E. Dahi., L. Fewtrell., Y. Magara., *Fluoride in Drinking-water* 2006; World Health Organization (WHO). ISBN: 1900222965. www.who.int/water.../fluoride_drinking_water_...
6. Ferdohleb E., *Cum putem evita fluoroza dentară.*, Cronică sănătății publice, nr 3 noimbrie 2016; p.26-27.
7. *Ghid de practică în prevenția oro-dentară.*, București 2013 (despre carie) www.cmdis.ro/.../Ghid%20de%20practica%20prevenitie%20si%20ergon.
8. Gnatiuc Pavel., Corneliu Năstase., Alexei Terehov., *Fluoroza dentară în vizorul medicinei moderne*. Chișinău: Medicina, 2012; 52 p. library.usmf.md/old/ebooks.php?key=b182
9. Guidelines for drinking-water quality Geneva 1996; 143 p.
10. Khaled AbuZeid., Eng Lama El Hatow., Impact of fluoride content in drinking water. <http://water.cedare.int/files15%5CFfile2859.pdf>
11. Spinei Iurie., Teza de doctor în medicină: *Aspecte contemporane în asistența stomatologică copiilor cu fluoroză*. Chișinău 2001.
12. Spinei Iurie., *Aspecte contemporane în asistența stomatologică copiilor cu fluoroză*. autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău 2001; 23 p.
13. Stepco Elena., Teza de doctor în medicină: *Utilizarea metodelor terapeutice complexe de corecție a metabolismului la pacienții cu fluoroză*, 25. 03. 2009.

14. Povoroznjuk V., A. Voloc., I. Bahnarel., E. Jovinsky., Iu. Ilinsky. *Starea sistemului dento-maxilar și dezvoltarea fizică a copiilor din Fălești, Călărași și Cornești în funcție de conținutul de fluor în apa potabilă.*
15. Viswanathan G, Gopalakrishnan S., Siva Ilango S., *Assessment of water contribution on total fluoride intake of various age groups of people in fluoride endemic and non-endemic areas of Dindigul District, Tamil Nadu, South India.* A journal of international water association Water research volume 44 December 2010; p. 6187-6200. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0043135410005191>.
16. WHO/SDE/WSH/03.04/96. English only. *Fluoride in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality ...* www.who.int/water_sanitation.../fluoride.pdf.
17. Авцын А.П., Жаворонков А.А., *Патология флюороза.* 1981; 335 с.
18. Габович Р.Д., Минх А.А., *Гигиенические проблемы фторирования питьевой воды.* 1979; 198 с.
19. Габович Р.Д., Касияненко А.С., *Методические рекомендации по медико-географическому изучению фтористых биогеохимических провинций и очагов эндемического флюороза, их профилактике и оздоровлению.* Киев – 1979; 29 с.
20. Крейдман Жанна., *Фтор в черноземах, лесных и пойменных почвах юго-запада СССР (на примере Молдавии).* Автореферат диссертации, Одесса – 1983; 18 с.
21. Руснак Б.С., *Фтор в источниках питьевого водоснабжения Молдавской ССР в связи с заболеваемостью кариесом и флюорозом зубов.* Автореферат диссертации. Кишинев 1965; 20с.

HEMODYNAMICA INTRARENALĂ ȘI ATEROSCLEROZA SISTEMICĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (Revista literaturii)

Irina Cabac-Pogorevici – asist. univ., doctorand
Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. +373 69154544, irinutzai@yahoo.com

Rezumat

În ultimele decenii o atenție deosebită este acordată identificării precoce a markerilor afectării asimptomatice de organ țintă, inclusiv și disfuncției subclinice renale deoarece aceștia permit evaluarea precoce și justă a riscului cardiovascular total. Examenul Doppler realizat la nivelul arterelor renale principale cât și la nivelul arterelor renale parenchimotoase are o răspândire și o utilitate clinică tot mai largă fiind o metodă eficientă și noninvazivă de evaluare a fluxului vascular renal. Conexiunea între parametrii hemodinamicii intrarenale (HIR) și afectarea vasculară sistemică este un subiect important de cercetare în special la pacienții hipertensivi și la cei cu boală cronică renală. Mai multe studii au analizat corelația parametrilor HIR cu indicatorii de ateroscleroză carotidiană, demonstrând o legătură strânsă între indicele de rezistență renal (IRR) și grosimea complexului intimă-medie, expresia modificărilor vasculare carotidiene și reflexia aterosclerozei sistemice, evidențiind rolul IRR ca marker al afectării vasculare sistemice. În urma numeroaselor studii s-a observat corelația IRR (în special valorile înalte ale acestuia) cu afectarea asimptomatică de organ țintă la pacienții hipertensivi, indicând relația rezistenței vasculare renale cu afectarea morfologică și hemodinamică a sistemului cardiovascular. Evaluarea IRR ar putea facilita predicția afectării cardiovasculare precoce și oferi o estimare justă a riscului cardiovascular global.

Cuvinte-cheie: hemodinamica intrarenală, indicele de rezistență renal, ateroscleroza carotidiană, hipertensiune arterială

Summary. Intrarenal hemodynamics and carotid atherosclerosis in arterial hypertension (Literature review)

In the last decades a particular attention was paid to the identification of early markers of asymptomatic target organ damage, including subclinical renal dysfunction because they allow early evaluation of global cardiovascular risk. Doppler examination of the main renal arteries and parenchymal renal arteries is widespread, has an increasingly broad clinical utility and allows an effective and noninvasive assessment of the renal vascular flow. The connection between intrarenal hemodynamic parameters (IRH) and systemic vascular damage is an important subject of research especially in hypertensive patients and those with chronic kidney disease. Several studies have examined the correlation between IRH parameters and indicators of carotid atherosclerosis, demonstrating a close link between renal resistive index (RRI) and the intima-media thickness (IMT), the expression of carotid vascular changes and the reflection of systemic atherosclerosis, highlighting the role RRI as a marker of vascular systemic changes. Following numerous studies there was observed the correlation of the RRI (especially high values) with asymptomatic target organ damage in hypertensive subjects, indicating the relationship of the renal vascular resistance with the morphologic and hemodynamic impairment

of the cardiovascular system. The evaluation of the RRI could facilitate the prediction of early cardiovascular damage and provide a fair assessment of the global cardiovascular risk.

Key words: intrarenal hemodynamics, renal resistive index, carotid atherosclerosis, arterial hypertension

Резюме. Интраренальная гемодинамика и атеросклероз сонных артерий у больных с артериальной гипертонией (Обзор литературы)

В последние десятилетия особое внимание уделяется выявлению ранних маркеров бессимптомного поражения органов-мишеней, включая субклиническую дисфункцию почек, поскольку они позволяют раннюю оценку общего сердечно-сосудистого риска. Доплеровское исследование главных почечных артерий и паренхиматозных почечных артерий широко распространено, имеет все более широкое клиническое значение и является эффективным и неинвазивным инструментом для оценки кровеносного потока в почечных сосудах. Связь между интраренальными гемодинамическими (ИРГ) параметрами и параметрами системного сосудистого повреждения является важным предметом исследований, особенно у больных с артериальной гипертонией и у лиц с хроническими заболеваниями почек. Несколько исследований изучали взаимосвязь параметров ИРГ и показателей атеросклероза сонных артерий, демонстрируя тесную связь между интраренальным индексом сопротивления (ИИС) и толщиной интимы-меди сонных сосудов которая является экспрессией и отражением системного атеросклероза, подчеркивая роль ИИС в качестве маркера системного сосудистого поражения. После многочисленных исследований была выявлена корреляция ИИС (особенно высокие значения этого параметра) с бессимптомными нарушениями в органах-мишенях, что указывает на связь почечного сосудистого сопротивления с морфологическими и гемодинамическими нарушениями сердечно-сосудистой системы. Оценка ИИС могла бы облегчить прогнозирование ранних сердечно-сосудистых повреждений и обеспечить объективную оценку сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: интраренальная гемодинамика, интраренальный индекс сопротивления, атеросклероз сонных артерий, артериальная гипертония

Introducere. În ultimele decenii o atenție deosebită este acordată identificării precoce a markerilor afectării asimptomatice de organ țintă, inclusiv disfuncției subclinice renale deoarece aceștia permit evaluarea precoce și justă a riscului cardiovascular total [1].

Examenul Doppler realizat la nivelul arterelor renale are o utilitate clinică tot mai vastă fiind o metodă eficientă și noninvazivă de evaluare a fluxului vascular renal. Indicele de rezistență renal (IRR) apreciat la nivelul arterelor parenchimatose intrarenale, obține o răspândire tot mai largă. IRR este definit ca raportul diferenței dintre Viteza maximală sistolică și Viteza telediastolică, la Viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare). Valorile normale ale IRR variază în diapazonul 0,47-0,70, cu o diferență între cei doi rinichi mai mică de 8% [3]. Ultrasonografia Doppler renală permite o evaluare non-invazivă a hemodinamicii intrarenale (HIR) pe lângă informația oferită despre anatomia și morfologia renală [2]. Cu toate acestea, nici estimarea exactă a fluxului sanguin regional renal nici nivelul presiunilor sanguine regionale nu pot fi realizate prin tehnica Doppler renal. A fost demonstrată influența mai multor factori, precum parametrii hemodinamici sistemici, rezistența și complianța vasculară periferică, frecvența contracțiilor cardiace și presiunea renală interstițială asupra HIR [4].

După rezultatele prezentate de Cauwenberghs [5], IRR este rezultatul unor interacțiuni complexe între proprietățile pereților vasculari renali, proprietă-

țile vasculare sistemice și factorii hemodinamici. Mai muți parametri antropometrici, precum înălțimea, masa corporală s-au dovedit a fi determinanți independenți a IRR.

IRR a fost clasic utilizat pentru evaluarea diagnosticului și prognosticului în cadrul bolilor cronice renale (BCR). Cu toate acestea IRR nu reflectă doar rezistența parenchimală renală, fiind influențat de mulți factori extrarenali, este un potențial indicator al modificărilor morfofuncționale vasculare la diferite subgrupuri populaționale [5]. De asemenea, unele studii [2,6] au demonstrat că IRR este asociat cu severitatea și durata hipertensiunii arteriale (HTA). Astfel, s-a observat asocierea valorilor IRR cu valorile tensiunii arteriale, durata patologiei și afectarea asimptomatică de organ țintă la pacienții hipertensivi cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală în stadiile incipiente [5].

Conexiunea între HIR și afectarea vasculară sistemică este un subiect important de cercetare în special la pacienții hipertensivi și la cei cu BCR. A fost analizată corelația parametrilor HIR cu indicatorii de ateroscleroză carotidiană, demonstrând o legătură strânsă între IRR și grosimea complexului intimă-medie (IMT) [7,8,9], care este expresia modificărilor vasculare carotidiene și reflexia aterosclerozei sistemice, evidențiind rolul IRR ca marker al afectării vasculare sistemice [1]. Unele cercetări recent publicate au relevat o asociere importantă între presiunea pulsului ca marker a rigidității vasculare, grosimea IMT ca marker a aterosclerozei

carotidiene, parametrii HIR și reducerea progresivă a funcției renale [10,11].

Un alt studiu realizat pe un lot de 223 pacienți cu HTA netratată și 95 de pacienți normotensivi, a notat valori semnificativ mai înalte ale IMT carotidian la pacienții hipertensivi în comparație cu cei normotensivi și o corelație importantă între IRR și IMT [12]. Aceste date sunt în concordanță cu cele prezentate de alți autori cu referire la relația strânsă între HIR și grosimea complexului intimă-medie carotidian la pacienții hipertensivi [7,9]. Derchi și coaut. [13] au demonstrat un IMT majorat la pacienții cu disfuncție renală ușoară în comparație cu cei cu funcție renală normală și o corelație importantă între IRR și IMT carotidian. Într-un mod similar Tedesco și coaut. [14] au scos în evidență valori crescute ale IMT la pacienții hipertensivi cu $IRR > 0,70$, precum și o asociere pozitivă între acești parametri. În același studiu s-a observat o asociere independentă între IRR și IMT la subiecții sănătoși.

Un alt studiu realizat de Geraci și coaut. [15] pe un lot de 463 pacienți hipertensivi cu vârsta între 30 și 70 ani dintre care 280 de subiecți cu funcție renală păstrată și 183 de subiecți cu BCR, a cercetat corelația între ateroscleroza carotidiană, presiunea pulsului și IRR la pacienții hipertensivi cu și fără afectare renală. Acest studiu a relevat faptul că valorile IRR precum și grosimea IMT carotidian, viteza undei pulsului și presiunea pulsului au fost mai înalte la pacienții cu HTA și funcție renală alterată. Mai mult decât atât, o corelație semnificativă între IRR, ateroscleroza carotidiană, rigiditatea vasculară și presiunea pulsului a fost înregistrată în întregul lot de cercetare.

Un șir de studii populaționale au demonstrat faptul că IRR, IMT carotidian, viteza undei pulsului și presiunea pulsului cresc progresiv odată cu declinul funcției renale. Astfel, în studiile realizate de Hanamura și coaut. [10] și Safar și coaut. [11] a fost demonstrată asocierea IRR cu grosimea IMT și respectiv cu severitatea aterosclerozei carotidiene la pacienții hipertensivi, iar Hashimoto și Ito [16] au observat într-un mod similar o corelație independentă univariată între HIR, ateroscleroza carotidiană, viteza undei pulsului și presiunea pulsului la pacienții cu divers grad de insuficiență renală, această corelație crescând progresiv odată cu avansarea acesteia.

Concluzii

În urma numeroaselor studii s-a observat corelația IRR (în special valorile înalte ale acestuia) cu afectarea asimptomatică de organ țintă la pacienții hipertensivi, indicând relația rezistenței vasculare renale cu afectarea morfologică și hemodinamică a sistemului cardiovascular. Evaluarea IRR ar putea facilita predicția afectării cardiovasculare precoce și

oferi o estimare justă a riscului cardiovascular global. Evaluarea riscului cardiovascular global este unul din elementele cheie în managementul pacienților hipertensivi. Modificările HIR și complexului IMT carotidian deja au loc la pacienții cu HTA normal înaltă și evenimentele cardiovasculare sunt mult mai frecvente în comparație cu cei normotensivi.

Deoarece un plan de diagnostic foarte extensiv s-ar putea dovedi prea costisitor, utilizarea integrată a parametrilor accesibili tehnic și cu un cost redus ar putea fi serviabilă pentru identificarea pacienților cu risc înalt. Abilitatea stratificării pacienților conform riscului cardiovascular este importantă pentru deciziile terapeutice ulterioare și ar facilita identificarea pacienților ce necesită o terapie de prevenție mai agresivă. Cu toate acestea sunt necesare studii longitudinale pentru evaluarea rolului predictiv al IRR în HTA iar posibilitatea prevenirii acesteia prin normalizarea valorilor tensionale sau prin agenți medicamentoși specifici este încă neclară.

Bibliografie

1. Yuhei K., Iwashima Y., *Comment on the Paper by Cauwenberghs and Kuznetsova Entitled Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index*. Pulse (Basel). 2016 Apr; 3 (3-4): 179–181.
2. Yohei Doi, și coaut., *Renal Resistive Index and Cardiovascular and Renal Outcomes in Essential Hypertension*. Hypertension. 2012;60:770-77.
3. Darmon M, Schnell D, Zeni F *Doppler-based renal resistive index: a comprehensive review*. Vincent JL (ed) Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Heidelberg, 2010, 331–38.
4. Basturk T, Akcay M, Albayrak R. *Correlation between the resistive index values of renal and orbital arteries*. Kidney Blood Press Res. 2012;35:332–39.
5. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. *Determinants and prognostic significance of renal resistive index*. Pulse. 2015;3:172–78.
6. Kawai T, Kamide K, Onishi M. *Relationship between renal hemodynamic status and aging in patients without diabetes evaluated by renal Doppler ultrasonography*. Clin Exp Nephrol. 2012;16: 786–791.
7. Pontremoli R, și coaut., *Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage*. Nephrol Dial Transplant. 2014 Feb; 14(2):360-5.
8. Ghadirpour A și coaut., *Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy*. Med Ultrason 2014;16: 95–9.
9. Geraci G. și coaut., *Renal haemodynamics and severity of carotid atherosclerosis in hypertensive patients with and without impaired renal function*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25:160–66.
10. Hanamura K. și coaut., *The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and res-*

ponsive-ness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol* 2012; 2012:139565.

11. Safar ME, Plante GE, Mimran A., *Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney*. *Am J Hypertens* 2015; 28:561–69.

12. Florczak E. și coat., *Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension*. *Blood Pressure*, 2009; 18: 55–61.

13. Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, Viazzi F, Martinioli., *Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension*. *Am J Hypertens*. 2015;18:966–71.

14. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. *Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients*. *J Hum Hypertens* 2007; 21:291–96.

15. Geraci G., Mulè G., *Relationship Between Carotid Atherosclerosis and Pulse Pressure with Renal Hemodynamics in Hypertensive Patients*, *American Journal of Hypertension* 29(4) April 2016, 519-26.

16. Hashimoto J, Ito S., *Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension*. *Hypertension* 2011; 58:839–46.

ROLUL STRESULUI OXIDATIV ÎN RINOSINUZITA CRONICĂ POLIPOASĂ: PERSPECTIVE NOI ALE PARADIGMEI VECHI (Revista literaturii)

Ala Istratenco^{1,2} – asist. univ., doctorand

¹**Catedra de otorinolaringologie,**

²**Catedra de medicină de laborator,**

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205426, ala.istratenco@usmf.md

Rezumat

Rinosinuzita cronică polipoasă (RSCP) este considerată o patologie multifactorială cu impact negativ asupra calității vieții și efecte socio-economice enorme. În pofida multiplelor cercetări, până în prezent nu au fost elucidate pe deplin cauzele RSCP, cea ce limitează tratamentul etiopatogenetic și procesul patologic se exprimă printr-o tendință mare de recidivare. Scopul review-ului literaturii a fost de a sumariza rolul stresului oxidativ (SO) în patogenia RSCP prin prisma perspectivelor noi în vederea nuanțării tratamentului. *Material și metode*. A fost elaborat un review al literaturii în cea ce vizează rolul SO în patogenia RSCP. Informația relevantă a fost extrasă din baze de date de profil medical. *Rezultate*. RSCP este considerată de a fi un răspuns al țesuturilor rinosinuzale la starea inflamatorie, asociată cu SO și producerea de specii reactive de oxigen (SRO), inerente în metabolismul uman, provocând injurie țesuturilor. Formarea polipilor nazali poate fi prevenită prin inhibarea SRO (provenite ca urmare a influenței polimorfismului genetic al enzimelor în sistemul antioxidant, acțiunii biofilmului rinosinuzal, acțiunii antibioticelor bactericide, poluării mediului) cu unele remedii medicamentoase antioxidante. *Concluzii*. Review-ul literaturii demonstrează că există o corelație puternică între SO și patogenia RSCP prin prisma noilor perspective. Antioxidantele pot avea un rol preventiv, dar mai sunt necesare studii pentru a evalua eficacitatea terapiei antioxidante.

Cuvinte-cheie: rinosinuzita cronică polipoasă, stres oxidativ, specii reactive de oxigen, antioxidanți

Summary. Role of oxidative stress in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a new perspective of an old paradigm (Literature review)

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRwNP) is considered a multifactorial pathology with negative impact on quality of life and the huge socio-economic effects. Despite of multiple studies, their causes have not been fully elucidated until now that limits the ethiopathogenetic treatment and pathological process is expressed by a great tendency of recurrence. The aim of this review was to summarize the role of oxidative stress (OS) in the pathogenesis of CRwNP through the prism of a new perspectives for nuancing the treatment. *Material and methods*. It was elaborated a literature review about the role of OS in the pathogenesis of CRwNP. The relevant information was extracted from the database of medical profile. *Results*. CRwNP is considered to be a response of sinonasal tissue in the inflammatory state, associated with OS and production of reactive oxygen species (ROS), that are inherent in human metabolism, causing the injury to tissues. Nasal polyps formation can be prevented by inhibition of ROS (arising due to the influence of genetic polymorphism of enzymes in the antioxidant system, due to the action of sinonasal biofilm, due to the action of bactericidal antibiotics, due to the air pollution) with some antioxidant remedies. *Conclusions*. This review demonstrates that there is a strong relationship between OS and the pathogenesis of CRwNP through the prism of new perspectives. The antioxidants can have a preventive role, but more studies are necessary to evaluate the efficacy of the antioxidant therapy.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants

Резюме. Роль окислительного стресса при хроническом полипозном риносинусите: новый взгляд на старую парадигму (Обзор литературы)

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) считается многофакторной патологией негативно влияющей на качество жизни пациентов и со значительными социально-экономическими последствиями. Вопреки многочисленным исследованиям до сих пор полностью не выявлены причины ХПРС, что мешает патогенетическому лечению и, тем самым, патологический процесс выражается большой склонностью к рецидивам. Целью данного литературного обзора является обобщение роли окислительного стресса (ОС) в патогенезе ХПРС с точки зрения новых перспектив для улучшения лечения. Материалы и методы. Был составлен обзор литературы о роли ОС в патогенезе ХПРС. Соответствующая информация была извлечена из научной базы данных медицинского профиля. Результаты. ХПРС считается ответом синоназальной ткани на воспалительное состояние, связанное с ОС и образованием активных форм кислорода (АФК), неотъемлемых для человеческого метаболизма, вызывающая повреждение тканей. Формирование полипов носа может быть предотвращено путем ингибирования АФК (возникающих из-за влияния генетического полиморфизма ферментов в антиоксидантной системе, действия синоназальной биопленки, действия антибиотиков с бактерицидным эффектом, загрязнения окружающей среды) антиоксидантными лекарственными средствами. Выводы. Литературный обзор отражает существенную связь между ОС и патогенезом ХПРС с точки зрения новых перспектив, а также использование антиоксидантов может иметь превентивную роль. Для подтверждения этих данных необходимы новые исследования для оценки эффективности антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, окислительный стресс, активные формы кислорода, антиоксиданты

Introducere. Rinosinuzita cronică polipoasă (RSCP) sau altfel numită Polipoza nazală (PN) este atribuită grupului de rinosinuzită cronică (RSC), ce întrunește mai multe fenotipuri și patologii inflamatorii ale nasului și sinusurilor paranazale. Deci RSCP este considerată o patologie inflamatorie a mucoasei rinosinuzale, soldată cu formarea polipilor nazali - niște formațiuni pediculate benigne, rebele deseori la tratament, manifestându-se printr-o rată mare de creștere recidivantă.

RSCP reprezintă o problemă majoră de sănătate, frecvent întâlnită în practica otorinolaringologică. Conform datelor literaturii de specialitate, prevalența RSCP în populația generală variază de la 1-4% [1,22]. În studiile efectuate pe cadavre prevalența RSCP atinge 40-42% [1]. În structura morbidității patologiei organelor ORL, frecvența RSCP recidivante constituie conform unor date 20-40% [2]. Conform altor date aproximativ 20% din pacienți se prezintă cu patologie necontrolată în pofida tratamentului medicamentos corespunzător și reviziei chirurgicale moderne [2].

RSCP este considerată ca și cea mai severă manifestare a rinosinuzitei, reprezentând un stadiu final al inflamației cronice a peretelui lateral al cavității nazale, care se manifestă clinic prin obstrucție nazală, rinoree anterioară/posterioară, hiposmie/anosmie, cefalee, infecții respiratorii recurente, dereglări de somn [1,3,4,5]. RSCP induce prin sine un impact negativ semnificativ asupra calității vieții [8], manifestându-se prin efecte socio-economice enorme. Pacienții cu RSCP manifestă diverse dereglări de somn într-o proporție semnificativ de mare (60-75%) comparativ cu populația generală (8-18%). Dereglările de somn

duc la un declin considerabil al calității vieții, fiind responsabile de afectarea funcției cognitive și apariția depresiei [7]. Conform rezultatelor studiului GA²LEN, probleme de somn au fost raportate la 50-90% pacienți, dintre care majoritatea sufereau de RSC, acestea intensificându-se odată cu severitatea bolii și manifestându-se prin creșterea riscului de a sfârși, dificultatea de a induce somnul, dificultatea de a menține, treziri nocturne, treziri precoce matinale și somnolența excesivă pe parcursul zilei [8].

Costurile anuale pentru tratamentul medicamentos al RSC ating aproximativ 8,3 miliarde dolari, conform datelor mai multor studii [9,10]. RSC este responsabilă pentru 18,3 milioane de vizite la medic [11]. Anual sunt efectuate aproximativ 250 000 intervenții chirurgicale, care au un cost mediu de 7700 dolari per pacient. Costul indirect, legat de pierderea zilelor de lucru, este cu mult mai mare decât cel direct, fiind estimat cu 73 milioane de zile de activitate restricționată. RSCP afectează calitatea vieții pacienților mai mult decât alte patologii cronice cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, bronhopneumopatia cronică obstructivă [9,10].

Cauzele care determină persistența inflamației cronice la nivelul mucoasei rinosinuzale cu formarea polipilor, ce se poate exacerba în prezența unei agresii bacteriene, dar care nu cedează în totalitate odată cu distrugerea germenilor microbieni nu sunt pe deplin elucidate în pofida numeroaselor cercetări efectuate în acest domeniu [1,3,5,12,13,32]. Tratamentul existent al RSCP rămâne a fi unul nesatisfăcător, procesul patologic exprimându-se printr-o tendință mare de recidivare (20-40%) [2].

Este cunoscut că RSCP este o patologie multifac-

torială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri [3,5,12,14,15].

În studiile recente se stipulează tot mai frecvent despre implicarea stresului oxidativ în etiopatogenia RSCP [3,5,12,14,15]. Stresul oxidativ este termenul folosit pentru afecțiunile produse de speciile reactive de oxigen, care poartă un caracter distructiv și patogenetic. În esență se produce o dereglare a balanței prooxidante/antioxidante în favoarea prooxidanților și în defavoarea antioxidantilor (Sies, 1993). Dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți în favoarea oxidanților duce la injuria celulelor, moartea lor, lezarea țesutului subiacent și instalarea procesului cronic inflamator [32].

Tratamentul RSCP reprezintă o problemă medicală de mare actualitate. RSCP trebuie abordată primar ca o patologie cu posibilitatea de a fi tratată medicamentos, tratamentul chirurgical ameliorând doar starea și facilitând medicația nazală. Unică metodă de tratament medicamentos cu eficacitate demonstrată este reprezentată de tratamentul cu glucocorticoizi (GCS), dar această metodă induce o serie de reacții adverse și nu întotdeauna previne recidivarea patologiei.

Pacienții cu RSCP recidivantă prezintă un răspuns limitat la tratamentul existent, astfel pacienții rămân gravi și necontrolați terapeutic, supunându-se de nenumărate ori intervențiilor chirurgicale, care le reduc și mai mult calitatea vieții. Prezența polipilor nazali și a comorbidităților ca astmul bronșic, patologia respiratorie exacerbată de aspirină sunt asociate frecvent cu ”dificultatea de a trata” o astfel de RSCP severă [19].

De acea înțelegerea mecanismelor etiopatogenetice ale RSCP preced problema depistării metodelor alternative de tratament, care rămâne a fi una actuală. Stabilirea cauzelor implicației stresului oxidativ și întreținerii inflamației cronice la nivel rinossinuzal cu formarea polipilor va permite realizarea unui tratament mult mai eficient, ținând pentru pacienții cu RSCP refractară la tratamentul clasic existent, pentru pacienții cu RSCP recidivantă și asociată cu alte comorbidități, ce determină ”dificultatea de a trata”.

Scopul. Departe de a fi exhaustivă, lucrarea de față se dorește a fi o trecere în revistă a celor mai importante date, sumarizând rolul stresului oxidativ în patogenia RSCP prin prisma perspectivelor noi în vederea nuanțării tratamentului etiopatogenetic.

Material și metode. A fost elaborat review-ul literaturii, ce vizează rolul stresului oxidativ în patogenia RSCP, folosind căutarea computerizată în baza de date National Library of Medicine and the International Institutes of health MEDLINE, folosind interfața PubMed. Au fost selectate articole relevante, ce

abordează problema stresului oxidativ în asociere cu RSCP, folosind cuvintele cheie ca *rinossinuzita cronică polipoasă, stres oxidativ (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, oxidative stress)*, identificate din studii primare, găsite cu ocazia unei căutări aleatorii prin literatură.

Rezultate și discuții. Conform *Ghidului de Referință European în Rinossinuzită și Polipoza nazală*, Rinossinuzita (inclusiv polipoza nazală) este definită ca un proces inflamator al nasului și sinusurilor paranazale, caracterizat prin prezența a două sau mai multor simptome, dintre care unul ar trebui să fie obstrucția/congestia nazală sau rinoreea anterioară sau posterioară; ± durere facială/presiune facială ± hiposmie sau anosmie și *sunt* semne endoscopice de: polipoză și/sau rinoree mucopurulentă din meatul mijlociu și/sau edemul/obstrucția mucoasă primară a meatului mijlociu și/sau modificări CT: modificări ale mucoasei complexului osteomeatal și/sau a sinusurilor [20]. Această definiție clinică descrie perfect RSCP, ca fiind un subgrup al RSC, în care modificările histopatologice inițiale de inflamație cronică le preced pe cele polipoase.

Cauzele, care determină persistența inflamației cronice, cu modificări histologice ireversibile, manifestate prin formarea polipilor nazali nu sunt pe deplin elucidate în pofida numeroaselor cercetări efectuate în acest domeniu [1,3,5,12,13,32]. Este cunoscut că RSCP este o patologie multifactorială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri [3,5,12,14,15]. Din punct de vedere al predominării celulelor, RSCP este caracterizată prin creșterea populațiilor de limfocite T helper-2 (Th2), eozinofile, fibroblaști, celule Goblet și mastocite, care reflectă interconexiunea dintre factorii mediului (bacterii, virusuri, fungi) și răspunsul local nazal [4,32]. Existența teorii, care consideră că polipii sunt consecință a condițiilor, ce cauzează inflamația cronică rinossinuzală, caracterizată prin edemul stromei și prezența diverselor infiltrate celulare. Cercetările efectuate de-a lungul timpului au stipulat în mod ipotetic rolul mai multor factori, implicați în patogenia RSCP precum impactul alergiei [1], mediatorilor eozinofilici [1,32], infecției fungice [2,42], factorului genetic [1,24,32], intoleranței aspirinice [21,22], dezechilibrului vasomotor, rupturii epiteliale, superantigenelor [21,22]. În ultimul timp se discută tot mai frecvent despre doi factori, care contribuie la inflamația peretelui lateral al nasului: polimorfismul genetic al genelor inflamatorii, în special a celei ce codifică citokina TNF- α și producerea de exotoxine de *Staphylococcus aureus* precum și abilitatea acestora de a regla receptorii limfocitelor T (TCR) [22].

Citokinele din polipii nazali favorizează răspun-

sul inflamator. Eozinofilele eliberează proteina bazică majoră, care este capabilă de a crește influxul de Na^+ în epiteliul apical al polipilor nazali, rezultând prin creșterea apei și dezvoltarea edemului - caracteristica histopatologică majoră a polipilor nazali [22].

În studiile recente se stipulează tot mai des despre implicarea stresului oxidativ în etiopatogenia RSCP [3,4,5,12,13,14,15,21]. SO și radicalii liberi sunt implicați în patogenia a peste o sută de afecțiuni ale speciei umane, prin agresiune asupra tuturor tipurilor de biomolecule, provocând diverse stări patologice cum ar fi: inflamația, tumori, ateroscleroză, patologii neurologice degenerative etc.

SO și radicalii liberi, ce alterează țesuturile, sunt inerenti în metabolismul uman deaceia și țesuturile organelor ORL sunt supuse inevitabil expoziției lor, producând injurie locală. Conform datelor literaturii, mai multe entități nozologice otorinolaringologice se asociază cu SO: rinita, rinita alergică, RSC, RSCP, otita medie acută cu efuzie, otita medie cronică (OMC), OMC colesteatomatoasă, timpanoscleroza, surditatea neuro-senzorială, boala Meniere, tonzilita, patologii ale laringelui, tusea cronică, tumori [23,32].

Stresul oxidativ este termenul folosit pentru afecțiunile produse de speciile reactive de oxigen, care au un caracter distructiv și patogenetic, neutralizate prin mecanisme antioxidante. Radicalii liberi (RL) sau oxidanții sunt substanțe care derivă din compuși oxidați incomplet, ce au trecut prin arderi parțiale, având în structura lor grupări de oxigen capabile să inițieze la suprafața membranelor celulare sau intracelular reacții agresive de oxidare. Sunt produși în organismele aerobe în condiții fiziologice și induc modificări patologice doar când nu mai pot fi contracarați de antioxidanții endogeni [32]. Speciile reactive ale oxigenului includ RL ai oxigenului: superoxidul, hidroxilul, peroxilul, alcoxilul, hidroxiperoxilul; dar și non-radicali derivați din oxigen: peroxidul de hidrogen, acidul hipocloros, ozonul, oxigenul singlet, peroxinitritul.

Sursele majore de proveniență a RL în organism pot fi convențional divizate în surse *endogene* (radicalii liberi se formează pe parcursul fenomenelor metabolice sau fiziologice din cadrul lanțului respirator mitocondrial, din activitatea enzimelor reticulului endoplasmatic (metabolismul xenobioticelor), din fagocite, lizozomi, peroxizomi, din activitatea oxihemoglobinei, biosintezei eicosanoizilor în membranele celulare, din activitatea oxidoreductazelor etc.) și surse *exogene* (radicalii liberi pătrund în organism din mediul extern – radiații, substanțe poluante din mediu, căldura exagerată, fumul de țigară (NO_2), hiperoxie/hipoxie, creșterea presiunii O_2 , efortul fizic intens, pesticide, infecții microbiene și virale, infla-

mația, ischemia-reperfuția, medicamente, droguri etc.). Dacă impactul cu RL exogeni poate fi limitat prin depunerea anumitor străduințe, atunci nu se poate spune același lucru și despre RL endogeni.

Momentele forte ale RL sunt ca ei intervin în imunitatea anti-bacteriană (prin distrugerea organismelor fagocitate), participă activ în procese de semnalizare biologică, stimulează niște gene stres-inductibile, ce participă la repararea celulară (în cazurile de creșteri adecvate ale lor), în rest reprezentând niște metaboliți intermediari ai unor procese celulare fundamentale. Momentele negative ale RL sunt că ei induc injuria celulară prin alterarea lipidelor, proteinelor, glucidelor și ADN-ului [32].

Antioxidanții (AO), din punct de vedere structural, sunt substanțe capabile la concentrații relativ mici să concureze cu un alt substrat oxidabil și astfel să inhibe oxidarea altor substraturi. Există mai multe tipuri de substanțe cu acțiune antioxidantă în dependență de localizarea celulară și natura lor, printre care se enumără *AO intracelulari* (glutathionul redus, tioredoxin-reductaza), *AO extracelulari* (acidul uric, albumina, proteine, bilirubina, vitamina C, β -carotenu, vitamina E, acidul folic), *AO enzimatici* (superoxid-dismutaza, glutathion-peroxidaza, glutathion-reductaza, catalaza), *AO anorganici* (seleniul, zincul, magneziul) și *medicamente cu efect AO* (alopurinolul, anestezicele locale, blocații canalelor de calciu, etc.) [32].

La nivelul țesuturilor nazale și paranazale cele mai frecvente surse de RL sunt neutrofilele, care eliberează SRO ca parte a răspunsului inflamator înăscut, acestea fiind capabile de distrugerea bacteriilor, fungilor, paraziților. Formarea SRO este favorizată de citokinele proinflamatorii Interleukina-1 (IL-1) și Tumor necrosis factor- α (TNF- α).

RL pot fi formați ca urmare a reperfuției după ischemie și necroză celulară, ca urmare a hemoragiei în țesuturi în urma căreia se generează RL hidroxil din peroxidul de hidrogen. RL pot proveni din metabolismul purinelor (din ADN-ul celulelor lezate), catecolaminelor, prostaglandinelor, din biosinteza acidului uric și ca urmare a influenței factorilor din exterior - razele X, poluanți atmosferici nocivi, raze UV (mucoasa este lipsită de melanină și respectiv de apărare împotriva razelor UV), diverse medicamente, fumul de tutun, stresul psihologic, durere etc. La pacienții cu diabet zaharat, insuficiență renală nivelul de RL este crescut considerabil [32].

Acidul hipocloros (HOCl), non-radical derivat din oxigen, este format ca rezultat al acțiunii mieloperoxidazei de la nivelul țesuturilor rinosinuzale. Acest acid are capacitatea de a leza țesuturile subiacente. Cu toate acestea, în concentrații scăzute HOCl

prezintă atât activitate antibacteriană, cât și activitate antivirală, fiind orientat împotriva virusului influența. Tratamentul cu HOCl poate inhiba semnificativ secreția de interleukine, Il-6 și Il-8, sinteza cărora este indusă de către rinovirusul uman, astfel reducându-se considerabil titrul virusului [32].

Ozonul, non-radical derivat din oxigen, sporește direct nivelul de RL și sinteza ADN-ului. Expunerea la ozon afectează transportul mucociliar de către epiteliul sinonazal, crește permeabilitatea celulară și facilitează migrarea celulelor inflamatorii cu răspunsuri proliferative și secretorii respective. Citokinele eliberate de celulele efectoare ale imunității înăscute, precum și activitatea ciclooxigenazei și lipooxigenazei din cursul inflamației facilitează creșterea nivelului de RL și, ulterior, diminuarea clearance-ului mucociliar [32].

Dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți în favoarea oxidanților duce la injuria celulelor, moartea lor, lezarea țesutului subiacent și instalarea procesului cronic. Multe studii relatează că modificările histologice apărute în RSCP sunt corelate cu infiltrarea celulelor inflamatorii. Ca rezultat al inflamației, neutrofilele activate migrează spre focarul inflamator, unde își exercită funcția bactericidă prin producerea SRO, care declanșează un set de perturbări celulare și intracelulare la nivel de mucoasă rinosinuzală.

Un alt mecanism patogenetic al RSCP cu implicarea SO, descris de Norlander (1993), presupune că un defect al epiteliului nazal poate fi primordial în formarea PN. Dagli a demonstrat că în PN se produce lezarea țesuturilor sinonazale de către RL, susținând că SRO conduc la edemul mucoasei în stadii incipiente și la lezarea epiteliului în stadii avansate. Edemul mucoasei nazale se produce ca rezultat al afectării transportului ionilor prin epiteliul nazal ca și consecință al disfuncției pompei de transport. Oxidanții afectează membrana celulară a pompei, favorizând creșterea Na^+ și scăderea K^+ intracelular [15].

PN se consideră a fi un răspuns al țesuturilor la starea inflamatorie, asociată cu SO și creșterea cantității celulelor inflamatorii, în special ale eozinofililor. Epiteliul nazal joacă un rol crucial în formarea PN. Nivele ridicate de malondialdehidă (MDA) în polipii nazali reflectă implicarea SO și semnalizează injurie de către RL. În PN se remarcă o scădere a activității glutatationperoxidazei (GPx), pe când activitatea catalazei și xantinoxidazei sunt crescute. Superoxid-dismutaza (SOD) și oxidul nitric (NO) prezintă valori semnificativ mai mici la pacienții cu RSCP comparativ cu grupul de control [32].

În dependență de durata evoluției și activitatea procesului inflamator, reacțiile de oxidare peroxidică a lipidelor degradează de la un mecanism de adaptare

fiziologică la unul patologic, formând o verigă patogenetică importantă, ce determină gravitatea RSCP. Cantitatea de radicali liberi la nivel de țesut polipos nazal corespunde cu severitatea patologiei [5,13,32]. În RSCP severitatea SO, exprimată în formele de status antioxidant total (Total antioxidant status - TAS) și NO sunt corelate semnificativ cu severitatea RSCP (obstrucția nazală și congestia) [13,32].

Miofibroblaștii din țesutul rinosinuzal sunt implicați în formarea polipilor nazali prin inducerea acumulării matricei extracelulare. SRO sunt eliberate în timpul diferențierii fibroblaștilor în miofibroblaști. Stimularea cu transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) crește producerea de SRO de către fibroblaștii nazali. Diferențierea miofibroblaștilor și producerea de collagen în polipii nazali poate fi prevenită prin înhibarea SRO de unele remedii medicamentoase cu efect antioxidant cum ar fi diphenyliodonium, N-acetylcysteina, ebselen [32].

Biomarkerii stresului oxidativ reprezintă niște biomarkeri de depleție antioxidantă și includ statusul antioxidant total, antioxidanții specifici, specii antioxidante derivate și markerii specifici cum ar fi produșii de peroxidare lipidică (peroxizi, malon-dialdehida (MDA), aldehide, izoleucotriene), produșii de degradare oxidativă a proteinelor (formare de carbonil, aldehide, oxidare de tirozină, triptofan, histidină, metionină, lisină, leucină, valină, nitrare sau clorinare de tirozină, triptofan, formarea de protein-peroxizi sau hidroxizi) și produșii de degradare oxidativă a ADN-ului (baze oxidate/nitrate/dezaminate/legate de aldehide).

Datele unui studiu sugerează că nivelul de produse proteice de oxidare avansată (Advanced oxidation protein products - AOPP) pot fi utilizate ca markeri ai SO în etiologia RSCP. Rezultatele studiului relatează că pacienții cu PN prezintă valori semnificativ mai mari ale AOPP decât pacienții fără PN [31,32]. Condițiile inflamatorii, stabilite la nivelul nasului și sinusurilor paranazale, se potrivesc perfect cu formarea PN. Există o relație puternică între SO și etiopatogenia PN [3,32].

În prezent există o varietate mare de tratamente medicamentoase ale RSCP. Recentele cercetări optează pentru utilizarea anticorpilor anti-IL-4, blocanților canalelor de calciu, presupunându-se rezultate promițătoare ale lor în managementul RSC. Dar mai sunt necesare studii suplimentare pentru a implementa terapia imunomodulatoare cu anticorpii anti-IL-5, anti-IgE, anti-IL-4 [16]. Unica metodă de tratament medicamentos cu eficacitate demonstrată este reprezentată de tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS), care rămâne ”pivotul” tratamentului conservator al RSCP, dar această metodă induce o serie de reacții

adverse și nu întotdeauna previne recidivarea patologiei. GCS trebuie utilizați cu precauție la pacienții din așa numitul „grup de risc“, ce include pacienții cu diabet zaharat, hipertensiune arterială necontrolată și boala ulcerosă [17].

Conform „*A survey on chronic rhinosinusitis: opinions from experts of 50 countries*” din totalul pacienților cu RSC, 20-40% o constituie RSC asociată cu polipi nazali. La acești pacienți opțiunea medicamentoasă s-a dovedit a fi următoarea: GCS nazali (90%), GCS sistemici (50%), irigarea nazală (46%), antibioticoterapia sistemică (34%) [17].

Utilizarea GCS topici (intranazal) este pe larg utilizată în tratamentul RSCP, ținându-se cont de convingerea că inflamația este componenta majoră a acestei patologii, în pofida la insuficiențele studii în suportul dovezilor, ce țin de îmbunătățirea calității vieții pacienților cu RSCP după administrarea GCS topic - prezente dovezi de calitate joasă, ameliorarea simptomatologiei pacienților cu RSCP - prezente dovezi de calitate joasă, pe când riscurile ce le implică (riscul epistaxisului crescut) sunt prezentate de dovezi de calitate înaltă [18].

În mucoasa rinosinuzală din RSCP expresia glutaredoxinei-1 (GRX-1 - oxidoreductază glutation-dependentă) este semnificativ mai mare decât în mucoasa nazală normală. Expresia GRX-1 reprezintă prima linie de apărare împotriva SO din inflamația cronică a mucoasei nazale. IL-1 β crește producerea de SRO intracelulare. Această creștere poate fi inhibată de *N-acetylcysteină*. Glucocorticosteroidii la rândul său pot regla expresia GRX-1 și respectiv formarea SRO induse de IL-1 β . Utilizarea intranazală și sistemică a GCS ameliorează permeabilitatea nazală în PN [32].

Conform datelor *Cochrane Corner* nu există până la momentul dat dovezi ce sugerează despre superioritatea unui anumit GCS în tratamentul RSCP sau a modalității sale de administrare [11].

Antibioticele sunt pe larg utilizate în tratamentul RSC. Antibioticele cu efect bactericid favorizează formarea SRO și susțin inflamația în celulele umane rinosinuzale. Conform datelor unui studiu, în care s-a cercetat influența antibioticelor bactericide - amoxicilina și levofloxacină și a antibioticului bacteriostatic - claritromicina, s-a obținut că antibioticele bactericide cresc semnificativ nivelul SRO, care corelează cu creșterea expresiei genelor antioxidante și producerii de citokine proinflamatorii ca TNF- α , IL-1 β . Aceasta ne poate sugera că utilizarea îndelungată sau neadecvată/nemotivată de antibiotice în tratamentul rinosinuzitelor acute și cronice, poate rezulta cu injuria epiteliului rinosinuzal ca urmare a acțiunii SRO [30].

Conform datelor unui studiu, irigarea mucoasei

rinosinuzale cu concentrații mici de acid hipocloros (HOCl) - non-radical derivat din oxigen, care posedă acțiune antibacteriană și antivirală, la pacienții cu RSC, refractari la tratamentul medicamentos, timp de 8 săptămâni, a demonstrat o ameliorare a simptomatologiei RSC prin diminuarea scorului SNOT-20 (SinoNasal Outcome Test), indecelui RSDI (rhinosinusitis disability index) și a ratei creșterii bacteriene. Deci, acidul hipocloros, administrat în concentrații mici poate fi utilizat la pacienții cu RSC, refractară la tratamentul medicamentos tradițional [25].

Examinarea biofilmului bacterian în diferite zone ale regiunii rinosinuzale la pacienții cu RSC, conform datelor unui studiu, a relatat că acesta prevalează mai mult la pacienții cu RSCP comparativ cu cei cu RSC fără polipi, fiind distribuită mai mult în zona bulei etmoidale, procesului uncinat comparativ cu cornetul mediu, cea ce susține implicarea biofilmului bacterian în etiopatogenia RSCP [29].

Pornind de la ipoteza că RL ai oxigenului joacă un rol important în patogenia RSCP, a fost realizat un studiu, ce a avut ca obiectiv major identificarea polimorfismului genetic al enzimelor sistemului antioxidant superoxid-dismutaza (SOD2), catalaza (CAT), nitricoxid-sintaza (NOS) la pacienții cu RSCP eozinofilică și non-eozinofilică și cercetarea efectului lor asupra etiopatogeniei RSCP. Ca rezultat al studiului s-au obținut distribuții semnificative de genotipuri pentru polimorfism în segmentele de gene, care codifică enzimele NOS (distribuția de genotip GG pentru (-277)A/G polimorfism în gena NOS) și CAT (distribuția de genotip TT pentru A/T polimorfism în gena CAT în poziția -21). Prin urmare, creșterea nivelului de RL, considerați unii din factori cu implicare nemijlocită în patogenia RSCP, se poate datora polimorfismului genetic al enzimelor sistemului antioxidant, cea ce ar putea constitui o verigă importantă etiopatogenetică pentru PN [24].

Oxidul nitric (NO) este produs de epiteliul celulelor sinonazale ca parte a răspunsului imun înăscut împotriva bacteriilor. Anterior fusese demonstrat că niște receptori ai epiteliului căilor respiratorii superioare detectează molecule secretate de bacteriile Gram-negative, care declanșează producerea de NO cu efect bactericid. Conform datelor unui studiu, produsele secretate de *Staphylococcus aureus* - germen aerob gram-pozitiv și *Staphylococcus epidermidis* - germen gram-pozitiv, coagulaz-negativ, declanșează un răspuns de apărare înăscut, NO-mediat, în celulele epiteliale ale căilor respiratorii superioare, prin secreția de NO, care este o moleculă importantă de apărare antibacteriană. Variațiile pacienților în cea ce privește secreția de NO ca și răspuns la moleculele secretate de agenții patogeni se datorează posibil di-

ferențelor genetice, care ar putea juca un rol în fiziopatologia infecțiilor gram-pozitive respiratorii superioare și/sau în patogeneza RSC [26,27].

Un component al apărării înnăscute a mucoasei sinonazale împotriva agenților patogeni inhalați include eliberarea continuă a nivelelor scăzute de peroxid de hidrogen (H_2O_2) în secrețiile nazale. Epidemiologic există o asocierie între poluarea aerului și prevalența crescută a patologiei rinosinuzale cronice. Pentru a înțelege efectele substanțelor poluante la nivelul mucoasei nazale, s-a studiat eliberarea de H_2O_2 și interleukina-8 (IL-8) după expunerea la aceste substanțe, obținându-se o creștere a cantității de H_2O_2 , secretate de celulele epiteliale, demonstrându-se că acestea contribuie la instalarea SO, care reprezintă un mecanism normal de apărare. Expunerea îndelungată rezultă cu creșterea nivelului de IL-8 și producerea de mucină. Efortul de a reduce aceste substanțe conduce la reducerea H_2O_2 și producerii de mucină în epiteliul rinosinuzal [28].

Concluzii

RSCP rămâne a fi o patologie cu etiopatogenie neelucidată pe deplin și, deci, o provocare pentru medicul Otorinolaringolog. Unul din factori cu impact asupra patogeniei RSCP îl constituie stresul oxidativ și speciile reactive ale oxigenului. Există o corelație puternică între stresul oxidativ și patogenia RSCP prin prisma noilor perspective. Cantitatea de radicali liberi la nivel de țesut polipos nazal corespunde cu severitatea patologiei. Statusul antioxidant total și NO sunt corelate semnificativ cu severitatea RSCP. Produsele proteice de oxidare avansată pot fi utilizate ca biomarkeri ai SO în etiologia RSCP. Formarea polipilor nazali poate fi prevenită prin inhibarea SRO (provenite ca urmare a influenței polimorfismului genetic al enzimelor în sistemul antioxidant, acțiunii biofilmului bacterian rinosinuzal, acțiunii antibioticelor cu efect bactericid, poluării mediului) cu unele remedii medicamentoase antioxidante (diphenyliodonium, N-acetylcysteina, ebselen), cu glucocorticosteroizi (reglează expresia GRX-1 și respectiv formarea SRO induse de IL-1 β). Antioxidantele pot avea un rol preventiv în RSCP, dar mai sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea terapiei antioxidante.

Bibliografie

1. Newton J.R., Ah-See K.W. *A review of nasal polyposis*. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2008;4(2):507-512.
2. Wagenmann M., Scheckenbach K., Chaker A. M., *Endotypes in Chronic Rhinosinusitis: Biomarkers Based on a Mechanistic Insight for Targeted Treatment?* ORL 2017;79:78-84.
3. Cekin E., Ipcioglu O. M., Erkul B. E., Kapucu B., Ozcan O., Cincik H., & Gungor A. *The association of oxidative stress and nasal polyposis*. The Journal of International Medical Research. 2009;37(2), 325–330.
4. Sagit M., Erdamar H., Saka C., Yalcin S., Akin I. *Effect of antioxidants on the clinical outcome of patients with nasal polyposis*. J Laryngol Otol. 2011;125(08):811-815.
5. Cheng Y-K., Tsai M-H., Lin C-D., et al. *Oxidative stress in nonallergic nasal polyps associated with bronchial hyperresponsiveness*. Allergy. 2006;61(11):1290-1298.
6. Philpott C., Erskine S., Hopkins C., Coombes E., Kara N., Sunkareneni V., Clark A. *A case-control study of medical, psychological and socio-economic factors influencing the severity of chronic rhinosinusitis*. Rhinology. 2016;54(2):134–140.
7. Mahdavinia M., Schleimer R.P., Keshavarzian A. *Sleep disruption in chronic rhinosinusitis*. Expert Rev Anti Infect Ther. February 2017:1-9.
8. Bengtsson C., Lindberg E., Jonsson L., et al. *Chronic rhinosinusitis impairs sleep quality - results of the GA2LEN study*. Sleep. September 2016.
9. Bhattacharyya N., Orlandi R. R., Grebner J., & Martinson M. *Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2011;144(3), 440–445.
10. Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., et al. *Clinical practice guideline (update): adult sinusitis*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(2 Suppl):S1-S39.
11. Orlandi R., Hopkins C., Philpott C., Rosenfeld R.M. *Cochrane Corner: Extracts from The Cochrane Library*. Otolaryngol Neck Surg. 2017;156(3):397-402.
12. Bozkus F., San I., Ulas T., et al. *Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2013;33(4):248-253.
13. Topal O., Kulaksizoglu S., Erbek S.S. *Oxidative stress and nasal polyposis: does it affect the severity of the disease?* Am J Rhinol Allergy. 2014;28(1):e1-4.
14. Cheng Y-K., Hwang G-Y., Lin C-D., Tsai M-H., Tsai S-W., Chang W-C. *Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients*. Laryngoscope. 2006;116(3):417-422.
15. Dagli M., Eryilmaz A., Besler T., Akmansu H., Acar A., Korkmaz H. *Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps*. Laryngoscope. 2004;114(7):1200-1203.
16. Smith K.A., Rudmik L. *Medical therapy, refractory chronic rhinosinusitis, and productivity costs*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(1):5-11.
17. Passali D., Cingi C., Cambi J., Passali F., Muluk N. B., & Bellussi M. L. *A survey on chronic rhinosinusitis: opinions from experts of 50 countries*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2016;273(8), 2097–2109.
18. Chong L. Y., Head K., Hopkins C., Philpott C., Schilder A. G. M., & Burton M. J. *Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis*. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;4, CD011996.

19. Lopez-Chacon M., Mullol J., & Pujols L. *Clinical and biological markers of difficult-to-treat severe chronic rhinosinusitis*. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015;15(5), 19.
20. Lund V., Cohen N., Desrosiers M., Jones N., Wang D. *Epos 3*. 2007;2007.
21. Kirtsreesakul, V. *Update on nasal polyps: etio-pathogenesis*. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*. 2005;88(12), 1966–1972.
22. Pearlman A. N. et al. *Epidemiology of nasal polyps*. *Nasal Polyposis*, 2010; C. 9-15.
23. Asher. B. F., & Guilford F. T. *Oxidative Stress and Low Glutathione in Common Ear, Nose, and Throat Conditions: A Systematic Review*. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2016;22(5), 44–50.
24. Akyigit A., Keles E., Etem E. O., Ozercan I., Akyol H., Sakallioglu O., & Yalcin S. *Genetic polymorphism of antioxidant enzymes in eosinophilic and non-eosinophilic nasal polyposis*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(1), 267-273
25. Yu M. S., Kim B.-H., Kang S.-H., & Lim D. J. *Low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms: a prospective randomized placebo-controlled study*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EU-FOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;274(3), 1527–1533.
26. Carey R. M., Workman A. D., Chen B., Adappa N. D., Palmer J. N., Kennedy D. W., Cohen N. A. *Staphylococcus aureus triggers nitric oxide production in human upper airway epithelium*. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2015;5(9), 808–813.
27. Carey R. M., Chen B., Adappa N. D., Palmer J. N., Kennedy D. W., Lee R. J., & Cohen N. A. *Human upper airway epithelium produces nitric oxide in response to Staphylococcus epidermidis*. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(12), 1238–1244.
28. Cho D.-Y., Le W., Bravo D. T., Hwang P. H., Illek B., Fischer H., & Nayak J. V. *Air pollutants cause release of hydrogen peroxide and interleukin-8 in a human primary nasal tissue culture model*. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;4(12), 966–971.
29. Arild-Danielsen K., Eskeland O., Fridrich-Aas K., Cecilie Orszagh V., Bachmann-Harildstad G., & Burum-Auensen E. *Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis; distribution and prevalence*. *Acta Oto-Laryngologica*. 2016;136(1), 109–112.
30. Kohanski M. A., Tharakan A., Lane A. P., & Ramanathan M. J. *Bactericidal antibiotics promote reactive oxygen species formation and inflammation in human sinonasal epithelial cells*. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016;6(2), 191–200.
31. Veyseller B., Aksoy E., Ertas B., et al. *A new oxidative stress marker in patients with nasal polyposis: advanced oxidation protein products (AOPP)*. *B-ENT*. 2010;6(2):105-109.
32. Miller J., Le Prell C. G., Rybak L. *Free Radicals in ENT Pathology*. 2015. doi:10.1007/978-3-319-13473-4.

DRENAJUL PLEURAL ÎN TRAUMATISMELE TORACICE – DE LA ISTORIE PÂNĂ LA ACTUALITATE

Ion Cigoreanu – doctorand

Catedra de chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 68081620, ion.cigoreanu@yahoo.com

Rezumat

Trauma toracică din totdeauna a fost o problemă stringentă cu care s-au confruntat medicii din toate timpurile. Implementarea unei metode adecvate de tratament a fost inițiată încă de Hippocrate, mortalitatea fiind foarte înaltă la pacienții cu traumatism toracic. Abia la sfârșitul anilor 1950 Maloney și Grey au argumentat superioritatea drenării toracice prin tubul de toracostomie. Pe parcursul anilor au fost perfecționate tehnicile de amplasare a tubului de toracostomie, precum s-au făcut progrese în înțelegerea fiziologiei funcției pulmonare. Astfel, toate realizările ce au urmat ulterior în perfectarea tehnicii de drenare pleurală au micșorat considerabil durata de spitalizare și rata complicațiilor postoperatorii la acest grup de pacienți.

Cuvinte-cheie: trauma toracică, dren pleural, istoric

Summary. Pleural drainage in thoracic trauma – from history to actuality

Chest trauma has always been a pressing problem faced by doctors in all times. The implementation of an appropriate treatment method was initiated by Hippocrates, the mortality was very high in patients with thoracic traumas in those times. Only in the 1950s, Maloney and Gray argued the superiority of thoracic drainage through the thoracostomy tube. Over the years, thoracostomy tube techniques have been improved, has been made progress in understanding the physiology of lung function. All subsequent achievements in the development of the pleural drainage technique

have considerably reduced the duration of hospitalization and the rate of postoperative complications in this group of patients.

Key words: thoracic trauma, pleural drainage, history

Резюме. Плевральный дренаж в торакальной травме – от истории до настоящего времени

Травма груди всегда была серьезной проблемой, с которой сталкивались врачи всех времен. Первые методы лечения были осуществлены Гиппократом, но смертность оставалась на очень высоком уровне. Только в конце 1950-х Малони и Грей аргументировали превосходство дренажа плевральной полости с помощью торакотомии. На протяжении годов совершенствовалась техника дренажа плевральной полости в соответствии с прогрессом в понимании физиологии функции легких. Таким образом, все достижения, которые последовали позже в технике дренирования плевральной полости, значительно снизили время госпитализации и частоту послеоперационных осложнений в этой группе пациентов.

Ключевые слова: травма груди, плевральный дренаж, история

Introducere. Trauma toracică din cele mai vechi timpuri a servit drept o problemă stringentă cu care s-au confruntat decenii la rând predecesorii noștri. Una dintre primele descrieri ale traumatismului toracic a fost elucidată în papyrusul descoperit de Edwin Smith, scris în 3000 î.Hr. Galen a raportat încercări de a trata traumatismul toracic complicat la gladiatori cu ambalaj deschis [1]. În 1635 Labeza de Vaca pentru prima dată a descris îndepărtarea chirurgicală a unui vârf de săgeată din peretele toracic a unui American nativ. În 1814 Larrey, chirurg military în armata lui Napoleon, a raportat mai multe leziuni la nivelul vaselor subclaviculare [1]. Rehn a efectuat prima cardiorafie umană de succes în Germania în anul 1896. Hill a efectuat prima cardiorafie în Statele Unite în 1902 și a inițiat tratamentul modern al leziunilor cordului la răniți [2].

Cea mai veche referință cunoscută pentru drenajul toracic datează din secolul al cincilea î.Hr. (C. 460-370 BC) [3]. Hippocrate a fost un pionier cu o vedere rațională a bolii, în care cele patru umori ale corpului – sângele, flegma, bila neagră și bila galbenă trebuiau să fie în echilibru pentru a păstra sănătatea [4]. În textele hipocratice „empiema” rezultă că aceasta ar putea avea loc în orice parte a corpului și nu a fost distinsă de abcese, deși empiemul situat în torace a fost descris cel mai frecvent. Tratamentul conservativ cu medicamente din materiale vegetale și exerciții de fizioterapie a fost încercat ca metodă de primă intenție. În cazul în care starea pacientului nu se îmbunătățea, se recurgea la evacuarea deschisă a empiemului [4]. Hippocrate menținea drenul toracic până la două săptămâni și a fost capabil să trateze cu succes inflamația, utilizând această procedură. Galen (c. 129-200 e.n.) descrie o procedură similară – paracenteza abdominală, dar fără nici un comentariu la leziunile toracice [3].

Alte mențiuni privind evacuarea de puroi pentru a facilita vindecarea unei răni în piept, este documentată și înregistrată de Mitchell în „Medicina în cruciate”. Așa cum a fost descris de Albert din Aachen și povestit de Guibert de Nogent, Baldwin I al Ieru-

salimului (c. 1058-1118) a fost lovit de o lance, iar drenajul puroiului din rană s-a bazat pe tratamentul experimental al unui urs cu un prejudiciu similar. Nu există alte descrieri înregistrate ale unor proceduri identice din acea eră, ceea ce înseamnă că nu erau cunoscute pe scară largă sau practicate la momentul respectiv [6].

Traumatismele toracice complicate cu leziuni de vase din cavitatea pleurală nu au fost raportate pe larg până în secolul 20 din cauza lipsei de supraviețuitori. În anul 1934 Alfred Blalock a fost primul chirurg american, care a reparat cu succes o leziune la nivelul aortei. Linii directe pentru tratarea traumatismelor toracice nu au fost stabilite până la sfârșitul celui de al doilea război mondial.

Tubul pentru toracostomie este adesea primul pas în tratamentul hemopneumothoraxului, empiemului și revărsatului pleural. Cu toate că acestea, nu a fost acceptat ca standard de îngrijire pentru pneumotorax și hemotorax până la sfârșitul anilor 1950 [1], deși ideea de drenaj a cavității pleurale a fost documentată timp de mii de ani [2,3]. Pentru chirurgii toracici drenarea toracelui este considerată drept cea mai simplă manevră chirurgicală. Istoria bogată și progresia graduală a acestei proceduri ce s-a efectuat de-a lungul timpului, a condus la conștientizarea și înțelegerea beneficiului tubului toracic. O trecere în revistă a acestei evoluții ne oferă o apreciere mai profundă, precum și un continuu respect pentru chirurgii care ne-au adus până aici.

La începutul celui de-al doilea război mondial restabilirea funcției pulmonare a fost obiectivul principal în tratamentul plăgilor toracice, cu accent pe debridarea plăgilor și drenarea cavității pleurale [1,16]. Se credea că plasarea unui tub în piept pentru a elimina sângele și substituirea sângelui cu aer sub presiune ar putea evita necesitatea unei toracotomii deschise la pacienții cu sângerare intratoracică persistentă, dar metoda de aspirație cu ac era recomandată ca tratament de primă intenție [11,16]. După toracografie un cateter era inserat în spațiul intercostal opt și conectat la un sistem de aspirare cu apă, format din două sticle.

Toracocenteza într-un singur timp continuă și până în prezent să reprezinte metoda de elecție în traumatismul toracic penetrant cu flux de aer continuu pentru perioade scurte de timp [1].

În 1950 Monaldi a sugerat drenarea cavității toracice la nivelul celui de al doilea sau al treilea spațiu intercostal [19, 20]. Camera modernă cu trei compartimente a sistemului de drenaj toracic a fost descrisă pentru prima dată de Howe în 1952 [21], dar care nu s-a aplicat pe scară largă în acel moment. În războiul din Coreea (1950-1953) mortalitatea a scăzut la 0,6-1,9% la pacienții cu traumatisme toracice care au supraviețuit, ca rezultat al evacuării hemopneumotoracelui [22, 23]. King a urgentat toracocentezele repetate zilnic pentru a evita empiemul pleural și a declarat că „utilizarea drenării închise în toracotomie pentru tratamentul hemotoraxului a condus la o incidență ridicată a complicațiilor” [22]. Valle a fost de acord, susținând că 92% dintre pacienții care au necesitat decorticare pulmonară au fost tratați cu drenări intercostale închise, determinându-l să afirme că toracocenteza este cel mai eficient tratament pentru hemotorace. În concluzie, drenarea intercostală închisă este rareori necesară și adesea periculoasă [23]. În 1958 Organizația Tratatului Atlanticului de Nord a recomandat că „pentru hemotoraxul penetrant posttraumatic, spațiul pleural trebuie să fie golit cât mai complet posibil, prin aspirație „drenarea intercostală închisă fiind inoportună”, reflectând opiniile principalilor chirurghi militari [25].

Rockey a avut o părere mai favorabilă pentru tuburile de toracostomie. Protocolul său pentru răni evidente sau suspectate de penetrare, răni în piept și hemotorace a fost: debridarea, plasarea tubului de toracostomie prin plagă și aspirarea spațiului pleural, urmat de menținerea insuflației pulmonare în timpul închiderii rănilor la nivelul pielii. În cazul de reacumulare a fluidului, un tub de toracostomie se amplasa în spațiul pleural într-o poziție declivă cu drenaj subacvatic continuu” [24].

La sfârșitul anilor 1950 Maloney (1958) și Gray (1959) au ajuns la concluzia că tuburile de toracostomie și tehnicile închise de drenaj sunt echivalente în eficacitate cu aspirațiile repetate cu acul, pentru menținerea funcției pulmonare și evitarea empiemului la pacienții civili cu traumatisme toracice severe [26,27]. Maloney a denunțat înlocuirea tradițională de sânge ce a fost aspirat din cavitatea pleurală cu aer, reflectând experiența sa în traumatismele toracice penetrante la civili din Los Angeles [26]. Au fost perfecționate tehnicile de plasare a tubului toracic, inclusive ancorarea tubului la nivelul peretelui toracic [28], precum s-au realizat și progrese în înțelegerea fiziologiei pulmonare [29].

În anul 1961 un cateter din plastic a fost introdus pentru prima dată în torace de către Sherwood Medical [2]. În 1963 Felton a pledat pentru drenarea constantă închisă cu un cateter Foley 30 Fr printr-un sistem de aspirație cu două sticle ca tratament de elecție a pneumo- și hemotoraxului semnificativ în traumatismele toracice la civili [30]. Alți doi chirurghi Gray din Atlanta și Creech din New Orleans au fost de acord cu Felton, susținând superioritatea utilizării închise a cateterului pentru drenarea spațiului pleural [27,31]. Maloney a extins apoi principiile de drenaj pleural la pacienții care suferă de traumatism toracic închis [32]. Pe baza experienței sale cu traumatisme toracice cauzate de accidente de circulație și a leziunilor cu arma de foc, Hughes în 1965 pledează pentru „toracostomie închisă și drenaj subacvatic pentru evaluarea și tratamentul hemotoraxului, în special a celui masiv” [33]. Acest consens în curs de dezvoltare susținut de chirurghi în trauma civilă a avut un efect esențial asupra standardelor de îngrijire în războiul din Vietnam.

McNamara în anul 1966 a publicat un raport privind 547 leziuni toracice la un spital de evacuare în timpul războiului din Vietnam, cu majoritatea pacienților care prezentau hemotorax, pneumotorax sau hemopneumotorax. Dânsul a declarat: „... *toracostomia cu tub închis este cea mai eficientă metodă de a trata cele mai multe consecințe ale traumatismelor intratoracice. O decizie majoră este că pacientul posibil să suporte o toracotomie deschisă*”. McNamara a raportat o rată a mortalității de 2,9%. Comentatorii ce au participat la discuție au fost de acord să sprijine utilizarea de rutină a tuburilor toracice în cazurile traumatismelor toracice militare și civile [34].

Astfel, deși tubul pentru toracostomie a fost în cele din urmă acceptat ca standard de îngrijire în timpul războiului din Vietnam, evoluția tehnologică ulterioară a îmbunătățit confortul pacientului și perfecționarea tubului pentru toracostomie. În 1968 Heimlich a proiectat o supapă de flutter care să fie atașată la catetere cu înlocuirea sticlelor de drenaj subacvatic. Avantajele acestora constă în sterilitate, disponibilitate, simplitate, siguranță în caz de deconectare și posibilitatea de folosire în ambulator [35, 36]. Un studiu de chirurgie toracică din 1974 a relevat o serie de preferințe pentru sistemele de drenaj, inclusiv sticlele unice sau multiple, unități din plastic sau sticlă și a arătat că porturile de prelevare a probelor și contaarele de scăpări de aer au fost considerate opționale [37]. În 1975 cateterele au fost produse în mărime de la 6Fr până la 40 Fr în trepte 2 Fr. Cu toate acestea, s-a stabilit că dimensiunile cele mai populare au fost 28 Fr, 32 Fr și 36 Fr pentru adulți și 16 Fr, 20 Fr și 24 Fr pentru copii [2].

În ultimii ani înțelegerea managementului postoperator a fluxului de aer a avansat foarte mult și evitarea aspirării de aer pe tuburile toracice după rezecția pulmonară a permis îndepărtarea rapidă a tuburilor și mai devreme, chiar din spital [46]. La pacienții cu o scurgere de aer continuă (mai mare de cinci până la șapte zile), externarea din spital a fost redusă – de la patru la două săptămâni. A scăzut perioada de spitalizare, precum și rata de frustrare care înconjoară pacientul ce se află în aceste condiții [47].

Concluzie

Au existat progrese majore în implementarea și evoluția drenajului pleural, a materialelor sanitare, înțelegerea patologiei și fiziologiei pulmonare, precum și a principiului de evacuare a puroiului, aerului, sângelui și altor lichide din cavitatea pleurală, ce are originea în Grecia antică, evoluând pe parcursul anilor. Astfel tuburile de drenaj toracic trebuie să fie tratate cu respectul și admirația conferită de istoria bogată a acestora, conștientizând și înțelegând beneficiul tubului toracic. Trecerea în revistă a acestei evoluții ne oferă o apreciere mai profundă, precum și un continuu respect pentru chirurgii care ne-au adus până aici.

Bibliografie

1. Monaghan SF, Swan KG. Tube thoracostomy: The struggle to the “Standard of Care”. *Ann ThoracSurg* 2008;86:2019-22.
2. Munnell ER. Thoracic drainage. *Ann ThoracSurg* 1997;63:1497-502.
3. Hughes J. Battlefield medicine in Wolfram’s Parzival. *J Medieval Military History* 2010;8,119-30.
4. Christopoulou-Aletra H, Papvramidou N. “Empyema” of the thoracic cavity in the Hippocratic corpus. *Ann ThoracSurg* 2008;85:1132-4.
5. Hippocrates, (Potter P, trans.). *Hippocrates Volume VI*. Cambridge (MA): Harvard University Press, 1988: 39-43.
6. Mitchell P. *Medicine in the Crusades*. Cambridge (MA): Harvard University Press, 2004:160.
7. Von Eschenbach W (Mustard H, Passage C, trans.). *Parzival*. New York: Random House, 1961.
8. Lindskog GE. Some historical aspects of thoracic trauma. *J ThoracCardiovascSurg* 1961;42:1-11.
9. Churchill ED. Wound surgery encounters a dilemma. *J Thoracic Surg* 1958;35:279-90.
10. Bell C. *The Principles of Surgery: As they relate to wounds, ulcers, fistulae, aneurisms, wounded arteries, fractures of the limbs, tumors*. London: Whitefriars, 1826:30-1.
11. Cloonan CC. *Immediate Care of the Wounded*. Wilmette (IL): Brookside; 2007: 45-50, 79-86.
12. Playfair GE. Case of empyema treated by aspiration and subsequently by drainage: recovery. *Br Med J* 1875;1:45.
13. Meyer JA. Gotthard Bülau and closed water-se-
- al drainage for empyema, 1875-1891. *Ann ThoracSurg* 1989;48:597-599.
14. Bülau G. Fürdie Heber-Drainage bei Behandlung des Empyems. *Z Klin Med* 1891;18:31-45.
15. Van Schil PE. Correspondence: Thoracic drainage and the contribution of Gotthard Bülau. *Ann ThoracSurg* 1997;64:1876.
16. Coates JB Jr, Berry FB, McFetridge E, et al., eds. *Surgery in WW II, thoracic surgery*. Vol I, II. Washington, DC: Office of the Surgeon General, Department of the Army; 1963.
17. Robinson S. Acute thoracic empyema. Avoidance of chronic empyema. Rib trephining for suction drainage. *Boston Med Surg J* 1910;163:561-70.
18. Lilenthal H. *Thoracic surgery*. Philadelphia: Saunders, 1926: vol I, 24, 52-56; vol II, 156-7.
19. Knobloch K. eComment: A tribute to Gotthard Bülau and Vincenzo Monaldi. *InteractCardioVascThoracSurg* 2008;7:1159.
20. Monaldi V, DeMarco F. Terminal technic of the suction drainage for pulmonary caverns. *Munch Med Wochenschr* 1950;92:823-6.
21. Howe BE Jr. Evaluation of chest suction with artificial thorax. *Surg Forum* 1952;2:1-7.
22. King JD, Harris JH. War wounds of the chest among marine and naval casualties in Korea. *SurgGynecolObstet* 1953;97:199-212.
23. Valle AR. An analysis of 2811 chest casualties of the Korean conflict. *Dis Chest* 1954;26:6236-33.
24. Rockey EE. The care of thoracic and thoracoabdominal wounds in the combat zone in Korea. *J Thoracic Surg* 1952;24:435-56.
25. United States Department of Defense. *Emergency war surgery, NATO handbook*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1958.
26. Maloney JV Jr. The conservative management of traumatic hemothorax. *Am J Surg* 1957;93:533-9.
27. Gray AR, Harrison WH Jr, Couves CM, Howard JM. Penetrating injuries to the chest; clinical results in the management of 769 patients. *Am J Surg* 1960;100:709-14.
28. Burdette WJ. Pleural tunnel for thoracic drainage tubes. *Am J Surg* 1953;86:464-5.
29. Roe BB. Physiologic principles of drainage of the pleural space. *Am J Surg* 1958;96:246-53.
30. Felton WL 2nd. Initial evaluation and management of the patient with a chest injury. *Am J Surg* 1963;105:445-53.
31. Creech O Jr, Pearce CW. Stab and gunshot wounds of the chest. Diagnosis and treatment. *Am J Surg* 1963;105:469-83.
32. Maloney JV Jr, McDonald L. Treatment of blunt trauma to the thorax. *Am J Surg* 1965;105:484-9.
33. Hughes RK. Thoracic trauma. *Ann ThoracSurg* 1965;1:778-804.
34. McNamara JJ, Messersmith JK, Dunn RA, et al. *Ann ThoracSurg* 1970;10:389-401.
35. Heimlich HJ. Valve drainage of the pleural cavity. *Dis Chest* 1968;53:282-7.

36. Heimlich HJ. Heimlich valve for chest drainage. *Med Instrum* 1983;17:29-31.
37. Munnell ER, Thomas EK. Current concepts in thoracic drainage systems. *Ann ThoracSurg* 1975;19:261-8.
38. Mahmood K, Wahidi MM. Straightening out chest tubes: what size, what type, and when. *Clin Chest Med* 2013;34:63-71.
39. Miller KS, Sahn SA. Chest tubes. Indications, technique, management, and complications. *Chest* 1987;2:285-264.
40. Thommi G, Shehan JC, Robison KL, et al. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplasevs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med* 2012;5:716-723.
41. Cantin L, Chartrand-Lefebvre C, Lepanto L, et al. Chest tube drainage under radiological guidance for pleural effusion and pneumothorax in a tertiary care university teaching hospital: Review of 51 cases. *Can Respir J* 2005;1:29-33.
42. Manzanet G, Vela A, et al. A hydrodynamic study of pleural drainage systems: some practical consequences. *Chest* 2005;127:211-2221.
43. Brims FJH, Maskell NA. Ambulatory treatment in the management of pneumothorax: a systematic review of the literature. *Thorax* 2013;68:664-669.
44. Pompili C, Detterbeck F, et al. Multicenter international randomized comparison of objective and subjective outcomes between electronic and traditional chest drainage systems. *Ann ThoracSurg* 2014;98:490-497.
45. Cerfolio RJ, Varela G, Brunelli A. Digital and smart chest drainage systems to monitor air leaks: the birth of a new era? *ThoracSurgClin* 2010;20:413-420.
46. Cerfolio RJ, Bass C, Katholi CR. Prospective randomized trial compares suction versus water seal for air leaks. *Ann ThoracSurg* 2001;71:1613-1617.
47. Cerfolio RJ, Bass CS, Pask AH, et al. Predictors and treatment of persistent air leaks. *Ann ThoracSurg* 2002;73:1727-1731.

BLOCUL DE PLAN TRANSVERS ABDOMINAL – CONSIDERENTE ANATOMICE ȘI TEHNICE (Revista literaturii)

Ion Chesov – asist. univ.

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69565570, ion.chesov@usmf.md

Rezumat

Managementul durerii după intervențiile chirurgicale abdominale reprezintă o preocupare majoră pentru serviciul de anesteziologie. În mod tradițional, tratamentul durerii postoperatorii este asigurat prin administrarea opioidelor, a antiinflamatoarelor nesteroidiene, infiltrarea locală a anestezicelor, analgezie epidurală sau spinală. Din păcate, aceste modalități nu sunt lipsite de riscuri și efecte adverse. În ultimul timp, blocurile nervoase regionale, și în special blocul de plan transvers abdominal, au atras atenția în cadrul terapiei multimodale a durerii, datorită capacității lor de a bloca durerea periferică abdominală, complicațiilor mai rare și utilizării relativ simple. Articolul prezent sumarizează datele literaturii de specialitate despre aspectele anatomice și tehnice ale blocului de plan transvers abdominal, precum și utilitatea acestuia pentru analgezia postoperatorie a peretelui abdominal antero-lateral. Deoarece peretele abdominal este cel care contribuie la durerea acută postoperatorie după chirurgia abdominală, blocurile regionale (blocul de plan transvers abdominal, în particular) pot oferi o alternativă bună și eficientă de analgezie după intervențiile chirurgicale abdominale.

Cuvinte-cheie: managementul durerii, analgezie multimodală, chirurgie abdominală, plan transvers abdominal, bloc nervos, anestezie regională

Summary. Transverse abdominal plane block – anatomical and technical considerations (Literature review)

Pain management in abdominal surgery is a primary preoccupation and duty of anaesthesiologists. Traditionally, treatment of postoperative pain is provided by opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, local anaesthetic infiltration, epidural or spinal analgesia. Unfortunately, these approaches involve certain risks and adverse effects. Recently, regional and peripheral nerve blocks, especially the abdominal transverse plane block, as a component of multimodal pain therapy, became quite popular due to the ability to block peripheral pain, fewer complications and relatively simple technique. This paper summarizes the data from literature on the anatomical and technical aspects of the transverse abdominal plane block, as well as its clinical application for postoperative pain management. Due to the fact that nerve impulses from abdominal wall represent a significant source for acute postoperative pain after abdominal surgery, regional blocks, such as the transverse abdominal plane block, can serve as reliable and effective tool for pain relief after abdominal surgery.

Key words: pain management, multimodal pain treatment, abdominal surgery, transverse abdominal plane, nerve block, regional anesthesia

Резюме. Блок поперечно абдоминальной плоскости – анатомические и технические особенности (Обзор литературы)

Менеджмент боли в абдоминальной хирургии является первичной задачей анестезиолога. Традиционно, лечение послеоперационной боли обеспечивается при помощи: системного введения опиоидных или нестероидных противовоспалительных препаратов, инфильтрации местного анестетика, эпидуральной или спинальной анальгезии. К сожалению, эти методы сопряжены с определёнными рисками и побочными эффектами. В последнее время, методы региональной анестезии, в частности блок поперечной абдоминальной плоскости, становятся все более популярными в качестве составляющей мультимодальной терапии боли. Возрастающая популярность региональной анестезии обусловлена способностью последней блокировать периферическую боль происходящей от передней стенки живота, редкими осложнениями и относительно простой техникой проведения. В данной статье обобщены литературные данные об анатомических и технических особенностях блока поперечной брюшной плоскости, а также его применение для послеоперационного обезболивания переднебоковой брюшной стенки. Поскольку брюшная стенка является источником острой послеоперационной боли в абдоминальной хирургии, региональные блоки, такие как блок поперечной брюшной плоскости, могут обеспечить хорошую альтернативу и эффективное послеоперационное обезболивание после абдоминальных операций.

Ключевые слова: менеджмент боли, мультимодальное обезболивание, абдоминальная хирургия, абдоминальная поперечная плоскость, региональный блок, региональная анестезия

Asociația Internațională pentru Studiul Durerii a definit conceptul durerii drept „o experiență senzorială și emoțională neplăcută, asociată cu leziuni tisulare reale sau potențiale sau descrisă în termeni ce se referă la astfel de leziuni” [16].

În mod ideal, managementul durerii postoperatorii impune tratamentul acesteia încă din perioada preoperatorie. Literatura de specialitate oferă suficiente evidențe care permit catalogarea blocurilor nervoase periferice drept tehnici eficiente și sigure pentru tratarea sindromului algic în perioada postoperatorie. Totodată, analgezia multimodală a fost demonstrată să asigure o incidență redusă a reacțiilor adverse și o analgezie net superioară altor practici vis-a-vis de tratamentul durerii acute. Grație acestui fapt, analgezia multimodală constituie în momentul actual un element definitoriu pentru recuperarea accelerată postoperatorie a pacienților [11,17,29].

Chen J. și coaut (2009) au stabilit că 70% din pacienții după chirurgia abdominală acuză durere acută, severă [7]. Evident, managementul perioperator al durerii în chirurgia abdominală este o provocare permanentă pentru serviciile de anestezie, grație îmbătrânirii populației, sporirii comorbidităților pacientului, medicației cronice și volumului intervențiilor chirurgicale. Standardul de aur în practica actuală impune acordarea unui tratament optim, cu diminuarea maximală a efectelor adverse. Atunci când există un tratament cu eficiență demonstrată, asigurarea accesului la acest tratament devine un imperativ de ordin etic și un indicator de eficiență al sistemului/serviciului medical.

Pentru tratamentul durerii, în chirurgia abdominală, sunt disponibile o varietate de tehnici și metode. Tradițional, tratamentul durerii este asigurat prin medicație sistemică administrată intravenos (opioizi, antiinflamatoare nesteroidiene, etc), combinată sau

nu cu infiltrarea plăgii cu anestezice locale, analgezie epidurală sau spinală, continuă sau controlată de către pacient [8,10,11,33]. Din păcate, toate aceste metode își au limitele sale. În rezultat, pacienții pot fi expuși la anumite riscuri, iar decizia de a aplica o metodă de analgezie sau alta trebuie să fie strict individualizată. În ultimul timp, blocurile nervoase regionale, în special blocul de plan transvers abdominal, a atras atenția în cadrul terapiei multimodale a durerii, datorită capacității sale de a bloca durerea periferică care derivă de la nivelul peretelui abdominal, complicațiilor rare și tehnicii de realizare relativ simple [28,29,35,36]. Leziunea țesuturilor moi ale peretelui abdominal antero-lateral constituie o sursă semnificativă de durere în chirurgia abdominală, astfel încât blocurile regionale (în special blocul de plan transvers abdominal), adresate specific acestor structuri anatomice, sunt o alternativă robustă și eficientă de analgezie postoperatorie [35].

Blocul de plan transvers abdominal (TAP) reprezintă o tehnică de anestezie regională recent implementată în practica clinică, fiind propusă ca o componentă a analgeziei multimodale, în scopul asigurării unei analgezie postoperatorii de înaltă calitate și cu o marjă adecvată de siguranță. Logica utilizării blocului TAP rezidă în blocarea impulsurilor dureroase care provin de la țesuturile moi ale peretelui abdominal antero-lateral (peritoneu parietal, piele, fascii și mușchi) [17,35,36]. În acest fel, blocul TAP se pare că este o alternativă bună pentru analgezia postoperatorie în situațiile clinice când analgezia epidurală este contraindicată sau nu poate fi realizată. Prezentat inițial de către Rafi A. în 2001 [25], blocul TAP a fost adăugat în agenda tratamentului durerii de către McDonnell J. în 2004 [18]. Ambii autori s-au focusat pe utilizarea reperelor anatomice pentru efectuarea blocului [18,25].

Planul transvers abdominal constituie stratul fascial delimitat de mușchiul oblic intern și mușchiul transvers abdominal. Acest spațiu este transversat de ramurile anterioare ale nervilor toracici inferiori (T7-T12) și a nervului lombar (L1), care sunt responsabili de inervarea pielii, mușchilor abdominali și peritoneului parietal. Ramurile nervilor intercostali, iliohipogastric și ilioinghinal traversează peretele abdominal lateral și penetrează planul transvers abdominal, înainte de a penetra mușchii abdominali pentru a inerva abdomenul [17,24,28]. Rozen W. și coaut. (2008) identifică, la acest nivel, un strat fascial neaderent la suprafața internă a mușchiului oblic intern, care găzduiește ramurile nervoase localizate mai superficial de mușchiul transvers. Cercetătorii susțin că ar exista numeroase ramificări și conexiuni între ramurile nervoase la nivelul planului transvers abdominal [27].

Blocul de plan transvers abdominal, în termeni practici, impune administrarea unui anestezic local în spațiul dintre mușchii oblic intern și transvers al abdomenului. Astfel, s-ar obține blocarea impulsurilor nervoase provenite de la piele, fascii, țesutul celulo-adipos subcutanat, mușchii abdominali și peritoneul parietal [31,34]. Tehnica de efectuare a blocului TAP, propusă de Rafi A. (2001), se axează pe reperele anatomice și constă în administrarea unimomentană („single shot”) a anestezicului local în planul fascial dintre mușchiul oblic abdominal intern și mușchiul transvers abdominal. Locul de inserție al acului este planșeul triunghiul Petit. Penetrarea acului este acompaniată de un „click”, care semnifică penetrarea fasciei transverse și constituie un indicator pentru determinarea profunzimii avansării acestuia [25].

Tehnica descrisă de Rafi A. (2001) se deosebește de abordul propus de O'Donnell B. și coaut. (2006), care sugerează ca locul de introducere a acului să fie superior de creasta iliacă. Acul va fi avansat până la producerea a două click-uri separate. Acestea sunt generate de penetrarea acului în planul fascial comun al mușchilor oblic intern și extern (click-ul nr. 1) și prin fascia mușchiului transvers abdominal (click-ul nr. 2), spre planșeul triunghiului Petit [23,25].

Mai târziu, Hebbard P. și coaut. (2007) au propus abordul ghidat ultrasonografic pentru realizarea blocului de plan transvers abdominal [14]. Tehnica echo-ghidată a fost, din start, propusă ca o metodă alternativă de efectuare a blocului TAP, menită să faciliteze realizarea acestuia, să crească rata succesului, să sporească siguranța și acuratețea procedurii, să reducă disconfortul pacientului, să diminueze incidența potențialelor complicații tehnice și rata eșecurilor. În cadrul acestei tehnici, transductorul ultrasonografic este plasat transversal pe peretele abdominal lateral, pe linia medio-axilară, la mijlocul distanței dintre re-

bordul inferior al coastei XII și creasta iliacă. Ultrasonografia asigură vizualizarea directă, în timp real, a țesuturilor moi ale peretelui abdominal (piele, țesut adipos, mușchi, fascii, peritoneu), precum și mișcarea acului care penetrează aceste structuri, injectarea și răspândirea anestezicului local. După vizualizarea planului transvers abdominal, acul penetrează pielea medial de transductorul ultrasonografic, fiind direcționat dinspre antero-medial spre postero-lateral (tehnică „in plane”- acul este avansat „paralel” cu transductorul). Astfel, acul va penetra structurile moi ale abdomenului până va fi atins nivelul fascial între aponevroza mușchilor oblic intern și transvers abdominal. Deplasarea acului este monitorizată continuu, ceea ce permite evitarea penetrării acestuia în cavitatea peritoneală. Imediat ce este atins planul transvers abdominal, se face proba de aspirație. Ulterior este injectat anestezicului local (15-20 ml). Administrarea anestezicului local este, la fel, monitorizată în timp real. Echografic, injectarea anestezicului se traduce prin apariția unei umbre hipocogene care îndepărtează cele două straturi musculare.

Hebbard P. (2008) propune o tehnică modificată de realizare a blocului TAP - abordul „oblic subcostal”, care îmbină avantajele blocului TAP și ale blocului mușchilor dreپți abdominali. Această metodă presupune abordarea porțiunii superioare a planului transvers abdominal, prin introducerea acului în imediata apropiere a rebordului costal [13].

Blocul TAP poate fi efectuat uni- sau bilateral, în acest scop pot fi utilizate ace de diverse dimensiuni și tipuri. Este descrisă și utilizarea cateterului epidural în scopul realizării unui bloc TAP continuu și prelungirii în timp a efectului acestuia. Blocul TAP efectuat după reperele anatomice, cu injectarea anestezicului local la nivelul triunghiului Petit, întrerupe transmiterea sensibilității dureroase de la terminațiile nervoase aferente ale țesuturilor moi ale peretelui abdominal anterior, înainte ca acestea să penetreze mușchii. Astfel, este realizat un bloc senzorial musculo-cutanat [6,21,22,34]. Din perspectiva anatomiei topografice a planului transvers abdominal este evident că blocul TAP protejează pacientul de durerea survenită în urma leziunii peretelui abdominal. Intervențiile chirurgicale care implică penetrarea în cavitatea peritoneală și manipularea organelor interne sunt asociate cu durere viscerală. Aceasta este produsă prin inflamație/spasm și va fi simțită de pacient, chiar dacă blocul TAP este efectuat cu succes [12,36]. Efectul senzorial al blocului TAP se dezvoltă relativ încet. Se consideră ca efectul clinic maximal se produce într-o perioadă de până la 60 de minute. De aceea, este recomandat ca blocul, să fie efectuat înainte de incizia țesuturilor moi, ceea ce ar oferi un

interval de timp adecvat pentru dezvoltarea efectului analgezic [18,35].

La moment, publicațiile oferă date contradictorii vis-a-vis de nivelul și extinderea blocului TAP realizat prin tehnica „single shot”. Unii autori afirmă că blocul TAP are o semnificație clinică (efect analgezic) preponderent pentru etajul inferior al peretelui abdominal, vizând în mod special dermatoamele T10 - L1. Totodată, aceiași cercetători exprimă îndoieli cu referire la utilitatea blocului TAP pentru analgezia ariilor supraombilicale [19,20,22,32]. De fapt, în prezent, profilul farmacocinetic și aria exactă de acțiune/răspândirea anestezicului local în cazul efectuării blocului de plan transvers abdominal nu este pe deplin studiată. Se pare că tehnica propusă de McDonnell J. și coaut, pe lângă efectul local, are și acțiune la distanță. Autorii insistă asupra extinderii efectului senzorial al blocului TAP până la nivelul dermatomului T7 [18]. Totodată, trebuie de menționat că datele literaturii demonstrează, în baza investigațiilor imagistice (rezonanță magnetică și tomografie computerizată), răspândirea substanței de contrast și a anestezicului local prin planul transvers abdominal până la nivelul mușchiului quadratus lumborum și ariile paravertebrale intratoracice [6,20]. Un studiu clinic randomizat a confirmat efectul analgezic supraombilical al blocului TAP. În cadrul acestei cercetări incizia se efectua pe linie mediană, supraombilical, pentru chirurgia de colon. În același timp, o serie de publicații semnate de Hebbard P. (2007), Webster K. (2008) și Shibata Y. și coaut. (2007), au eșuat să certifice răspândirea efectului analgezic al blocului de plan transvers abdominal în direcție cranială față de ombilic. În rezultat, acești autori susțin că tehnica TAP este binevenită, în exclusivitate, pentru chirurgia abdominală inferioară [14,28,24]. Aceași opinie este fundamentată și de alți autori [1,6,9].

McDonnell J. și coaut. (2007) au efectuat un studiu cadaveric, arătând răspândirea obiectivă a albastrului de metilen în spațiul transvers abdominal, injectat prin triunghiul Petit, după reperele anatomice [22]. Tran T. și coaut. (2009) au confirmat printr-un studiu cadaveric răspândirea substanței de contrast până la dermatoamele T11, T12 și L1 după efectuarea blocului TAP. Totodată Tran T. a reușit să confirme răspândirea colorantului până la nivelul T10 doar în 50% de cazuri [32]. Ca urmare, autorii au constatat că efectul analgezic al blocului TAP, prin injectare unică, este rezonabil să fie proiectat pe dermatoamele T10 și L1. Acest efect poate fi facilitat prin injectarea subcostală a anestezicului local, iar răspândirea probabilă a blocului va atinge nivelul T7 [2,32]. Milan Z. și coaut. (2011) au publicat rezultatele unui studiu cadaveric, prin care au arătat că nivelul de răspândire

a substanței de contrast este variabil în funcție de modalitatea injectării, locul de injectare, implicarea nervoasă fiind diferită [19]. Abordul subcostal asigură o extindere cranială mai largă (T7-T12) a contrastului, versus administrarea medio-axilară (T10-L1) sau la nivelul triunghiului Petit (T10-L1). Astfel, se impune concluzia că abordul medio-axilar și prin triunghiul Petit vor fi utilizate pentru chirurgia abdominală inferioară (dermatoamele T10-L1), pe când abordul subcostal urmează să fie utilizat pentru chirurgia abdominală supra-ombilicală, cu extindere până la dermatomul T7 [19]. În același timp, cercetările cu privire la extinderea blocului TAP continuă, ceea ce ar putea modifica indicațiile de utilizare a acestuia.

Nu există evidențe pentru a recomanda un anumit volum de anestezic local pentru efectuarea blocului TAP. Cercetătorii au utilizat volume variate. Unele protocoale de cercetare au determinat volumul de anestezic local administrat în dependență de masa corporală a pacientului, fără a oferi recomandări cu privire la doza optimă [20]. În literatura de specialitate există un număr limitat de studii anatomice care ar compara caracterul și intensitatea răspândirii substanței de contrast, implicarea ramurilor nervoase în dependență de locul administrării și volumul de anestezic local injectat în planul transvers abdominal [19]. La fel, nu există cercetări care să examineze comparativ gradul și modalitatea de răspândire a substanței de contrast în funcție de volumul de substanță administrat [36].

Uzual, majoritatea medicilor injectează un volum cuprins între 15-30 ml până la 60 ml de anestezic local, în diverse concentrații, pentru efectuarea blocului TAP. Dozele mari de anestezic pun, însă, în pericol siguranța pacientului, din cauza efectelor toxice sistemice. Townsley P. și French J. (2011) au indicat un volum de până la 20 ml de anestezic local necesar pentru infiltrarea întregului spațiu transvers abdominal [25]. Rafi N. (2001) a utilizat același volum, 20 ml de anestezic local, pentru fiecare hemi-abdomen, pentru a obține un bloc clinic eficient [20]. McDonnell J. și coaut. (2004) au folosit 20 ml de sol Lidocaină 0.5% bilateral pe voluntari sănătoși [21]. Moeschler S. și coaut. (2013), dimpotrivă, optează pentru un volum de 15 ml de anestezic local injectat la nivelul fiecărui hemiabdomen [24].

Tran T. și coaut. (2009), Barrington M. și coaut. (2009) au stabilit că răspândirea anestezicului local administrat pentru efectuarea blocului TAP este dependentă de volumul injectat, numărul și locul injectărilor [23,25]. Moeschler S. și coaut. (2013) insistă asupra unei corelații directe între răspândirea cranio-caudală a substanței de contrast administrate în spațiul transvers abdominal la cadavre proaspete, neîmbălsămate și volumele mediului de contrast

utilizat [24]. În același timp, autorii n-au reușit să scoată în evidență o relație directă între răspândirea antero-posterioară sau transversală a contrastului și volumul de substanță injectată. Moeschler S. și coaut. (2013) explică variabilitatea răspândirii colorantului în spațiul transvers abdominal, în funcție de înălțimea, greutatea subiecților și intervențiile chirurgicale suportate în anamneză [24]. Tran T. și coaut. (2009), într-un alt studiu cadaveric, au analizat răspândirea albastrului de anilină 0,25%, după administrarea bilaterală la nivelul planului transvers abdominal. La necropsie a fost determinată o extensie cranio-caudală a colorantului cu o medie de $6,12 \pm 2,25$ cm și circumferențială de $7,38 \pm 1,47$ cm. Dermatoamele acoperite au fost T10 (50%), T11 (100%), T12 (100%), L1 (93%) [23].

Divergențele vis-a-vis de metoda de efectuare a blocului TAP și extinderea maximală a efectului analgezic în funcție de tipul intervenției chirurgicale rămân a fi actuale. Administrarea anestezicului local în regiunea triunghiului Petit, precum și abordul medio-axilar sunt dovedite a fi eficiente, din perspectiva efectului analgezic, în perioada postoperatorie imediată. Totodată, capacitatea acestora de a induce un efect analgezic pe termen lung este un subiect contradictoriu, cu multe necunoscute [6,26]. Există publicații care insistă pe o strategie combinată (abordul posterior + sub-costal) pentru a potența și a prelungi în timp efectul analgezic. În acest sens, trebuie de menționat că dovezile oferite sunt ambigui [6,26].

Blocul de plan transvers abdominal este recomandat drept componentă al managementului durerii post-operatorii acute în cadrul strategiilor multimodale de analgezie [9,15,26,36]. O meta-analiză, efectuată de Siddiqui M. și coaut. (2011), concepută pentru a determina eficacitatea clinică a blocului TAP, raportează diminuarea consumului de morfină în primele 24 de ore după operație [29]. În aceeași ordine de idei, Charlton S. și coaut. (2010), au stabilit diminuarea semnificativă a dozelor de morfină (de la 38 mg până la 6 mg) utilizate în lotul pacienților cu bloc TAP versus lotul control [6]. Autorii n-au identificat diferențe semnificative în termeni de sedare postoperatorie sau incidența efectelor adverse ale opioizilor (greață, vomă).

Kawahara R. și coaut. (2015) au studiat efectul analgezic al blocului TAP (prin abord medioaxilar), echo-ghidat, după laparoscopiile ginecologice. Rezultatul constatat reflectă faptul că tehnica contribuie la diminuarea durerii postoperatorii atât în repaus, cât și la mobilizarea pacientelor (blocul TAP a fost parte a unui protocol de analgezie multimodală) [15]. Carney J. și coaut. (2008), Atim A. și coaut. (2011) au confirmat efectul analgezic al blocului TAP în histe-

rectomia totală abdominală [1,5]. Din contra, Griffith J. și coaut. (2010) n-au identificat un efect analgezic semnificativ al blocului TAP în chirurgia ginecologică majoră, comparativ cu analgezia multimodală care n-a implicat blocul TAP [12].

Eficiența analgezică, în condiții clinice, a blocului de plan transvers abdominal (uni- și/sau bilateral), pentru chirurgia abdominală, este confirmată de studii randomizate pentru diverse scenarii clinice: chirurgia colorectală, histerectomia, apendectomia, operația cezariană, colecistectomia laparoscopică, repararea herniilor inghinale, prostatectomia și transplantul renal [1,5,9,6,26]. Publicațiile menționate au confirmat superioritatea și eficiența blocului TAP pentru micșorarea scorurilor de durere și a consumului de opioizi, incidenței reacțiilor adverse legate de utilizarea analgezicelor opioide. În acest context, este important de menționat faptul că blocul de plan transvers abdominal are repercusiuni hemodinamice ne semnificative. Grație acestui fapt, tehnica poate fi recomandată spre aplicare, chiar și în cazul pacienților hipotensivi. Blocul TAP nu induce sedarea pacientului. La nivelul membrilor inferioare, blocul de plan transvers abdominal nu interferă cu funcțiile motorii și senzoriale. Așadar, blocul TAP este un argument în favoarea mobilizării precoce a pacienților după chirurgia abdominală [1,5,9,6,26]. În pofida celor menționate anterior, blocul TAP poate servi drept alternativă robustă pentru analgezia epidurală postoperatorie în cazurile clinice când ultima nu poate fi efectuată sau este contraindicată.

Totuși, impactul blocului TAP, efectuat preventiv intervenției chirurgicale, asupra intensității durerii intra- și postoperatorii la pacientele supuse histerectomiei abdominale nu este clar, fiind necesare noi studii clinice, pentru definitivarea acestuia. În mod similar, semnificația blocului TAP în chirurgia reparatorie a peretelui abdominal urmează să fie studiată. O altă arie controversată o reprezintă capitolul dozelor și anestezicelor locale utilizate pentru efectuarea blocului TAP. Heterogenitatea informațiilor disponibile la ora actuală poate limita implementarea clinică a rezultatelor studiilor. Îmbucurător este faptul că, deocamdată, nu au fost raportate cazuri de toxicitate sistemică a anestezicelor locale după efectuarea blocului TAP.

Concluzii

În ultimii ani, blocurile regionale pretind să devină componente obligatorii ale terapiei multimodale a durerii acute postoperatorii. În acest context, o atenție deosebită o merită blocul de plan transvers abdominal, datorită efectului protectiv contra durerii abdominale parietale, tehnicii simple, incidenței mici a complicațiilor și acceptabilității sporite din partea

pacienților. Chiar dacă riscul complicațiilor este minim, iar rata de succes este înaltă, în special în cazul utilizării ultrasunetului pentru identificarea planului transvers abdominal, blocul TAP este o tehnică de analgezie postoperatorie cu potențial clinic neexplorat la maxim.

Totodată, se impune necesitatea unor studii suplimentare care să cerceteze posibile noi aplicații clinice ale blocului TAP; să definitiveze eficacitatea blocului de plan transvers abdominal în funcție de caracterul intervenției chirurgicale; să evalueze impactul abordului utilizat pentru analgezia diverselor intervenții chirurgicale; să studieze momentul instalării blocului TAP, precum și implicarea segmentele nervoase, extinderea efectului analgezic. În același context, schemele de dozare a anesteziului local, tipul anesteziului local, utilizarea adjuvanților necesită să fie determinate.

Bibliografie

1. Atim A, Bilgin F, Kilickaya O, Purtuloglu T, Alanbay I, Orhan ME, et al. The efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in patients undergoing hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:630-4.
2. Barrington M.J., Ivanusic J.J., Rozen W.M., Hebbard P. Spread of injectate after ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Anaesthesia*. 2009;64:745-50.
3. Baxi V. Management of acute pain. *J Assoc Physicians India* 63 (2 Suppl), 14-20. 2 2015.
4. Brennan F, Carr D B, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg*. 2007;105(1):205-221.
5. Carney J, McDonnell JG, Ochana A, Bhinder R, Laffey JG. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 2008;107(6):2056-2060.
6. Charlton, A., Cyna M., Middleton P., Griffiths J.D. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 8, Article ID CD007705, 2010.
7. Chen, J.Y., Ko, T.L., Wen, Y.R., Wu, S.C., Chou, Y.H., Yien, H.W. & Kuo, C.D., Opioid-sparing effects of ketorolac and its correlation with the recovery of postoperative bowel function in colorectal surgery patients: a prospective randomized double-blinded study. *Clin J Pain*. 2009;25(6):485-489.
8. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
9. French JL, Mccullough J, Bachra P, Bedford NM. Transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean section in a patient with an intracranial lesion. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:52-54.
10. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL: Incidence, patient satisfaction, and perceptions of postsurgical pain: Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 30:149-160, 2014.
11. Garimella V, Cellini C. Postoperative Pain Control. *Colon Rectal Surg* 2013;26:191-196.
12. Griffiths JD, Middle JV, Barron FA, Grant SJ, Popham PA, Royse CF. Transversus abdominis plane block does not provide additional benefit to multimodal analgesia in gynecological cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010;111:797-801.
13. Hebbard P. Subcostal transversus abdominis plane block under ultrasound guidance. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106:674-5.
14. Hebbard P, Fujiwara Y, Shibata Y, Royse C. Ultrasound Guided Transversus Abdominis Plane Block. *Anaesthesia & Intensive Care*; 2007; 35(4): 616-7.
15. Kawahara R, Tamai Y, Yamasaki K, Okuno S, Hanada R, Funato T. The analgesic efficiency of ultrasound-guided transversus abdominis plane block with mid-axillary approach after gynecologic laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol-ClinPharmacol* 2015;31(1):67-71.
16. Kumar KH, Elavarasi P. Definition of pain and classification of pain disorders *Journal of Advanced Clinical & Research Insights* (2016), 3, 87-90.
17. Lissauer J, Mancuso K, Merritt C, Prabhakar A, Kaye AD, Urman RD. Evolution of the transversus abdominis plane block and its role in postoperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(2): 117-126.
18. McDonnell JG, O'Donnell BD, Tuite D, Farrell T, Power C. The Regional Abdominal Field Infiltration Technique Computerised Tomographic and Anatomical Identification of a Novel Approach to the Transversus Abdominis Neuro-Vascular Fascial Plane; *Anaesthesiology*; 2004; 101: A899.
19. Milan Z, Tabor D, McConnell P, et al. Three different approaches to transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Med Glas Zenica*. 2011;8(2):181-84.
20. Moeschler SM, Murthy NS, Hoelzer BC, Gazeika HM, Rho RH, Pingree MJ. Ultrasound-guided transversus abdominis plane injection with computed tomography correlation: a cadaveric study. *Journal of Pain Research* 2013;6 493-496.
21. Mrunalini P, Raju N, Nath V, Saheb S. Efficacy of transversus abdominis plane block in patients undergoing emergency laparotomies. *Anesth Essays Res*. 2014 Sep-Dec; 8(3): 377-382.
22. Niraj G, Kelkar A, Jeyapalan I et al. Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. *Anaesthesia* 2011; 66: 465-471.
23. O'Donnell BD, McDonnell JG, McShane AJ, The Transversus Abdominis Plane (TAP) block in open retro-

pubic prostatectomy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 31, no. 1, article 91, 2006.

24. Petersen PL, Mathiesen O, Torup H, Dahl JB. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia? A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 May; 54(5):529-35.

25. Rafi AN., "Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle," *Anaesthesia*, vol. 56, no. 10, pp. 1024–1026, 2001.

26. Ripollés J, Mezquita SM, Abad A, Calvo J. Analgesic efficacy of the ultrasound-guided blockade of the transversus abdominis plane - a systematic review. *Braz J Anesthesiol*. 2015 Jul-Aug; 65 (4):255-80.

27. Rozen WM, Tran TMN, Ashton MW, Barrington MJ, Ivanusic JJ, Taylor GI. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall. *Clinical Anatomy*, vol. 21, no. 4, pp. 325–333, 2008.

28. Shibata Y, Sato Y, Fujiwara Y, Komatsu T. Transversus abdominis plane block. *Anesthesia and Analgesia* 2007;105:883.

29. Siddiqui MR, Sajid MS, Uncles DR, Cheek L, Baig MK. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transversus abdominis plane block. *J Clin Anesth*. 2011 Feb; 23(1):7-14.

30. Tan M, Law LS, Gan T. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery

pathways. *Can J Anaesth*. 2015 Feb;62(2):203-18. doi: 10.1007/s12630-014-0275-x.

31. Townsley P, French J. Transversus abdominis plane block anaesthesia tutorial of the week 239. [Free full text] Available at <https://www.aagbi.org/sites/default/files/239%20Transversus%20Abdominus%20Plane%20Block.pdf>

32. Tran TMN, Ivanusic JJ, Hebbard P, et al. Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Br J Anaesth* 2009; 102(1): 123-7.

33. Upp J, Kent M, Tighe PJ. The evolution and practice of acute pain medicine. *Pain Med*. 2013 Jan; 14(1):124-44. doi: 10.1111/pme.12015. Epub 2012 Dec 13.

34. Webster K. The Transversus Abdominis Plane (TAP) block: Abdominal plane regional anaesthesia. *Update in Anaesthesia*; 2008;24: 25-30. <http://update.anaesthesiologists.org/wpcontent/uploads/2009/10/Transversus-Abdominis-Plane-TAP-Block.Pdf>

35. Yarwood J, Berrill A. Nerve blocks of the anterior abdominal wall. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2010;10(6):182-186.

36. Young M, Gorlin A, Modest V, Quraishi S. Clinical Implications of the Transversus Abdominis Plane Block in Adults Review Article Hindawi Publishing Corporation Anesthesiology Research and Practice Volume 2012, Article ID 731645, 11 pages doi:10.1155/2012/731645.

ARTICOLE ORIGINALE

CHISTURILE ODONTOGENE ALE MAXILARELOR. DATE STATISTICE

Oleg Zănoagă – conf. univ., dr. șt. med.,
Andrei Mostovei – asist. univ., dr. șt. med.,
Gabriela Motelica – asist. univ.,
Andrei Nosaci – medic rezident,
Nicolae Chele – conf. univ., dr. șt. med.

Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 22 205274, oleg.zanoaga@usmf.md

Rezumat

Scopul studiului a fost de a efectua o analiză retrospectivă a morbidității pacienților cu chisturi în teritoriul oro-maxilo-facial internați în secția de chirurgie oro-maxilo-facială a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău în perioada anilor 2010-2014. În acest scop au fost studiate fișele medicale ale 449 de pacienți spitalizați pe parcursul anilor 2010-2014 cu diverse chisturi ale teritoriului oro-maxilo-facial. S-a constatat că frecvența pacienților cu chisturi localizate în teritoriul oro-maxilo-facial a constituit 6% din numărul total de pacienți (7465) spitalizați în perioada evaluată. Analiza datelor statistice a demonstrat că majoritatea chisturilor au fost de origine odontogenă (94%), cu o localizare mai frecventă pe maxilarul superior (57%). Analiza metodelor de tratament a demonstrat o rată sporită de utilizare a chistectomiei (90%) efectuată în 98% de cazuri cu anestezie loco-regională cu potențare.

Cuvinte-cheie: chisturi odontogene ale maxilarelor, date statistice

Summary. Odontogenic jaw cysts. Statistic data

The purpose of the study was to perform a retrospective study of the incidence of the cysts in oro-maxillo-facial (OMF) region in the OMF surgery department from 2010 till 2014. It was determined that the incidence of cysts in OMF region was 6% from all the patients treated in OMF surgery department between 2010 and 2014. The majority (94%) of them had odontogenic etiology with predominant localization on the maxilla (57%). The analysis of the treatment methods showed that cystectomy was performed in 90% of cases. Statistical analysis showed significantly predominant use of loco-regional anesthesia with potentiation (98%).

Key words: odontogenic jaw cysts, statistic data

Резюме. Одонтогенные кисты челюстей. Статистические данные

Целью данного исследования было проведение ретроспективного анализа заболеваемости у больных с кистами в челюстно-лицевой территории, госпитализированных в отделении челюстно-лицевой хирургии Института Экстренной Медицинской Помощи в Кишиневе с 2010 по 2014 гг. Были изучены медицинские карты 449 пациентов, поступивших в больницу с 2010 по 2014 гг. с различными кистами челюстно-лицевой территории. Было установлено, что частота пациентов с локализованными кистами в челюстно-лицевой территории составляла 6% от общей численности населения (7465), госпитализированных в течение периода оценки. Анализ статистических данных показал, что большинство кист являлись одонтогенного происхождения (94%), с более распространенным местоположением в верхней челюсти (57%). Анализ методов лечения продемонстрировал высокий коэффициент использования цистэктомии (90%), проводимой в 98% случаев на фоне местной анестезии с потенцированием.

Ключевые слова: одонтогенные кисты челюстей, статистические данные

Introducere

Țesuturile dure ale teritoriului oro-maxilo-facial sunt adeseori sediul unor formațiuni chistice, care îmbracă aspecte variate în funcție de forma anatomopatologică, localizare, dimensiune etc. Chisturile maxilare reprezintă un grup heterogen de formațiuni cavitare endosoase câpțușite de o membrană epiteli-

ală și au un conținut lichid, semisolid sau gazos [1,2]. Dintre toate tumorile și pseudotumorile de maxilare, 80-85% constituie chisturile odontogene, dintre care în 95% de cazuri sunt înregistrate chisturile radiculare [3,4,5,6]. Cel mai frecvent aceste formațiuni se dezvoltă ca rezultat al complicațiilor cariei dentare și anume al parodontitelor cronice apicale granulo-

matoase [2]. În alte cazuri ele se dezvoltă ca rezultat al dereglării dezvoltării stratului de smalț al foliculului dentar [1,2]. Incidența mărită a chisturilor maxilare a fost determinată prevalent la persoanele în vârstă de 20-40 de ani [2,4,5].

Aceste formațiuni au o importanță deosebită pentru medicul stomatolog practician atât prin evoluția îndelungată asimptomatică endoosoasă, cât și prin apariția unor dificultăți de diagnostic și tratament. Prin urmare, considerăm că realizarea unui studiu statistic al morbidității pacienților cu chisturi localizate în teritoriul oro-maxilo-facial este de o reală importanță și de mare actualitate.

Scopul studiului – analiza clinico-epidemiologică a morbidității pacienților cu chisturi în teritoriul oro-maxilo-facial, internați în secția de chirurgie oro-maxilo-facială în perioada anilor 2010-2014.

Material și metode

Pentru realizarea studiului respectiv au fost studiate fișele medicale ale 449 de pacienți spitalizați cu diverse chisturi ale teritoriului oro-maxilo-facial în secția de chirurgie oro-maxilo-facială (OMF) a Institutului de Medicină Urgentă (IMU) din or. Chișinău pe parcursul anilor 2010-2014.

Pentru analiza retrospectivă a morbidității pacienților incluși în studiu a fost întocmit un chestionar care conținea date despre nr. fișei medicale din arhiva IMU, numele și prenumele pacientului, sexul, vârsta, data internării și externării, profesia, domiciliul, diagnosticul clinic definitiv, modul de adresare, timpul scurs de la debutul bolii, frecvența adresării, bolile concomitente, starea generală la adresare, tratamentul efectuat, tipul intervenției chirurgicale (accesul, tipul anesteziei).

Pentru colectarea datelor au fost create fișiere de tip „bază de date”, în care au fost introduși toți parametrii luați în considerare pentru a fi studiați. Pentru stocarea, analiza și redarea datelor s-a utilizat Microsoft Office 2007 Professional (Word, Excel și Power Point).

Rezultate și discuții

Pe parcursul anilor 2010-2014 în secția de chirurgie OMF a IMU au fost spitalizați 7465 de pacienți, dintre care 449 (6,0%; 95%ÎI [5,5-6,6]) au avut chisturi ale teritoriului OMF (Figura 1).

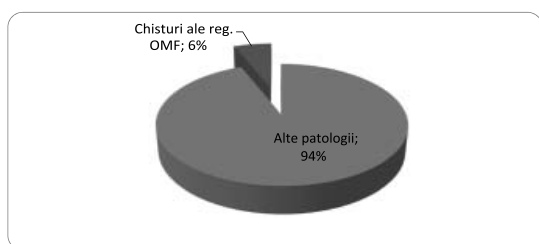


Fig. 1. Frecvența chisturilor la pacienții spitalizați în secția de chirurgie OMF a IMU în anii 2010-2014 (%)

Conform analizei fișelor medicale ale tuturor pacienților incluși în studiu se poate de constatat faptul că chisturile de etiologie odontogenă sunt întâlnite mai des – 422 (94,0%; 95%ÎI [91,8-96,2]), decât cele de etiologie neodontogenă - 27 (6,0%; 95%ÎI [0,3-2,4]). Rezultatele sunt prezentate în Figura 2.

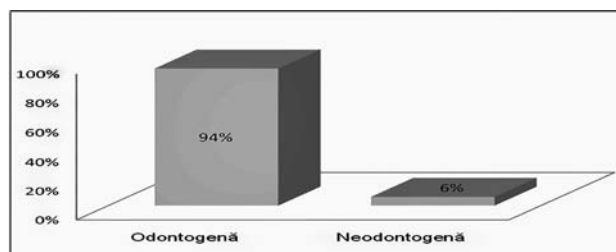


Fig. 2. Structura chisturilor în funcție de etiologie (%)

Din cei 422 de pacienți internați cu chisturi odontogene ale teritoriului OMF, 268 au fost bărbați (63,5%; 95%ÎI [58,9-68,1]) și 154 - femei (36,5%; 95%ÎI [31,9-41,1]). În următoarea figură (Figura 3) este reprezentată structura pacienților internați cu chisturi maxilare ale teritoriului OMF în funcție de gen (%).

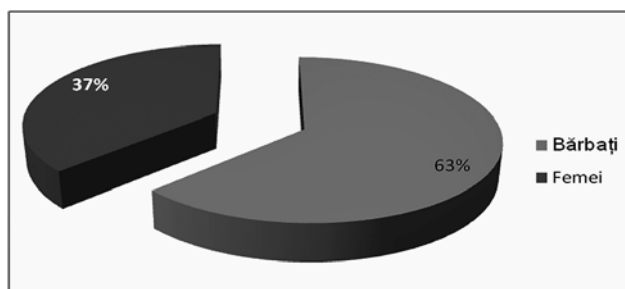


Fig. 3. Structura pacienților internați cu chisturi odontogene în funcție de gen (%)

Vârsta celor 422 de pacienți incluși în studiu a fost cuprinsă între 17 și 85 de ani, constituind în medie 34,2±5,63 de ani.

Populația urbană a fost afectată mai des de chisturi ale regiunii OMF - 249 de persoane (59,0%; 95%ÎI [54,3-63,7]), iar populația rurală a constituit 173 (41,0%; 95%ÎI [36,3-45,7]) (Figura 4).

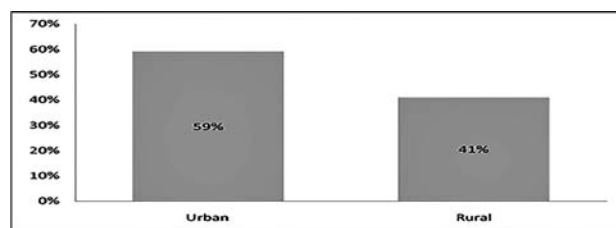


Fig. 4. Structura pacienților internați cu chisturi în funcție de domiciliu (%)

Din pacienții cu chisturi ale regiunii OMF, persoanele angajate s-au adresat cel mai frecvent – 226 (53,5%; 95%ÎI [48,8-58,3]), persoanele neangajate

ocupând al doilea loc după frecvență - 106 (25,1%; 95%ÎI [21,0-29,3]); mai rar s-au adresat pensionarii - 40 (9,5%; 95%ÎI [6,7-12,3]), studenții - 26 (6,2%; 95%ÎI [3,9-8,5]), persoanele cu grad de invaliditate - 14 (3,3%; 95%ÎI [1,6-5,0]) și elevii - 10 (2,4%; 95%ÎI [0,9-3,8]). În următoarea figură (Figura 5) este prezentată frecvența în funcție de profesie.

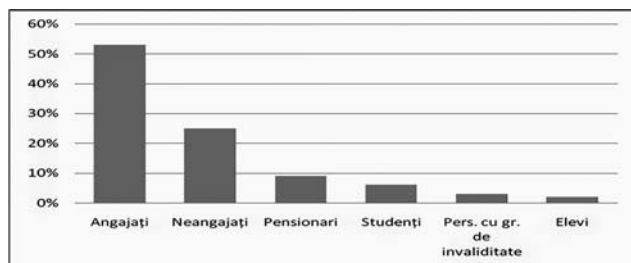


Fig. 5. Structura pacienților internați cu chisturi în funcție de profesie (%)

Din numărul total de pacienți cu chisturi odontogene care s-au adresat și ulterior au fost internați în spitalul de urgență în perioada evaluată, 412 (97,6%; 95%ÎI [96,2-99,1]) s-au adresat de sine stătător, iar 10 (2,4%; 95%ÎI [0,9-3,8]) pacienți au fost transportați cu ambulanța (Figura 6).

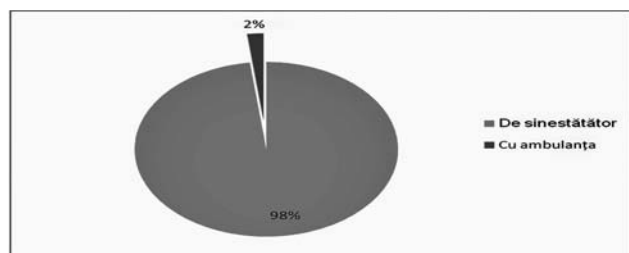


Fig. 6. Structura pacienților internați cu chisturi odontogene în funcție de modul de adresare (%)

După tipul internării deosebim pacienți internați în mod urgent - 314 (74,4%; 95%ÎI [70,2-78,6]) și pacienți internați în mod planic - 108 (25,6%; 95%ÎI [21,4-29,8]) (Figura 7).

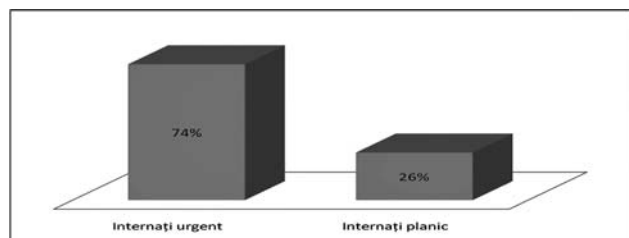


Fig. 7. Structura pacienților internați cu chisturi odontogene ale teritoriului OMF în funcție de tipul internării (%)

În dependență de timpul scurs de la debutul bolii (Figura 8), cel mai frecvent s-au adresat cei, debutul bolii cărora a fost cu 0-48 ore în urmă - 152 (36,0%;

95%ÎI [31,4-40,6]), apoi sunt cei care se consideră bolnavi deja de 48-72 ore - 89 (21,0%; 95%ÎI [17,2-25,0]), cei cu debutul bolii cu 72-96 ore în urmă - 83 (19,7%; 95%ÎI [15,9-23,5]), care s-au adresat după 96-120 de ore - 34 (8,1%; 95%ÎI [5,5-10,7]) și cei cu debutul bolii >5 zile - 63 (14,9%; 95%ÎI [11,5-18,3]). Astfel, durata medie de adresare după debutul bolii constituie 64,4±6,2 ore.

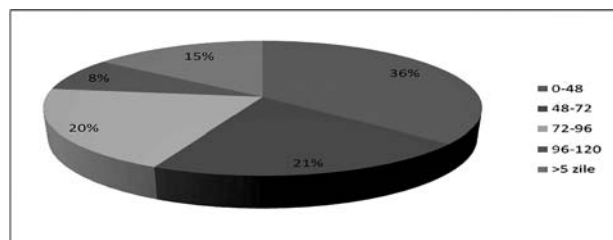


Fig. 8. Structura pacienților internați în mod urgent cu chisturi în funcție de timpul scurs de la debutul bolii (%)

După frecvența adresării, cel mai des s-au adresat la orele 06:00-12:00 - 338 (80,1%; 95%ÎI [76,3-83,9]), la orele 12:00-18:00 - 68 de persoane (16,1%; 95%ÎI [12,6-19,6]), la orele 18:00-24:00 - 14 persoane au fost internate (3,3%; 95%ÎI [1,6-5,0]) și între orele 24:00-6:00 - s-au adresat 2 pacienți (0,5%; 95%ÎI [-0,2-1,1]). Rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 9.

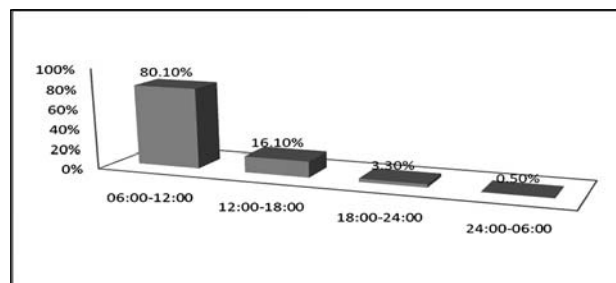


Fig. 9. Structura pacienților internați cu chisturi odontogene în funcție de frecvența de adresare (%)

În dependență de localizarea formațiunii chistice (Figura 10), observăm că chisturile odontogene sunt mai frecvent localizate pe maxilarul superior - 242 (57,3%; 95%ÎI [52,6-62,1]), după care urmează maxilarul inferior - 180 (42,7%; 95%ÎI [37,9-47,4]).

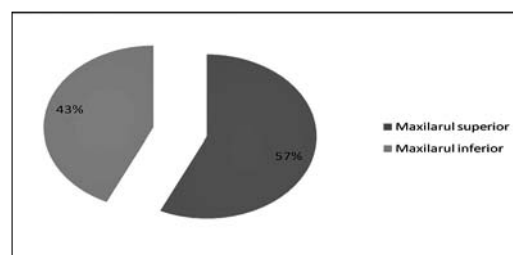


Fig. 10. Structura pacienților internați cu chisturi odontogene ale teritoriului OMF în funcție de maxilarul afectat (%)

Tratamentul chirurgical al chisturilor odontogene (Figura 11) a fost predominant – la 415 pacienți (98,3%; 95%ÎI [97,1-99,6]), iar în 7 cazuri (1,7%; 95%ÎI [0,4-2,9]) pacienții au refuzat tratamentul din motive subiective.

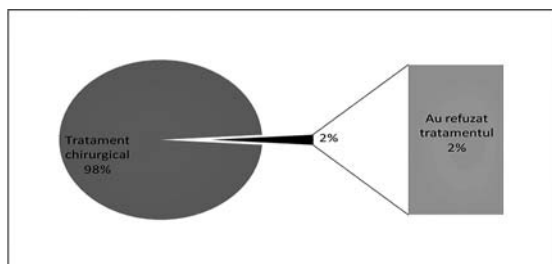


Fig. 11. Structura pacienților tratați cu chisturi în funcție de tipul de tratament (%)

În majoritatea cazurilor (414 cazuri sau 98,1%; 95%ÎI [96,8-99,4]), tratamentul chirurgical al chisturilor odontogene a fost efectuat sub anestezie locală cu potențare. Anestezia generală a fost utilizată la 8 pacienți (1,9%; 95%ÎI [0,6-3,2]). Datele sunt prezentate în Figura 12.

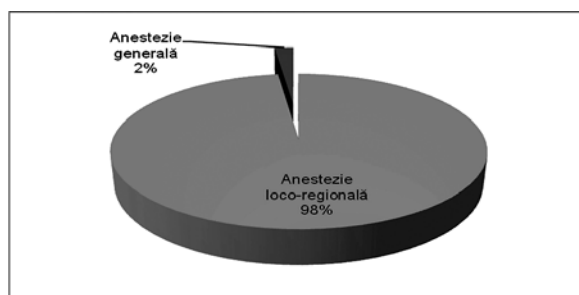


Fig. 12. Tratamentul chirurgical al chisturilor în funcție de tipul de anestezie (%)

Structura intervențiilor chirurgicale efectuate la pacienții cu chisturi odontogene este prezentată în Figura 13: chistectomie – 372 (88,2%; 95%ÎI [85,1-91,2]), deschiderea abcesului – 31 (7,3%; 95%ÎI [4,9-9,8]), chistotomie (marsupializarea) – 12 (2,8%; 95%ÎI [1,3-4,4]).

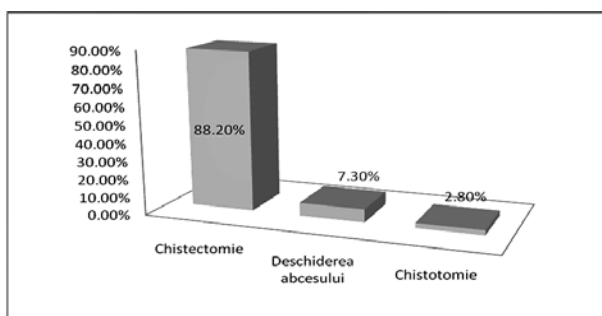


Fig. 13. Structura intervențiilor chirurgicale efectuate la pacienții cu chisturi odontogene (%)

Din cele 31 de intervenții chirurgicale efectuate, la 25 de pacienți s-a efectuat deschiderea abcesului fără extracția dintelui cauzal, iar în 6 cazuri deschiderea colecției purulente a fost asociată cu extracțiile dentare (Figura 14).

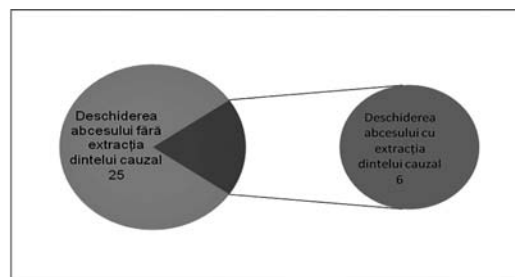


Fig. 14. Structura intervențiilor chirurgicale de deschidere a abcesului efectuate la pacienții cu chisturi odontogene suprainfectate la nivelul maxilarelor (cazuri)

Din cele 372 de cazuri operate prin chistectomie, în 167 de cazuri (44,9%; 95%ÎI [39,8-49,9]) s-a efectuat chistectomia, în 104 (28%; 95%ÎI [23,4-32,5]) - chistectomia a fost asociată cu rezecția apicală, în 82 (22,0%; 95%ÎI [17,8-26,3]) - chistectomia a fost asociată cu extracția dentară și în 19 cazuri (5,1%; 95%ÎI [2,9-7,3]) chistectomia a fost asociată cu sinusotomie (Figura 15).

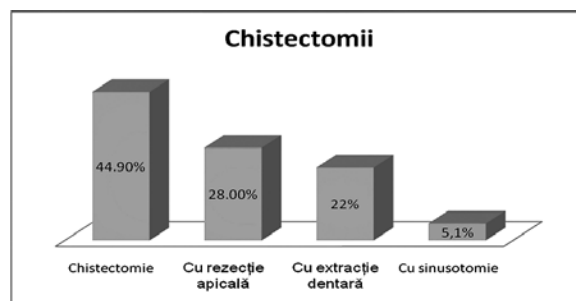


Fig. 15. Structura intervențiilor chirurgicale de chistectomie efectuate la pacienții cu chisturi odontogene la nivelul maxilarelor (%)

Concluzii

1) Frecvența pacienților cu chisturi localizate în teritoriul oro-maxilo-facial a constituit 6% din numărul total de pacienți (7465) spitalizați în secția de chirurgie OMF în perioada anilor 2010-2014.

2) Analiza datelor statistice a fișelor medicale ale pacienților cu chisturi, spitalizați în secția de chirurgie OMF, a constatat că majoritatea au fost de origine odontogenă (94%), cu o localizare mai frecventă pe maxilarul superior (57%).

3) Analiza metodelor de tratament aplicate la pacienții cu chisturi ale maxilarelor a demonstrat o rată sporită de utilizare a chistectomiei (90%).

4) Analiza statistică a metodelor de anestezie uti-

lizate a demonstrat o predominare semnificativă a anesteziei loco-regionale cu potențare (98%).

Bibliografie

1. Bucur A., Vila C.N., Lowry J., Acero J., *Compendiu de chirurgie oro-maxilo-facială*, București: Art Group, 2009; 242-289.
2. Timoșca G., Burlibașa C., *Chirurgie buco-maxilo-facială*, Chișinău: Universitas, 2007; 377-392.
3. Turanscaia I., Șcerbatiuc D., *Diagnosticul și trata-*

mentul chisturilor radiculare. Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", 2012; 4: 389-395.

4. Mărgăritescu C., Simionescu C., Surpățeanu M., *Tumori și Pseudotumori Maxilare*, Editura Sitech, 2010; 152-159.

5. Shear M., Spreight P.M., *Cysts of the Oral and Maxillofacial Regions (4th edition)*, 2007; 123-143.

6. Безруков В.М., Григорьянц Л.А., Рабухина Е.А., Бадалян В.А., *Амбулаторная хирургическая стоматология. Современные методы*, Москва: МИА, 2004; 5-30.

EXPANSIUNEA CRESTELOR ALVEOLARE MANDIBULARE CU INSERAREA SIMULTANĂ A IMPLANTELOR DENTARE

Dumitru Sîrbu^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.

¹Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Clinica stomatologică SRL „OMNI DENT”

tel: +373 79579654, dumitru.sirbu@usmf.md

Rezumat

Expansiunea creștelor alveolare mandibulare în atrofia pronunțată Tip B-w Misch creează condiții prielnice pentru inserarea simultană a implantelor dentare. Scop: Evaluarea metodei de osteoplastie prin expansiunea creștelor alveolare mandibulare cu inserarea simultană a implantelor dentare. Material și metodă: Acest studiu a inclus 30 pacienți, cu vârsta 27 - 74 ani și media de 46,6±2,30 ani, care s-au adresat în clinica stomatologică „OMNI DENT”, în perioada 2013-2016. S-au utilizat implantele înguste cu diametru 3,2 mm, 3,5 mm, 3,6 mm și lungime 8,0 mm, 10,0 mm și 11,5 mm de Tip Dentium și AB. Expansiunea creștei alveolare s-a efectuat cu piezotomul și kitul destinat acestei proceduri. Rezultate: Evaluarea s-a efectuat la adresarea pacienților pentru etapa a II-a care a fost între 4 și 20 luni cu o medie de 7,71±0,76 luni. Din 30 pacienți la etapa a doua s-au adresat 21 din care 11 fără și 10 cu resorbție. La 19 implante profunzimea resorbției medii totale a constituit 1,6±0,08 mm, din mezial 1,65±0,08 mm, iar din distal 1,54±0,07 mm. Resorbția în perioada de evaluare este prezentă la ambele tipuri de implante și constituie în mediu 27,5%. Gradul resorbției a fost mai accentuată la AB (media 1,84±0,12 mm) comparativ cu Dentium (media 0,87±0,08 mm). Augmentarea cu os aloplastic a micșorat neesențial resorbția constituind 1,56±0,07 mm comparativ cu 1,68±0,08 mm. Concluzie: Metoda de expansiune a creștei alveolare mandibulare este simplă, miniinvazivă, cu reabilitare precoce a pacienților. Resorbția este minimală și poate fi acceptată comparativ cu neajunsurile altor metode de osteoplastie.

Cuvinte-cheie: implantare, piezotom, expansiune creastă, biomaterial, resorbție

Summary. Alveolar ridge splitting with simultaneously implant placement

Ridge splitting with bone expansion in case of severe atrophy (Type B-w Misch) creates favorable conditions for simultaneously dental implant placement. Purpose: The aim of this study was to evaluate the feasibility of mandibular alveolar ridge expansion and simultaneous implant placement. Materials and Methods: A total of 30 patients with mean age of 46.63 ±2,30 years, were included during 2013-2016. Narrow implants were used with diameter 3.2 mm, 3.5 mm, 3.6 mm and a length of 8.0 mm, 10.0 mm and 11.5 mm (Dentium and AB). Ridge Split Technique procedure was performed using piezotome saw along with bone surgery kit. Results: The assessment was made at the patients' next visit 4-20 months, with average of 7.71±0,76 months. 21 patients out of 30 addressed at the second stage: 10 patients with peri-implant bone resorption and 11 without one. Total crestal bone resorption was 1.6±0,08 mm in 19 implants, 1.65±0,08 mm mesially and 1.54±0,07 mm distally. Bone resorption during osseointegration is present in both types of implants with a mean of 27.5%. The degree of resorption was more pronounced in AB (mean 1.84 ±0,12 mm) compared to Dentium (mean 0.87±0,08 mm). Augmentation with alloplastic bone has insignificantly decreased resorption, viz. 1.56±0,07 mm compared to 1.68±0,08 mm. Conclusion: The method of mandibular alveolar ridge expansion is simple, minimally invasive, with early patients' rehabilitation. Resorption is minimal and can be accepted compared to the disadvantages of other methods.

Key words: implant placement, piezotome, crest expansion, biomaterial, resorption

Rezюме. Костная пластика нижней челюсти при помощи расщепления альвеолярного отростка с одномоментной установкой зубных имплантов

Метод костной пластики при помощи расщепления альвеолярного отростка нижней челюсти при выраженной атрофии тип B-w Misch создает удовлетворительные условия для одномоментной установки зубных имплантов. Цель: Оценка результатов костной пластики нижней челюсти при помощи расщепления альвеолярного отростка с одномоментной установкой зубных имплантов. Материалы и методы: В исследование были включены 30 пациентов 27-74 лет, средний возраст составил $46,63 \pm 2,30$ года, исследованных в период 2013-2016 годов. Были использованы импланты диаметром 3,2 мм, 3,5 мм, 3,6 мм и длиной 8,0 мм, 10 мм, 11,5 мм фирм «Dentium» и «AB». Подготовка костного ложа и расщепление были произведены пьезотомом и специальным набором, предназначенным для данной процедуры. Результаты: Оценка результатов была произведена через 4-20 месяцев после установки имплантов (в среднем $7,71 \pm 0,76$ месяцев). Из 30 пациентов повторно обратились 21, у 11 не было резорбции и у 10 - была. У 19 имплантов средняя глубина резорбции составила $1,6 \pm 0,08$ мм, медиально - $1,65 \pm 0,08$ мм и дистально - $1,54 \pm 0,07$ мм. Резорбция в период остеоинтеграции была отмечена у обоих типов имплантов и составила в среднем 27,5%. Степень резорбции была более выражена у имплантов «AB» ($1,84 \pm 0,12$ мм в среднем), сравнительно с «Dentium» ($0,87 \pm 0,08$ в среднем). Аугментация синтетическим костным материалом незначительно снизила резорбцию, составив $1,56 \pm 0,07$ сравнительно с $1,68 \pm 0,08$ мм. Вывод: Метод расщепления альвеолярного гребня нижней челюсти является простым, миниинвазивным, позволяет одномоментно устанавливать импланты, что сокращает сроки лечения; костная резорбция незначительна и приемлема, сравнительно с недостатками других методов.

Ключевые слова: имплантация, пьезотом, гребень, биоматериал, резорбция

Introducere. Atrfia pronunțată a creștelor alveolare mandibulare creează dificultăți în reabilitarea implanto-protetică a acestor pacienți [1]. Oferta osoasă insuficientă nu permite instalarea implantelor dentare intraosoase. Atrfia creștelor alveolare se datorează unui fenomen continuu, de lungă durată ce începe după extracția dinților, iar intensitatea sa este determinată de un șir de factori de caracter general și local [13]. Pentru o sistematizare mai clară atrofiile de creastă alveolară au fost clasificate de mai mulți savanți: K.Misch, Cawood and Howell, Atwoods, Lekholm and Zarb [4, 5]. În vederea soluționării acestor dificultăți în tratamentul implanto-protetic au fost propuse metode de creștere a ofertei osoase a creștelor alveolare atrofiate, astfel ca să fie obținută oferta osoasă suficientă pentru a realiza inserarea implantelor dentare endosoase. În literatura de specialitate întâlnim lucrări științifice de acest gen, care se referă la metodele de creștere a ofertei osoase (regenerarea osoasă ghidată, osteodistrația, auto-translantarea etc.) cu descrierea avantajelor și dezavantajelor lor, însă majoritatea au indicații concrete restrânse, necesită timp îndelungat pentru realizare, recuperare sau finalizarea tratamentului, necesită înzestrare tehnică sau dispozitive specifice, traume suplimentare, accese invazive [7, 12, 14]. Astfel, în corespundere cu cerințele contemporane către reabilitarea pacienților miniminvasivă, într-un timp scurt, cu cheltuieli mici și rezultate bune în timp dictează necesitatea studierii, elaborării și implementării noilor metode. De asemenea, multitudinea situațiilor clinice și a metodelor de creștere a ofertei osoase face dificilă alegerea metodei optimale concretă cazului ce se va rezolva. La fel nedefinit încă rămîne și

gradul de rezolvare a problemei cu referire la volumul de os crescut necesar pentru implantare, deoarece în cazul când cerințele estetice nu prevalează, pot fi utilizate și metodele alternative de implantare pentru a diminua impactul traumatic al operațiilor de creștere osoasă.

O metodă de creștere a ofertei osoase cu indicații în creasta alveolară îngustă (2,5-4,0 mm) și înălțime suficientă (≥ 12 mm) Tip B-w după C.Misch este osteoplastia prin expansiune a creștelor alveolare mandibulare (ridge splitting technique) pentru inserarea simultană a implantelor dentare [2, 9, 10, 11]. O condiție este prezența spongioasei intercorticale care trebuie determinată obligatoriu la examinările radiologice preimplantar prin CT, deoarece lipsa spongioasei poate determina fractura osoasă spontană nederijată. Această metodă, în pofida faptului, că are indicații limitate posedă un șir de avantaje comparativ cu alte metode utilizate în aceleași situații clinice [2, 3, 5]. Inserarea implantelor în creasta alveolară îngustă fără creșterea simultană sau prealabilă a volumului osos poate avea consecințe nefavorabile până la apariția complicațiilor cu compromiterea rezultatului tratamentului. Adeseori inserarea implanturilor în aceste condiții produce fracturarea corticalei vestibulare cu micșorarea stabilității primare și în consecință atrofie fragmentului cu denudarea suprafeței implantului. Prin operația de expansiune osoasă putem evita aceste neajunsuri. Prin osteotomie și expansiunea celor 2 corticale ale crestei alveolare se creează condițiile pentru inserarea implantelor măbind lățimea de la 2,5 mm pana la 5,0 mm. Această metodă are avantaje și dezavantaje relatate de specialiștii în domeniu, este traumatică cu resorbție periimplantara însă cu indi-

cații absolute net superioare altor metode în anumite situații clinice [6, 8].

Scop. Evaluarea metodei de osteoplastie prin expansiunea creștelor alveolare mandibulare (ridge splitting technique) cu inserarea simultană a implantelor dentare.

Material și metode. Acest studiu a inclus 30 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 27 și 74 ani și media de $46,6 \pm 2,30$ ani, care s-au adresat în clinica stomatologică „OMNI DENT”, în perioada 2013-2016. Toți pacienții incluși în studiu au prezentat creastă alveolară îngustă ce corespunde tipului B-w, după Misch. Intervențiile chirurgicale s-au petrecut sub anestezie locală în condiții de ambulatoriu. Pentru obținerea informației și efectuarea calculelor necesare pacienții au fost examinați clinic și paraclinic, au fost studiate fișele de ambulatoriu, ortopantomografiile (OPG) și tomografiile computerizate cu fascicol conic (CBCT). La toți pacienții abordul osos s-a efectuat prin crearea lamboului mucoperiostal. În această metodă s-au utilizat preponderent implantele subțiri cu diametru 3,2 mm, 3,5 mm, 3,6 mm și lungime 8,0 mm, 10,0 mm și 11,5 mm de Tip Dentium și AB. Implantele au fost inserate simultan cu expansiunea creștelor alveolare în corespundere cu cerințele implantării, respectând atât raportul dintre lățimea osului disponibil și cel obținut și diametrul implantului cât și lungimea implantului cu înălțimea creștelor osoase. La toți pacienții pentru creșterea ofertei osoase s-a utilizat tehnica de lărgire a creștelor osoase prin operații de expansiune a ei „osseo-splitting”. Frezarea și despicarea creștelor alveolare s-a efectuat cu piezotomul și kitul destinat acestei proceduri ce include diferite discuri, freze, spreadere, dălți, osteotoame. Deficitul de os a fost suplinit prin rumegușul obținut la forarea neoalveolelor sau prin raclare cu chiurete pentru os; cu membrane A-PRF, cu material sintetic „Colapol KP 3-LM” într-un caz cu material xenogen sau în unele cazuri fără augmentare. Biomaterialele au fost utilizate de sine-stătător sau în asociere. Membranele de protecție în acest studiu nu au fost utilizate.

Timpul supravegherii postoperatorii a fost de la 1 lună până la 48 luni de la expansiunea creștelor alveolare cu implantarea simultană, timpul mediu de supraveghere a constituit $13,4 \pm 2,22$ luni, iar 21 pacienți au fost examinați în dinamică în perioada de osteointegrare până la punerea în funcție a implantelor cu timpul mediu de supraveghere de $7,71 \pm 0,76$ luni, la acești pacienți s-au evaluat datele criteriilor de apreciere propuși în acest studiu. În cadrul studiului au fost luați în considerație următorii parametri: Gradul de atrofiere; Oferta osoasă disponibilă (cantitativă și calitativă) și cea necesară pentru inserarea implantelor;

Lățimea și grosimea mucoasei keratinizate; Tipul și mărimea implantului; Invazivitatea metodei; Lățimea creștelor alveolare obținută; Resorbția periimplantară, predictibilitatea în timp, complicațiile. Gradul de atrofiere a fost măsurat de la marginea creștelor alveolare până la canalul mandibular și marginea bazilară prin intermediul programei „SIDEXIS 4”. Oferta osoasă și mucoasa keratinizată au fost determinate cu sonda parodontală în timpul intervenției chirurgicale. Analiza rezultatelor a fost efectuată prin redarea valorilor medii și erorii standard.

Tehnica intervenției chirurgicale de expansiune a creștelor alveolare mandibulare include etapele caracteristice pentru orice intervenție chirurgicală, însă cu particularități specifice metodei date, și sunt următoarele: **Incizia țesuturilor moi** se efectuează pe mijlocul creștelor alveolare, separând astfel cele două margini ale plăgii. (Figura 1. D); **Decolarea lamboului mucoperiostal** trebuie efectuat minimal posibil pentru a pune în evidență partea coronară a creștelor alveolare, evitând decolarea din lingual și vestibular; **Osteotomia sagitală** pe mijlocul creștelor alveolare se efectuează cu discuri, freze, piezotom cu mare atenție ca să nu derapeze instrumentele în acțiune (Figura 1. A, H). Uneori, când creșta alveolară prezintă iregularități sau este prea ascuțită se recomandă regularizarea ei cu freze (Figura 1. G); **Expansiunea creștelor alveolare** se realizează cu osteotoame, dălți prin lovituri alternante, ușoare și atențate cu ciocanul, sau cu ajutorul instrumentarului rotativ – spreadere în formă de con care produc gradual o fracturare sagitală intercorticală cu despicarea celor două corticale (vestibulară și linguală) (Figura 1. B, C, I, J); **Inserarea implantelor** se efectuează atent respectând poziția și angulația planificată, luând în considerare stabilitatea precară a implantelor în această metodă, posibilitatea devierii de la axul de inserție și fracturarea peretelui vestibular al creștelor alveolare (Figura 1. E, K); **Augmentarea spațiului intercortical despicaț** și uneori din vestibular se poate efectua cu diverse biomateriale disponibile (Figura 1. F, L); **Suturarea plăgii** trebuie efectuată etanș, cu fire simple, continui, în saltea, însă fără tensiune astfel ca să nu dereglăm vascularizarea la marginile lambourilor; **Examinarea radiologică** preoperatorie, postoperatorie imediată și la distanță este un instrument indispensabil în activitatea atât clinică, cât și științifică ale specialistului (Figura 1. M, N, O); **Vizitele de control** pentru supravegherea pacienților (pansamente, înlăturarea suturilor, confecționarea și fixarea construcțiilor protetice etc.) nu doar că sunt obligatorii pentru a obține un rezultat bun cu un pronostic favorabil în timp, dar țin și de o bună conduită medicală. (Figura 1. P, Q, R).

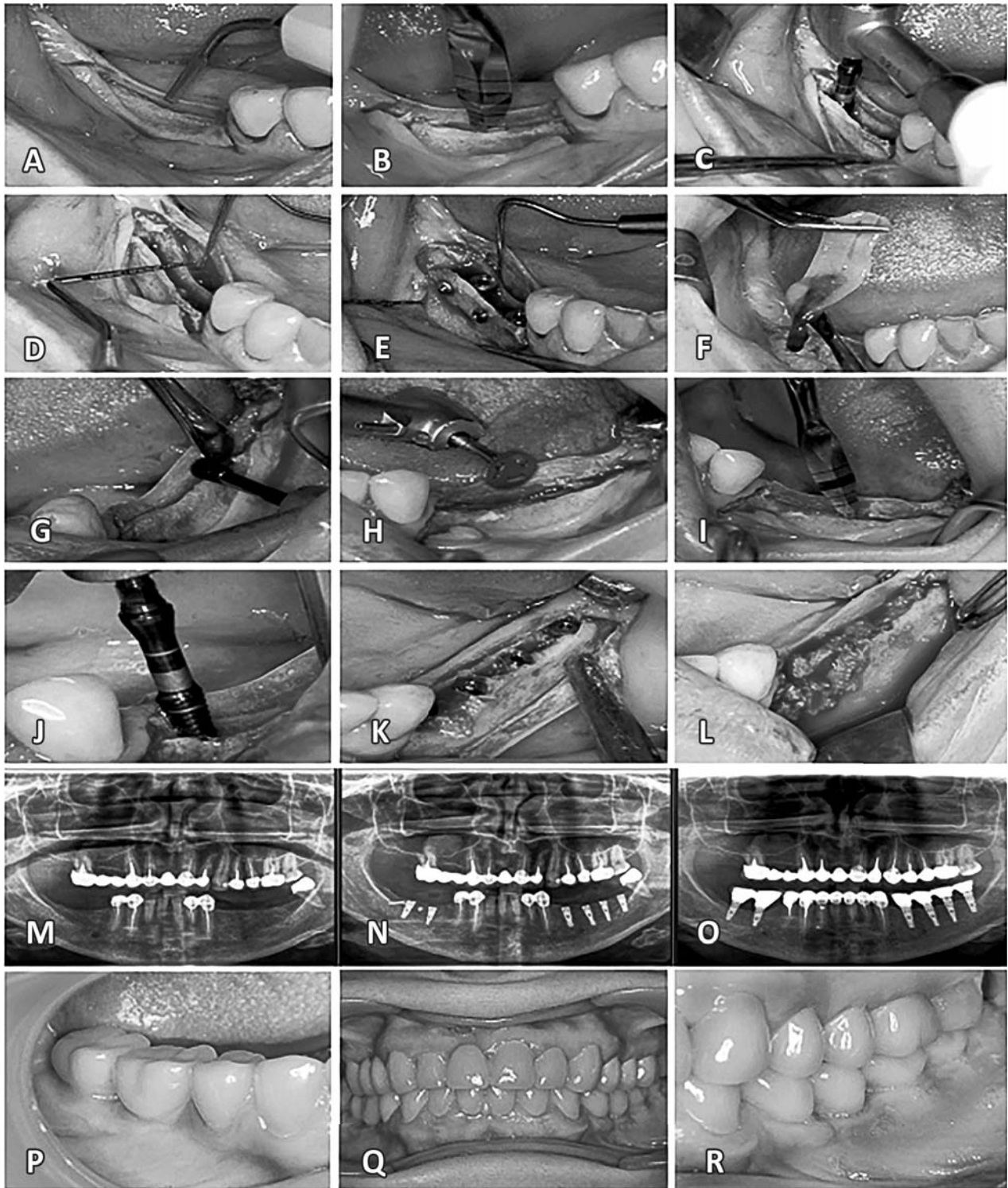


Figura 1. Pacienta S. 52 ani. Diagnosticul: Edentație parțială bilaterală la mandibulă asociată cu atrofie clasa B-w Misch. Expansiunea crestei alveolare din dreapta (A,B,C,D,E,F,P) și din stânga (G,H,I,J,K,L,R) A) Imagine intraoperatorie relevă prezența crestei alveolare înguste, osteotomie cu piezotomul. B) Expansiunea crestei alveolare cu ajutorul daltei C) Formarea neoalveolelor cu ajutorul ridge spreader. D) Lățimea obținută. E) Implantarea imediată și fixarea corticalei vestibulare cu mini-șuruburi. F) Implanturile dentare și creasta alveolară sunt acoperite cu membrane A-PRF. G) Regularizarea crestei alveolare înguste. H) Osteotomie cu discul I) Despicarea corticalelor cu dalta. J) Formarea neoalveolelor cu ajutorul ridge spreader. K) Implantarea imediată. F) Implanturile dentare și creasta alveolară sunt acoperite cu rumeguș de os autolog. M) OPG preoperatoriu. N) OPG după inserarea implanturilor. O) OPG la 2 ani după implantare. P) Imaginea construcției protetice din dreapta. Q) Imagine intraorală protetic reabilitat. R) Imaginea construcției protetice din stânga

Rezultate și discuții. Majoritatea pacienților la care s-a efectuat osteoplastia prin expansiunea creștelor alveolare cu implantarea simultană au fost femei - 28 (93,3%; ÎI 95% [84,4-102,3]) ceea ce demonstrează frecvența mai mare a atrofiilor de creastă alveolară în rândul sexului feminin.

Vârsta medie de 46,6±2,30 ani la subiecții în studiu explică gradul de atrofie Tip B-w (Misch) în care se poate realiza osteoplastia prin expansiunea creștei alveolare cu inserarea simultană a implantelor, comparativ cu vârsta mai înaintată unde atrofia este mai accentuată fiind necesare alte metode de creare a ofertei osoase și implantarea amînată.

Localizarea edentațiilor nu a prezentat diferențe semnificative pe partea operată dreapta - 13 (43,3%; ÎI 95% [25,6-61,1]) sau stînga - 18 (60,0%; ÎI 95% [42,5-77,5]) însă esențial a fost pentru regiunile laterale cu 29 (96,7%; ÎI 95% [90,2-103,1]) cazuri comparativ cu un singur caz în regiunea frontală, explicînd prin pierderea dinților cu atrofia mai accentuată a regiunilor laterale.

Osteotomia creștei alveolare s-a efectuat cu piezotomul în 25 (83,3%; ÎI 95% [70,0-96,7]) cazuri, cu discul în 3 (10,0%) cazuri, iar fractura și expansiunea spontană în 2 (6,7%) cazuri. Pentru expansiunea dirijată am utilizat în 19 (63,3%; ÎI 95% [46,1-80,6]) cazuri kitul destinat acestei proceduri ce include diferite spredere, dălți, osteotoame. În 11 (36,7%; ÎI 95% [19,4-53,9]) cazuri expansiunea creștei alveolare s-a obținut cu implantele inserate simultan.

Evaluarea rezultatelor la pacienții în studiu s-a efectuat în perioada de osteointegrare la descoperirea implantelor și punerea lor în funcție. Acest termen a fost diferit în dependență de adresarea pacienților pentru vizita a doua și a constituit minim 4 luni și maxim 20 luni cu o medie de 7,71±0,76 luni. Din 30 pacienți la care s-au instalat implantate prin metoda descrisă, la etapa a doua s-au adresat 21 (70,0%; ÎI 95% [53,6-86,4]) pacienți din care 11 fără resorbție și 10 cu resorbție ($p>0,05$). La 19 implantate totale cu resorbție s-a determinat profunzimea, analizînd OPG prin măsurări din partea mezială și cea distală a implantului. Eroarea măsurărilor a fost corelată prin ajustarea la dimensiunile implantului cunoscînd dimensiunea lui reală, astfel am obținut la 15 implantate cu resorbție din mezial o adîncime de 1,67±0,209 mm, iar la 14 implantate din distal 1,61±0,250 ($p>0,05$).

Această metodă este utilă cînd posibilitatea inserării implantelor înguste este redusă iar grosimea creștei alveolare constituie 2,5-4,0 mm și necesită o procedură chirurgicală adăugătoare și competență profesională, realizîndu-se o creștere a ei intraoperatorie pînă la ~ 6 mm. Aceasta constituie unul din avantajul esențial al metodei care permite inserarea

simultană a implantelor în creasta îngustă. Implantare concomitent cu „osseo-splitting“ în studiul curent s-a realizat la o valoare medie a lățimii osoase pînă la operație de 3,1±0,14 mm (Tip B-w), obținînd o lățime de 5,9±0,14 mm în mediu, înălțimea medie osoasă de 13,4±2,22 mm nu a fost modificată. Acest avantaj comparativ cu alte metode permite micșorarea perioadei și etapelor de reabilitare a pacienților [1,3,6,8]. Grosimea mica a gingiei de 1,1±0,06 mm și lățimea de 2,9±0,16 mm în mediu demonstrează condițiile dificile ale creștelor alveolare care odată cu atrofia osoasă suferă și țesuturile moi, situație care poate influența nefavorabil rezultatul operației, inclusiv și resorbția în perioada de osteointegrare.

Comparînd resorbția după tipul implantului utilizat am determinat următoarele date (Tabel 1): din 21 pacienți studiați la care s-au inserat 69 de implantate la 6 pacienți s-au inserat 18 implantate Dentium, iar la alți 15 pacienți s-au inserat 51 implantate AB. La 3 pacienți cu 9 implantate Dentium și la 8 pacienți cu 30 implantate AB ce constituie în sumă 11 pacienți cu 39 de implantate nu a fost resorbție ceea ce constituie 72,5% (ÎI 95% [61,9-83,0]). La alți 3 pacienți cu alte 9 implantate Dentium au avut resorbție 5 din ele, similar și la 7 pacienți au avut resorbție 14 implantate AB din 21 inserate. Totalul ambelor tipuri de implantate cu resorbție constituie 19 implantate din 30 inserate la 10 pacienți.

Evaluînd datele obținute putem conchide că resorbția în perioada de osteointegrare este prezentă la ambele tipuri de implantate și constituie în mediu 27,5% (ÎI 95% [17,0-38,1]). Resorbția nu depinde de tipul de implantate utilizat, diferență statistic semnificativă nu a fost atestată ($p>0,05$).

Comparativ cu implantarea în condiții standard, cînd avem oferta osoasă suficientă, în aceste cazuri de creastă alveolară îngustă prin tehnica „osteosplitting“ putem admite o așa resorbție avînd în vedere trauma mai mare prin decolări extinse, fisurarea peretelui osos vestibular, dereglarea vascularizației [2,5, 9,10]. Totuși, s-au integrat toți 69 (100,0%) implantate, dacă luăm în considerare implantul înlăturat în timpul operației, care nu a primit stabilitate (69 implantate din 70) atunci rata reușitei pe perioada de osteointegrare a constituit 98,6% (ÎI 95% [95,8-101,4]).

Analizînd gradul resorbției prin măsurările pe OPG efectuate pe partea mezială și distală a implantelor am obținut o resorbție mai accentuată la AB (media 1,84±0,12 mm) comparativ cu Dentium (media 0,87±0,08 mm) (Figura 2.A.). Aceste date arată, că resorbția este mai mare la implantatele AB comparativ cu implantatele Dentium ($p<0,001$). Căutînd explicația am analizat datele prin prisma complicațiilor avute în studiu și am constatat, că într-un caz 1 implant Dentium care nu a primit stabilitate în timpul operației a

Tabelul 1

Resorbția periimplantară

Tip implant	Pacienți total supravegheați	Implante instalate total	Implante total Fără resorbție	Implante total Fără resorbție %	Fără resorbție		Cu resorbție			
					Pacienți supravegheați	Implante instalate	Pacienți supravegheați	Implante instalate	Implante cu resorbție	% Implante total cu resorbție
Dentium	6p	18i	13i	72,2%	3p	9i	3p	9i	5i	27,8%
AB	15p	51i	37i	72,5%	8p	30i	7p	21i	14i	27,5%
Total	21 p	69i	50i	72,5%	11p	39i	10p	30i	19i	27,5%

fost înlăturat și nu a fost luat în calculul resorbției; în alte 2 cazuri de fractură a peretelui osos vestibular și 1 caz cu supurație postoperatorie în care s-au instalat 8 implante AB, au avut resorbție 7 implante. Astfel putem menționa că în aceste trei cazuri cu complicații resorbția a fost evidentă și putea influența rezultatele. Pentru o comparare veridică am omis aceste cazuri din calculul resorbției. Datele obținute nu au fost cu diferență semnificativă obținând următoarele date pentru implantele AB: Rez. total $1,74 \pm 0,09$ mm; Rez. medial $1,78 \pm 0,10$ mm; Rez. distal $1,71 \pm 1,11$ mm. Complicațiile pot influența resorbția chiar și accentuată cu pierderea implantelor, ceea ce în studiul acesta nu a avut loc, însă tendința resorbției mai mari în cazul implantelor AB s-a păstrat, chiar și după omiterea cazurilor cu complicații.

Pentru crearea unui volum mai mare de os după inserarea implantelor prin această metodă am recurs la unii pacienți la augmentarea crestei alveolare din vestibular și în spațiul creat prin expansiune cu diferite biomateriale. La 4 pacienți nu s-a utilizat nimic, spațiul respectiv fiind suplinit de către cheagul sang-

vin (CS). La 1 pacient s-a augmentat cu rumegușul de os (RO) colectat la prepararea neoalveolelor și prin raclaj. La 2 pacienți s-a utilizat – membrane de fibrină îmbogățite cu trombocite din concentrat sanguin autolog (PRF). La alți 5 pacienți s-a augmentat cu material sintetic pe bază de colagen și hidroxid de calciu (KP), iar la 18 pacienți sa augmentat cu diferite asocieri ale acestor implante.

Cum au influențat aceste biomateriale asupra resorbției periimplantare? Pentru a primi răspuns la această întrebare am calculat resorbția divizând cei 21 pacienți din studiu în 2 grupe: 7 pacienți la care nu s-a augmentat sau s-a aplicat rumeguș de os sau PRF, deci cu material autogen; 14 pacienți la care s-a augmentat cu material sintetic sau în asociere cu material autogen. Rezultatele obținute la pacienții fără augmentare sau cu material autogen a fost: resorbția total $1,68 \pm 0,08$ mm (Figura 2.B.). La pacienții cu os sintetic sau în asociere cu autogen resorbția total a constituit $1,56 \pm 0,07$ mm. Aceste date ale resorbției demonstrează că în grupul de pacienți la care s-a augmentat suplimentar cu os sintetic sau în asociere cu

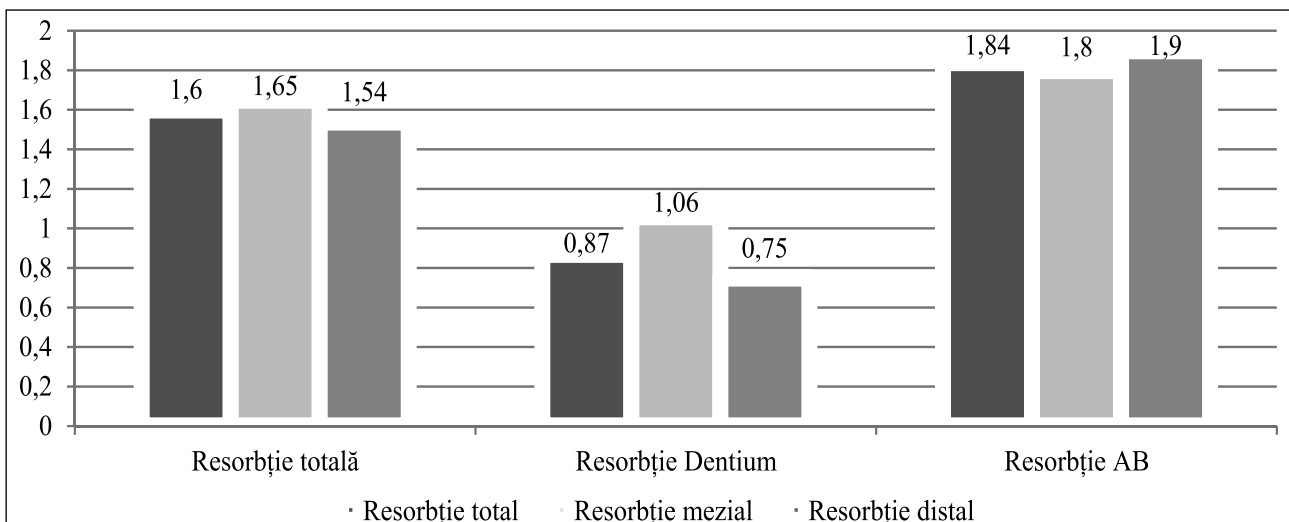


Figura 2. A. Gradul resorbției periimplantare total (mm)

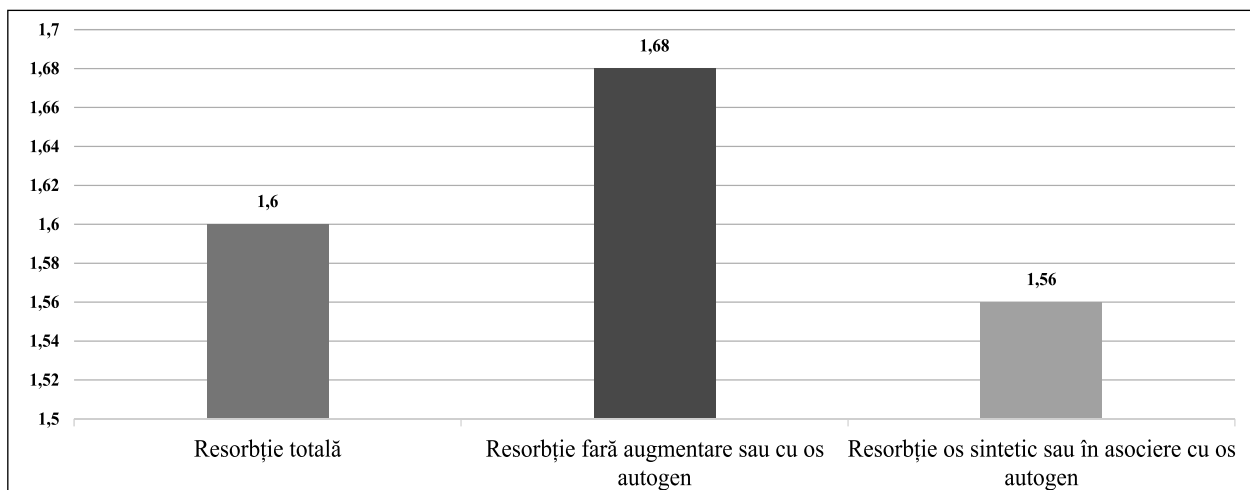


Figura 2.B. Gradul resorbției periimplantare în dependență de materialul de augmentare total (mm)

autogen resorbția a fost mai mică însă nesemnificativ comparativ cu celălalt grup și cu resorbția totală a tuturor pacienților $1,6 \pm 0,08$ mm.

Am luat în considerare concluziile și recomandările clinice ale conferinței de consensus ITI 2008: metodele de expansiune dirijată a crestei alveolare sunt efective și pot fi utilizate în anumite situații clinice; indicii supraviețuirii implantelor instalate prin metoda respectivă nu diferă de cele instalate în os nativ; este indicată în micșorarea lățimii crestei alveolare (atrofie orizontală), cu condiția păstrării osului spongios intercortical și înălțime suficientă a crestei reziduale [5]. Analizând rezultatele obținute prin prisma acestora, am notificat unele observații, concluzii și recomandări:

- Această metodă trebuie efectuată de către specialiști cu competență respectivă deoarece comportă anumite riscuri.

- Planificarea preoperatorie minuțioasă tridimensională cu notarea dimensiunilor zonei de interes și a formațiunilor anatomice învecinate, confruntarea acestor dimensiuni cu ale frezelor, discurilor, dălților, sprederelor a implantelor și adâncimea de inserare, vor micșora din riscurile posibile;

- Decolarea peretelui vestibular al crestei alveolare determină dereglarea vascularizației externe a mandibulei pe acest sector, la care se mai adaugă și fractura dirijată a corticalei vestibulare, duce la dereglare metabolismul osos care poate accentua resorbția osoasă din vestibular.

- Decolarea limitată, doar în limita coronară a crestei alveolare pentru a avea un control vizual va păstra vascularizația corticalei vestibulare preîntâmpinând resorbția osoasă postoperatorie;

- Expansiunea peretelui vestibular micșorează stabilitatea primară a implantelor după cum și menținerea poziției și axului de inserare, astfel trebuie de

luat în considerare menținerea fermă a poziției și angulației implantului în timpul inserării lui, utilizarea cu preferință a sistemelor de implante autoforante în condițiile subpreparării neoalveolei;

- Prezența suprafețelor iregulare, sau concavităților mărește riscul de fractură osoasă spontană, nedirijată la expansiunea creștelor alveolare.

- Datorită particularității mandibulei unde densitatea osoasă este mare, predomină osul cortical fragil, crește riscul de fractură osoasă spontană, nedirijată.

- Plasarea implantelor subcrestal la 2,0 mm va preîntâmpina expunerea marginii implantului după resorbția osoasă vestibulară;

- Dacă un implant s-a fixat stabil însă incorect angulat mezio-distal, sau în poziția incorectă dictată de micșorarea rezistenței osoase la inserarea implantului atunci poate fi osteointegrat astfel, deoarece înlăturarea lui poate micșora stabilitatea celorlalți implante sau prelungirea duratei de tratament, necesitând repetarea operației peste 4-6 luni;

- Poziția sau angulația incorectă poate fi rezolvată cu succes prin metodele protetice actual disponibile, dacă nu sunt în zona cu cerințe estetice înalte, situație de altfel comună pentru întreaga metodă de expansiune care poate fi atribuită la metodele alternative de reabilitare implanto-protetică deoarece în condițiile existente vom insera implantele care în majoritatea cazurilor nu vor corespunde cu poziția ideală protetică a viitorului dinte;

- La utilizarea a peste două implante inserarea lor trebuie efectuată simultan, alternativ pentru a nu pierde din stabilitatea lor comună;

- În cazul instabilității primare a implantelor sau fractura peretelui vestibular ultimul se poate fixa prin intermediul șuruburilor decalate;

- Odată cu expansiunea crestei alveolare creș-

te și volumul ei, astfel apar dificultăți și la suturarea plăgii care trebuie închisă etanș, fără tensiune. Aici, trebuie să abilități chirurgicale de manipulare cu țesuturile moi care sunt fine, fragile iar periostul neextensibil. Se poate realiza periostotomia, însă cu atenție la ieșirea fascicolului vasculo-nervos alveolar inferior din vestibular, de asemenea prin prepararea parțială a lamboului mucozal, mobilizarea lamboului din lingual în această metodă nu este indicată

- Astfel, acestea trebuie luate în calcul și preîntâmpinate prin respectarea protocolului însă cu particularitățile metodei date.

Concluzii

Metoda de osteosplitting este simplă de realizat, mai puțin traumatică, comparativ cu alte metode de creare a ofertei osoase, nu necesită intervenție repetată pentru inserarea implantelor, ele inserându-se simultan cu expansiunea crestei alveolare.

Osteoplastia prin expansiunea creștelor alveolare are indicație când lățimea lor pe orizontală este 2,5-4,0 mm (în acest studiu de la 3,1±0,14 mm sa obținut 5,9±0,14 mm) în condițiile păstrării înălțimii suficiente ≥ 12 mm (în acest studiu 13,4±2,22 mm) și obligator prezența spongioasei între cele două corticale.

Resorbția în perioada de evaluare este prezentă la ambele tipuri de implante și constituie în mediu 27,5%. Gradul resorbției a fost mai accentuată la AB (media 1,84±0,12 mm) comparativ cu Dentium (media 0,87±0,08 mm). Augmentarea cu os aloplastic a micșorat neesențial resorbția constituind 1,56±0,07 mm comparativ cu 1,68±0,08 mm unde sa utilizat doar material autogen.

Resorbția neînsemnată care apare la etapa a 2-a (resorbția medie totală a constituit 1,6±0,08 mm, din mezial 1,65±0,08 mm, iar din distal 1,54±0,07 mm) este minimală și poate fi acceptată comparativ cu neajunsurile altor metode.

Grosimea mică a gingiei de 1,1±0,06 mm și lățimea de 2,9±0,16 mm în mediu demonstrează condițiile dificile ale creștelor alveolare care odată cu atrofia osoasă suferă și țesuturile moi, situație care poate influența nefavorabil rezultatul operației, inclusiv și resorbția în perioada de osteointegrare.

Predictibilitatea metodei de expansiune a crestei ca variantă de creare a ofertei osoase cu implantarea simultană depinde de respectarea protocolului operator și a condițiilor anatomice locale, de prezența spongioasei intercorticale, de tehnica și abilitățile profesionale, de respectarea protocolului de inserare a implantului și a condițiilor aseptice.

Multitudinea metodelor de creare a ofertei osoase la mandibulă vin să completeze posibilitățile medicinii contemporane de a servi pacientului chiar și în si-

tuațiile clinice dificile pentru a-i reîntoarce confortul reabilitării anatomice, funcționale și estetice.

Alegerea metodei de tratament trebuie efectuată în dependență de situația clinică individuală, abilitățile și profesionalismul practicianului, raportul dintre riscurile și complicațiile ce pot apărea și rezultatele așteptate, precum și de starea psihologică a pacientului.

Tehnicile de reabilitare orală trebuie selectate și adaptate situațiilor clinice.

Planul de tratament trebuie adoptat în comun cu pacientul, dar și în colaborare cu specialiștii cu tângă la tratamentul implanto-protetic.

După părerea unor autori, dar și din experiența noastră, utilizarea unității piezo-chirurgicale în intervenția de osteoplastie prin expansiunea creștelor alveolare simplifică complexitatea acestei intervenții oferindu-i un caracter miniinvaziv.

Bibliografie

1. Alessandro Moro, Giulio Gasparini, Enrico Foresta, Gianmarco Saponaro, Marco Falchi, Lorenzo Cardarelli, Paolo De Angelis, Mario Forcione, Umberto Garagiola, Giuseppe D'Amato and Sandro Pelo. *Alveolar Ridge Split Technique Using Piezosurgery with Specially Designed Tips*. BioMed Research International **2017**, 1-8. Online publication date: 1-Jan-2017. CrossRef
2. Angelo Troedhan, Andreas Kurrek, Marcel Wainwright and Izabela Schlichting. (2015) *Flapless Piezotome-Enhanced Vertical Alveolar Crest-Split and Horizontal Distraction of Alveolar Crests (FPeCSWT) of Less than 2 mm Width: Results of a Prospective Comparative 3-Year Clinical Multicenter-Study with 239 Patients, 261 Crest-Split Sites and 488 Inserted Dental Implants*. Open Journal of Stomatology **05:07**, 159-178. Online publication date: 1-Jan-2015. CrossRef
3. Bruschi Gb, P, Bravi F, Grande N, Gherlone E, Gastaldi G, Crespi R. *Radiographic evaluation of crestal bone level in split-crest and immediate implant placement: minimum 5-year follow-up*. Int J. oral maxillofac implants. 2017 jan/feb;32(1):114-120. Doi: 10.11607/jomi.4203.
4. Carl Misch, Contemporary implant dentistry. T-hrd edition. 2008: 1102.
5. Chen, Stephen; Buser Daniel; Wismeijer, Daniel. *Iti treatment guide, vol 7: ridge augmentation procedures in implant patients. A staged approach*. 2014, Cuintessence Publishing, Berlin, Germany.
6. Crespi, R., Bruschi, G. B., Gastaldi, G., Capparé, P. and Gherlone, E. F. (2015), *Immediate Loaded Implants in Split-Crest Procedure*. Clinical Implant Dentistry and Related Research, 17: e692–e698. doi: 10.1111/cid.12316.
7. D. Sîrbu, V. Topalo, I. Suharschi, O. Zănoagă, V. Sinișin. *Osteoplastia defectelor osoase ale maxilarelor prin autotransplanturi mentoniere*. Medicina stomatologică, nr.2, 2005, p 58-67.
8. Dong-Seok Sohn, Hyun-Jin Lee, Jeung-Uk Heo et al. *Immediate and delayed lateral ridge expansion tech-*

nique in the atrophic posterior mandibular ridge. J oral maxillofac surg 68:2283-2290, 2010. [Medline]

9. J. Waechter, F.R. Leite, G.G. Nascimento, L.C. Carmo Filho and F. Faot. (2017) *The split crest technique and dental implants: a systematic review and meta-analysis*. International J oral maxillofac surg. **46**:1, 116-128. Online publication date: 1-Jan-2017. CrossRef

10. Mario A. Bassetti, Renzo G. Bassetti and Dieter D. Bosshardt. (2016) The alveolar ridge splitting/expansion technique: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* **27**:3, 310-324. Online publication date: 14-Jan-2015. CrossRef

11. Nicolae Chele, Ion Dabija. *Metoda crest control de largire laterală a apofizei alveolare cu instalarea im-*

planturilor dentare endosoase imediate. Medicina stomatologică nr. 1 (22) / 2012 p. 43-47.

12. Sîrbu D., Topalo V., Mostovei A., Suharschi I., Mighic A., Mostovei M. *Crearea ofertei osoase la pacienții cu atrofii severe ale mandibulei pentru reabilitarea im-plantato-protetică*. Medicina stomatologică. Nr.3(28)/2013, p.47-53.

13. Зицманн Н., Шерер П. *Стоматологическая реабилитация с помощью денальных имплантатов*. М. Азбука. 2005:128.

14. Федерико Эрнандес Альфаро, *Костная пластика в стоматологической имплантологии*. Описание методик и их клиническое применение, изд. Азбука. Москва, 2006: 235.

CORELAȚIA DINTRE ÎNCLINAREA PLANURILOR OCLUZALE SUPERIOARE ANTERIOR ȘI POSTERIOR ȘI MALPOZIȚIA CONDILARĂ, ÎN DIFERITE CLASE SCHELETICE – UN STUDIU CEFALOMETRIC ȘI CONDILOGRAFIC

Igor Cazacu^{1,3} – asist. univ., MSc,

Irina Zumbreanu¹ – asist. univ.,

Markus Greven³ – MSc, PhD,

Sadao Sato⁴ – DDS, PhD,

Valeriu Fala² – conf. univ., dr. hab. șt. med.,

Ion Lupan¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹**Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție,**

²**Catedra de stomatologie terapeutică,**

IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

³**Universitatea de medicină din Viena (The Medical University of Vienna), Austria;**

⁴**Universitatea dentară din Kanagawa (Kanagawa Dental University), Yokosuka, Japonia**

tel.: +373 69103574, info@ortodont.md

Rezumat

Disfuncțiile temporomandibulare se prezintă a fi un defect de adaptare, pe parcursul dezvoltării ontogenetice, al structurilor anatomice articulare la o serie de tulburări ocluzale și mișcări parafuncționale. Scopul studiului constă în determinarea corelației dintre diferite clase scheletice, malpozițiile condilare și înclinarea planurilor ocluzale superioare. Studiul a fost realizat pe un lot de 150 de pacienți. S-a analizat tipul clasei scheletice, declivitatea planului ocluzal superior, poziția condilului mandibular și funcționalitatea articulației temporomandibulare. Echipamentul tehnic folosit: cefalostat, condilograf, articulador SL de referință (GammaDental, Austria). Analiza datelor obținute din studiul nostru a revelat că aproape fiecare al doilea dintre pacienții cu diverse rapoarte intermaxilare are malpoziție condilară. Aceasta din urmă prezintă un risc major pentru apariția disfuncțiilor articulare. Majoritatea pacienților au prezentat o declivitate accentuată a planului ocluzal (planul ocluzal superior posterior mai însemnat decât cel anterior). Astfel, determinarea înclinării planurilor ocluzale superioare anterior și posterior relevă date substanțiale pentru un diagnostic complex și detaliat, care ne-ar permite să identificăm precoce pacienții cu risc pentru malpoziția condilară și, respectiv, pentru disfuncțiile articulare, cât și pentru a alege cel mai rezonabil plan de tratament pentru reabilitarea ocluzală.

Cuvinte-cheie: malpoziție condilară, declivitatea planului ocluzal

Summary. Correlation of the inclination of the upper posterior and upper anterior occlusal planes with condylar displacement in different skeletal classes – a cephalometric and condylographic study

Temporomandibular joint disorders appear to be an adaptation defect of the articular structures to a range of occlusal disorders and parafunctional movements during the ontogenesis. Our study aims to determine the correlation between different skeletal classes, pathological condylar displacement and the inclination of the upper occlusal planes.

The study was made on a total of 150 patients. The type of skeletal class, the steepness of the upper occlusal plane, the mandibular condyle position and the functionality of the temporomandibular joint were studied. The technical equipment used were: cephalostat, condylograph, Reference SL Articulator (GammaDental, Austria). The analysis of obtained data revealed that almost every second patient with different skeletal classes has pathological condylar displacement. The last one has a major risk for articular dysfunction occurrence. The majority of patients showed a marked steepness of the occlusal plane (upper posterior occlusal plane more than the anterior one). Thus, determining the inclination of the upper posterior and anterior occlusal planes reveals significant data for a complex and detailed diagnosis, that will give us the possibility to early identify the patients at risk for condylar displacement and, thus, for articular dysfunctions and to choose the most reasonable treatment plan for occlusal rehabilitation.

Key words: condylar displacement, steepness of occlusal plane

Резюме. Корреляция наклона верхних задних и верхних передних окклюзионных плоскостей со смещением суставного отростка, в различных скелетных классах - цефалометрическое и кондилографическое исследование

Расстройство височно-нижнечелюстного сустава выглядят как дефект адаптации структур сустава к большому числу окклюзионных факторов (дефектов) и парафункциональных движений во время онтогенеза. Наше исследование преследует цель определить взаимоотношение между различными скелетными классами, патологическими смещениями суставного отростка и наклоном верхних окклюзионных плоскостей. Для исследования были использованы данные 150 пациентов. Были исследованы типы скелетных классов, крутизна верхней окклюзионной плоскости, расположение мандибулярного отростка и функциональность височно-нижнечелюстного сустава. Для исследования использовалось следующее оборудование: кефалостат, кондилограф, артикулятор, Reference SL (Gamma Dental Austria). Анализ полученных данных показал, что практически каждый второй пациент с различными скелетными классами имеет патологическое смещение суставного отростка. Последнее представляет собой значительный риск возникновения суставных дисфункций. У большинства пациентов был выявлен выраженный наклон верхней окклюзионной плоскости (верхняя задняя окклюзионная плоскость больше, чем передняя). Таким образом, определение наклона верхней передней и верхней задней окклюзионных плоскостей является очень важным для комплексной и детальной диагностики, что дает возможность раннего выявления пациентов с риском патологического смещения суставного отростка и, соответственно, для суставных дисфункций, выбора наиболее приемлемого плана лечения для окклюзионной реабилитации.

Ключевые слова: патологическое смещение суставного отростка, наклон окклюзионной плоскости

Introducere. În prezent majoritatea ortodonților acordă o deosebită importanță poziției condilului mandibular la pacienții cu diferite clase scheletice, din punct de vedere al manifestărilor clinice. Mai exact, scopul ortodonților este un rezultat al tratamentului în care poziția de relație centrică a mandibulei să coincidă cu intercuspidarea maximă a arcadei dentare, situație care se prezintă a fi cea mai favorabilă pentru activitatea articulației temporomandibulare.

Conform definiției propuse de către profesorul Rudolf Slavicek și unanim acceptate de către specialiștii notorii în domeniu, relația centrică este o relație a mandibulei față de maxilar, în care condiliile articulare se află în fosa glenoidă în poziția cea mai superioară, posteroară, simetrică transversal, în care structurile articulațiilor nu sunt expuse la presiune sau tensiune (poziție neforțată) [1]. Condiliile corespund cu discurile articulare, care, la rândul său, sunt în relație de contact cu eminența articulară (complex fosă-disc-condil). Relația centrică este o poziție foarte precisă și poate fi localizată și înregistrată în mod repetat cu o precizie deosebită, de vârf de ac. Ea reprezintă punctul de plecare al diagnosticului și tratamentului ocluziei. Intervențiile stomatologice trebuie să fie realizate așa încât să mențină corespondența

strictă între relația de intercuspidare maximă și relația centrică, ca profilaxie a disfuncțiilor articulare.

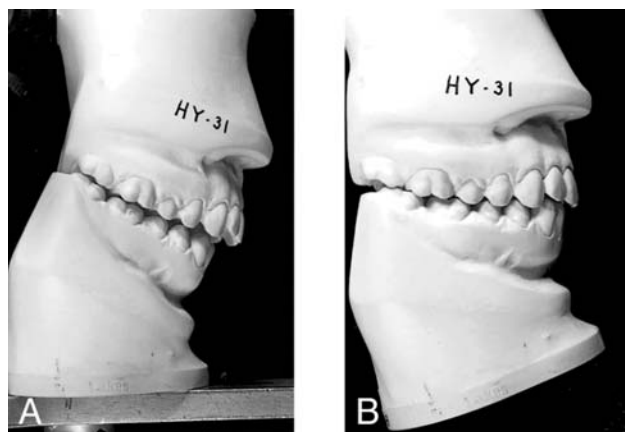


Fig. 1. Poziția de referință și poziția de intercuspidare

Disfuncția ATM este cunoscută și ca sindromul ocluzal-articular algo-disfuncțional, care afectează considerabil calitatea vieții pacienților. Mai exact, disfuncțiile articulare sunt un defect de adaptare, în decursul ontogenezei, al structurilor articulare la o serie de tulburări ocluzale și mișcări parafuncționale. Dat fiind faptul că ocluzia dentară este în strânsă dependență de funcționalitatea ATM, este important să

înțelegem diferitele tipuri de tulburări articulare, cât și factorii cauzali ai acestora [2].

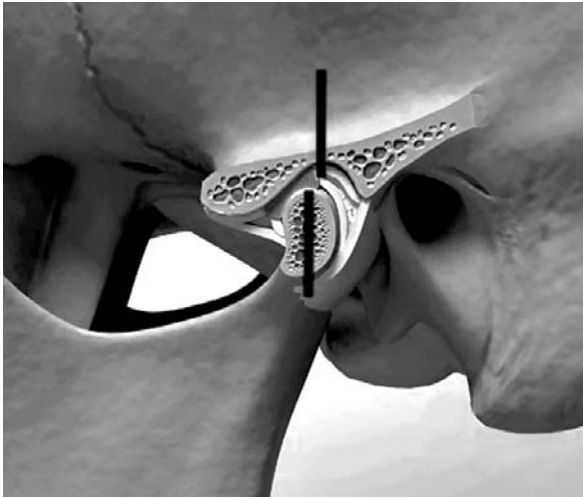


Fig. 2. Poziția condilului articular în caz de necorespondență a relației centrice și relației de intercuspitate maximă

Malpoziția a condilului articular se consideră orice deviere (superioară, inferioară, cranială, laterală, anterioară, posterioară sau orice combinație a acestora) de la poziția centrată, neforțată a acestuia, în fosa glenoidă, în poziția de relație centrică a mandibulei [3,4].

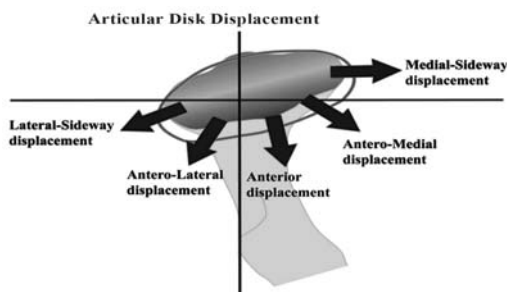


Fig. 3. Tipurile de malpoziții condilare

Contrar conceptului de comun acceptat până în anii '80, precum că creșterea condilară influențează deplasarea mandibulară, studiile recente demonstrează că deplasarea mandibulară nu depinde de creșterea condilară [5]. Mai exact, deplasarea mandibulară este procesul primar și creșterea condilară se adaptează la deplasarea mandibulară ca proces secundar sau adaptiv. După S.Sato, creșterea și deplasarea mandibulară sunt influențate de câțiva factori, printre care: cerințele funcționale ale articulației, controlul sistemului neuromuscular al complexului temporomandibular; relația de intercuspitate maximă, creșterea oaselor în zona condilară în direcție superior și posterior; poziția dinților maxilari. În rezultat, mandibula este deplasată în direcție infero-anterioară, ceea ce determină ulterior extensiunea adăugătoare a condililor.

Planul ocluzal funcțional este condiționat de remodelarea mandibulară și, ca rezultat, de remodelarea internă a articulației temporomandibulare, cât și de interacțiunea dintre schimbarea forței funcționale/de tracțiune de la mandibulă la osul temporal și mușchii masticatori.

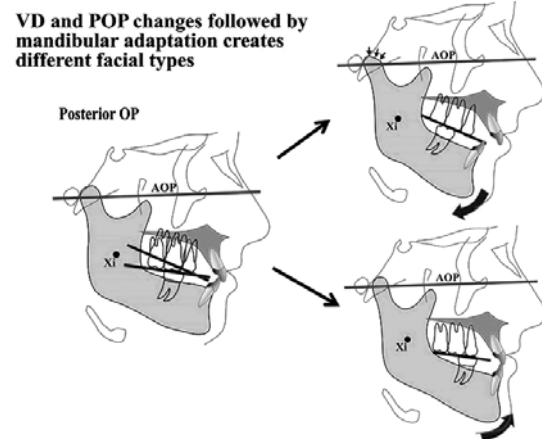


Fig. 4. Adaptarea mandibulară la diferite valori ale unghiului planului ocluzal

Planul ocluzal al unui pacient cu ocluzie dentară neutră formează cu planul mandibular un unghi de circa 13.5° (Ricketts). Comparativ, pacientul care are o eventuală malocluzie are un plan ocluzal foarte denivelat, și, în consecință, acest unghi crește, în special prin supraeruperea molarilor inferiori [6]. Schimbările date au efecte grave în termeni de funcție ocluzală, dat fiind faptul că poate fi afectată poziția mandibulară. Acesta este motivul pentru care a fost atât de importantă introducerea noțiunilor de plan ocluzal superior anterior și posterior în analiza cefalometrică. Acestea sunt definite de liniile imaginare ce unesc marginea incizala a incisivului central superior și cuspidul premolarului al doilea superior, pentru planul ocluzal superior anterior, și respectiv, unirea cuspidului dintelui 5 superior cu fața ocluzală a dintelui 7 superior, pentru planul ocluzal superior posterior. Aprecierea unghiurilor acestora se realizează în relație cu planul maxilar.

Curbura abruptă a planului ocluzal a fost ferm corelată cu mandibule mici retruzionate, condili retruzionați cu rotație posterioară a mandibulei și înălțime verticală micșorată a molarilor superiori [7]. De asemenea, planul ocluzal abrupt implică risc foarte înalt de malpoziții ale condilului mandibular [8].

Conform unor studii realizate de către Weinberg (1983), 90% dintre pacienții cu simptomată articulară dureroasă prezentau poziție retrudată a condilului mandibular. Mikhail și Rosen (1979), au descris date conform cărora 59% dintre disfuncțiile articulare erau asociate cu localizare posterioară a condilului articu-

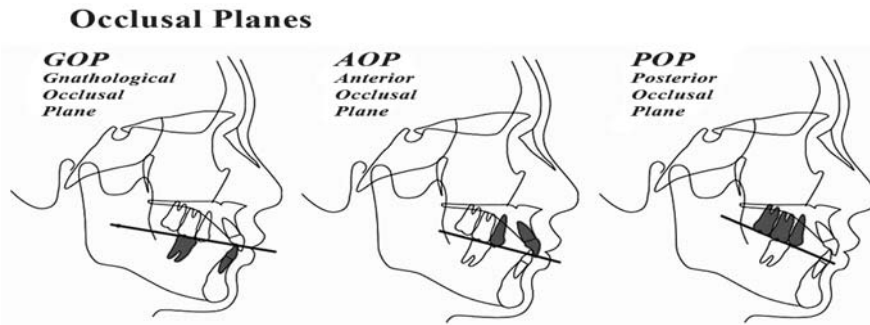


Fig. 5. Diferența dintre planul ocluzal convențional și planurile ocluzale superioare posterior și anterior

lar. Toll D. (2010), arată că 89,5% dintre pacienții cu clasa II scheletică prezintă malpoziție condilară [9].

În contextul celor expuse anterior, ne-am propus ca scop al studiului determinarea corelației dintre diferite tipuri de raporturi intermaxilare, malpozițiile condilare și înclinarea planurilor ocluzale superioare anterior și posterior.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un total 150 de pacienți, dintre care 85 de pacienți au fost selectați din baza de date VieSID (Școala de stomatologie interdisciplinară din Viena, Austria) și 65 de pacienți din practica medicală personală. A fost efectuat un studiu cefalometric și condilografic retrospectiv. S-a analizat tipul clasei scheletice, declivitatea planului ocluzal superior, poziția condilului mandibular și funcționalitatea articulației temporomandibulare. Criteriile de selecție au fost: disponibilitatea examenelor paraclinice ai tuturor pacienților, bărbați și femei de la 18 ani, pacienți cu toți dinții prezenți pe arcade, acordul informat al pacientului. Echipamentul tehnic folosit: cefalostat, condilograf și Cadiax Diagnostic

(Gamma dental, Austria), articulador SL de referință (GammaDental, Austria), software Gamma dental versiunea 7.7.14 (GammaDental, Austria).

Metodele folosite pentru cercetare au fost următoarele: metoda istorică, epidemiologia descriptivă și analitică, biostatistica, metoda de transfer al informației.

Tipurile de clase scheletice au fost determinate prin intermediul analizei cefalometrice, pe baza telerradiografiei de profil, metoda propusă de profesorul R. Slavicek.

Tipurile de malpoziții condilare pot fi depistate cu ajutorul condilografiei. În studiul nostru nu ne-am concentrat asupra tipului de malpoziție, ci am încercat să aflăm dacă pacientul prezintă sau nu o anumită deviere. În practică, am apreciat prezența malpoziției condilare prin suprainpunerea trasărilor de protruție-retruție pe trasările de bruxare, în software-ul Cadiax.

Pas cu pas, metodele de diagnostic ocluzal și condilografic au inclus următoarele: pregătirea dispoziți-

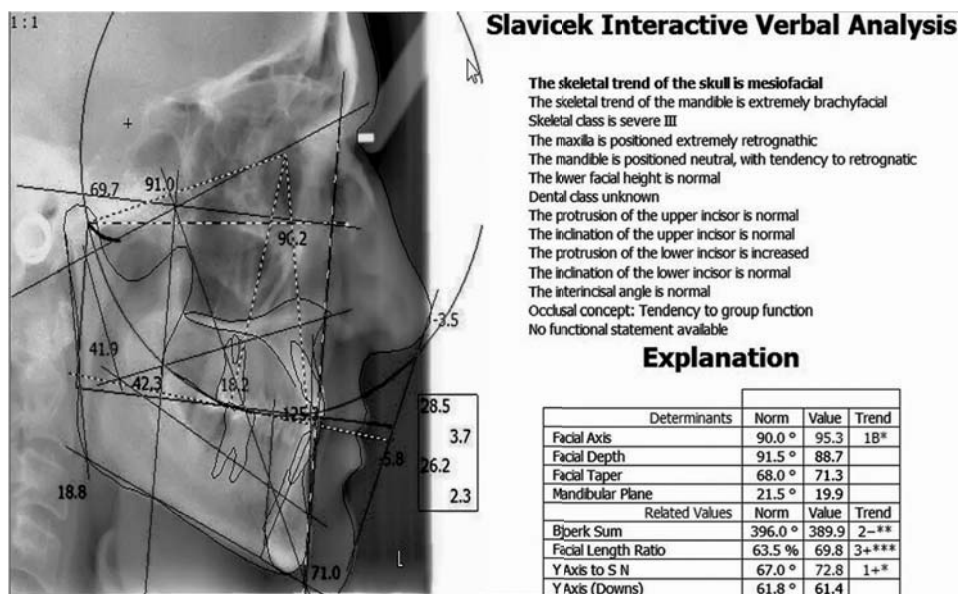


Fig. 6. Teleradiografia de profil si analiza datelor dupa Slavicek

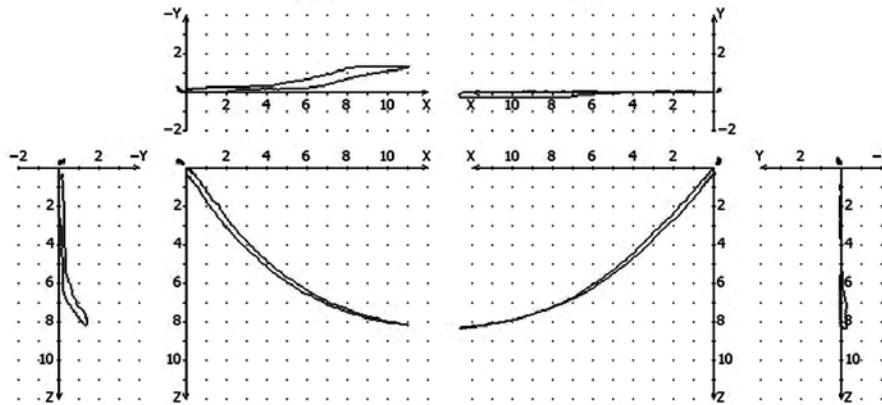


Fig. 7. Determinarea condilografică a malpoziției condilare

vului de fixare paraocluzal, pregătirea furcii ocluzale, individualizarea arcadei faciale superioare, marcarea axei medii de rotație condilară, montarea dispozitivului de fixare paraocluzal, montarea arcadei faciale superioare, montarea arcadei inferioare, localizarea axei de rotație.

Rezultate. Analiza datelor obținute ne permit să clasificăm acești 150 de pacienți în clase scheletice diferite, și anume: Clasa I – 76 persoane, (cea ce reprezintă 51%), Clasa II – 57 persoane (38%), Clasa III – 17 persoane (11%).

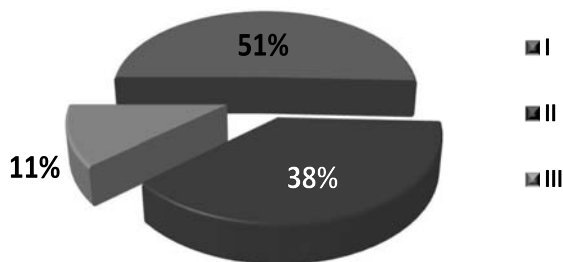


Fig. 8. Diagrama distribuirii claselor scheletice

De asemenea, 49% dintre acești pacienți aveau malpoziție condilară, în timp ce restul 51% nu prezentau vreo malpoziție condilară.



Fig. 9. Distribuția pacienților cu malpoziții condilare

Conform apartenenței de sex, malpozițiile condilare s-au distribuit în raport de 62% pentru femei și respectiv 38% bărbați.

Majoritatea (63.8%) pacienților de clasa scheletică II aveau malpoziții condilare. Totuși, printre pacienții clasificați în clasa scheletică I și clasa scheletică III, a fost un procentaj aproximativ egal de pacienți cu și fără malpoziții condilare.

Distribuția pacienților privind malpoziția condilară în relație cu planul ocluzal posterior superior și planul ocluzal anterior superior, respectiv, la toate trei clase scheletice a fost combinată din datele colectate despre pacienți. Datele obținute pentru planul ocluzal anterior superior au fost cuprinse între 67° și 92,9°, iar pentru planul ocluzal posterior superior, respectiv, de la 59.9° până la 93.6°.

Reprezentările grafice combinate la toți pacienții ce prezintă schimbări angulare sau în planul ocluzal

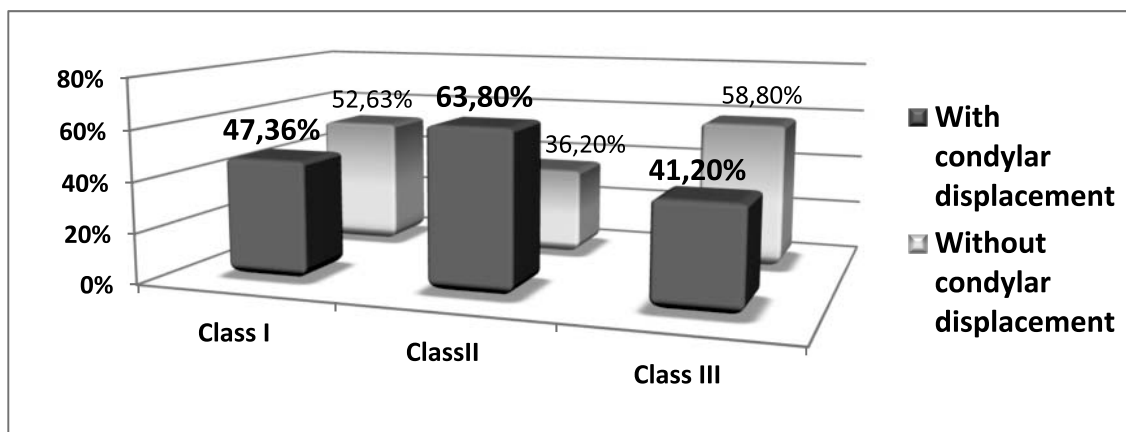


Fig. 10. Incidența malpozițiilor condilare conform claselor (valori relative)

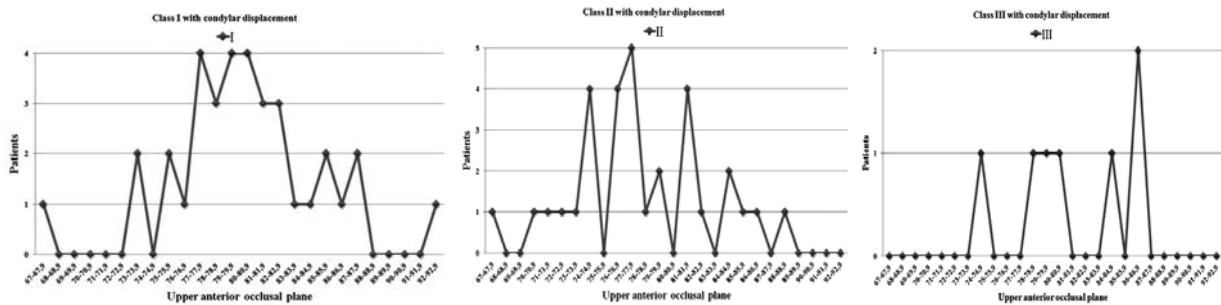


Fig. 11. Distribuția pacienților conform malpoziției condilare în relație cu unghiul planului ocluzal superior anterior la toate cele 3 clase scheletice

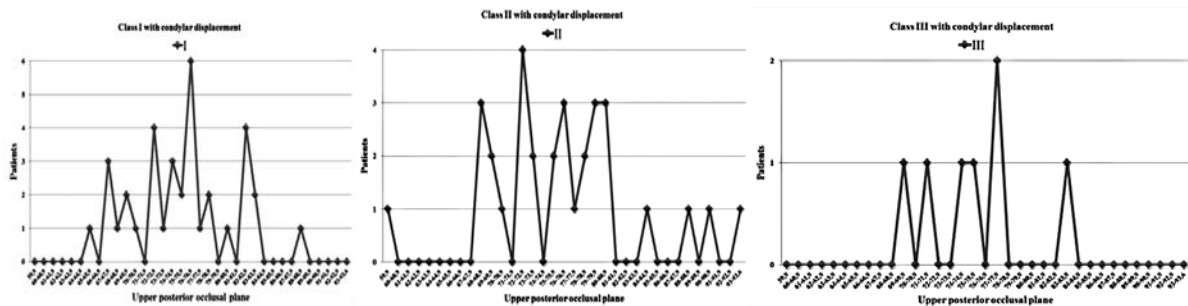


Fig. 12. Distribuția pacienților conform malpoziției condilare în relație cu planul ocluzal superior posterior la toate cele 3 clase scheletice

anterior superior sau în planul ocluzal posterior superior sunt reprezentați în următoarele grafice.

Axa X reprezintă unghiul planului ocluzal superior anterior și, respectiv, posterior, corelat cu planul maxilar, iar axa Y reprezintă numărul de pacienți.

Discuții. Majoritatea pacienților investigați prezintă o natură abruptă (peste medie) a planului ocluzal (la planul ocluzal posterior superior mai mult decât la cel anterior). Ambele apar să crească necesitatea de adaptare funcțională a poziției spațiale a mandibulei în direcție posterior-superioară.

Majoritatea pacienților cu clasa I și malpoziție condilară au valorile unghiurilor planului ocluzal superior anterior cuprinse între 76 și 81°. Majoritatea pacienților cu clasa II și malpoziție condilară au același unghi de 77°. Respectiv, la clasa III – unghiul dat este de aproximativ 86°.

Majoritatea pacienților cu clasa I și malpoziție condilară au un unghi al planului ocluzal posterior superior cu valori apropiate de 76°-77°. Majoritatea pacienților cu clasa II și malpoziție condilară au același unghi cu valori între 67° și 81.9°. Respectiv, la clasa III acest unghi este aproximativ 77°.

Analiza datelor obținute din studiu a revelat că majoritatea pacienților de clasa II au malpoziție condilară. De asemenea fiecare a doua persoană investigată cu clasa I sau III are malpoziție condilară.

Concluzii

Un tratament eficient al anomaliilor scheletice și dento-alveolare, inclusiv obținerea unor rezultate stabile în timp, se bazează în primul rând pe o dia-

gnoză detaliată și complexă a tuturor componentelor sistemului stomatognat. Poziția condilului în fosa glenoidă are o importanță indubitabilă pentru o funcționalitate normală a articulației temporomandibulare și, de asemenea, pentru o adaptare corespunzătoare a mandibulei. Acest fapt a fost demonstrat prin rezultatele obținute, descrise mai sus.

În cazul unui raport intermaxilar distalizat, incidența crescută a planului superior posterior abrupt este în strânsă corelație cu poziția nefavorabilă a condilului în fosa glenoidă, cu repercusiuni evidente asupra funcționalității structurilor temporomandibulare și, respectiv, a complexului cranio-maxilar în întregime.

De contrar, raportul intermaxilar mezializat nu prezintă devieri însemnate ale înclinării planului ocluzal superior posterior și, ca rezultat, o poziție relativ avantajoasă a condilului mandibular în cadrul articulației temporomandibulare.

Condilul retruzionat este o poziție nefavorabilă „de început” pentru funcțiile organului masticator și este foarte des asociată cu tulburările funcționale [10]. Deci, dacă majoritatea pacienților din toate clasele scheletice indică această poziție nefavorabilă de început pentru funcția dinamică, este absolut necesar de acordat o atenție specială, în cadrul tratamentului dentar, planului ocluzal anterior și posterior, deoarece poate fi o probabilitate mare de suprasolicitare a acestui sistem în capacitățile sale adaptive, dat fiind că ele sunt deja compensate în majoritatea cazurilor [11].

Conform conceptului SATO despre tiparul de

dezvoltare a clasei a II-a scheletice, cu un plan ocluzal posterior abrupt și, de asemenea, reiterând creșterea istorică rapidă a incidenței clasa II, concluzionăm că aprecierea declivității planurilor ocluzale superioare anterior și posterior, în cadrul diagnosticului complex al pacienților, permite identificarea situațiilor cu potențial de risc pentru dereglări articulare, cât și stabilirea unui plan de tratament de reabilitare ocluzală propice.

Bibliografie

1. Slavicek R., *The masticatory organ: functions and dysfunctions*. GAMMA Medizinisch-wissenschaftliche Fortbildung-AG, Klosterneuburg, 2002, 544 p.
2. Sato S., Slavicek R., *Bruxism as a Stress Management Function of the Masticatory Organ*. Bulletin of Kanagawa Dental College, 2001, 29(2):101-110.
3. Clark G.T., *Etiologic theory and the prevention of temporomandibular disorders*. Advances in dental research, 1991, 5:60-66.
4. Sato Continuum Craniofacial Disorders and Dysfunctions Course, Vienna School of Interdisciplinary Dentistry (VieSID), 2011-2014.
5. Sato S. et al., *Orthodontic Therapy Using Multiloop Edgewise Arch-Wire*, 2001, p. 24-26, 130-154.
6. Bowley J.F., Morgano S.M., *Occlusal plane discrepancies generated by transverse horizontal axis deviations*. The Journal of prosthetic dentistry, 2001, 86(1):67-73.
7. Del Santo M., *Influence of occlusal plane inclination on ANB and Wits assessments of anteroposterior jaw relationships*. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 2006, 129(5):641-648.
8. Fushima K. et al., *Significance of the cant of occlusal plane in Class II malocclusion*. Eur. J. Orthod., 1996, 18:27.
9. Fushima K., Kitamura Y., Mita H., Sato S., Suzuki Y., Kim, Y.H., *Significance of the cant of the posterior occlusal plane in class II division 1 malocclusions*. European Journal Of Orthodontics, 1996, 18(1):27-40.
10. Bishara S.E., *Facial and dental changes in adolescents and their clinical implications*. The Angle orthodontist, 2000, 70(6):471-483.
11. Lamarque S., *The importance of occlusal plane control during orthodontic mechanotherapy*. Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop., 1995, 107:548-549.

CLINICA ȘI TRATAMENTUL GINGIVITEI DE SARCINĂ

Ion Eșanu¹ – student anul V,
Valentina Bodrug¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Lidia Eni¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Taisia Eșanu² – conf. univ., dr. șt. med.

¹Catedra de odontologie, paradontologie și patologie orală,

²Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 354890, taisya.esanu@usmf.md

Rezumat

Gingivita de sarcină rămâne a fi una din cele mai frecvente maladii stomatologice atât în Republica Moldova, cât la nivel global. Ultimele atestări bibliografice invocă o incidență a gingivitelor la gravide între 50 și 100%; în studiul nostru alcătuit – 67,7% la gravide și 48,5% la lăuze, mai frecventă fiind întâlnită gingivita catarală cronică. Studiul a fost realizat pe 72 cazuri clinice: 52 de gravide și 20 lăuze din IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1. Din toate pacientele investigate au fost supuse tratamentului complex 12 gravide, care au fost conduse și tratate la Clinica Stomatologică Universitară, după schema propusă de clinica respectivă. Tratamentul complex a necesitat sporirea capacităților imuno-biologice a organismului matern prin administrarea polivitaminelor și preparatelor anitaneimice. Flora bacteriană a fost tratată cu antiseptice și antibiotice (per os, clătiri și badijonări, detartraj). Printre cauzele declanșatoare ale gingivitelor de sarcină putem indica: transformările hormonale specifice sarcinii, care intensifică microcirculația, inclusiv și la nivel de gingie; prezența avitaminozei și anemiei în sarcină; diminuarea fiziologică a imunității în sarcină, care creează condiții de declanșare a infecțiilor, inclusiv și în cavitatea bucală.

Cuvinte-cheie: gingivita de sarcină, tratament antianemic, antibacterian, detartraj, indicii igienă orală

Summary. Clinic and treatment of gingivitis in pregnancy

Gingivitis in pregnancy is one of the most spread dental illnesses both in the Republic of Moldova and all over the world. Recent studies show an incidence of gingivitis in pregnant women from 50 to 100%; in our survey it occurs in 67.7% in pregnant women and 48.5% in puerperal women, with a higher incidence of chronic catarrhal gingivitis. The survey was conducted on 72 clinical cases: 52 pregnant women and 20 puerperal women from the Municipal Clinical

Hospital no. 1. Only 12 women of those investigated were subjected to our complex treatment, conducted in the university dental clinic. The complex treatment required the stimulation of the immune system by the administration of multivitamin and antianemic medicines. The bacterial flora was treated with antiseptics and antibiotics (per os, mouthwashes and embrocations, dental scrape). Among the causative agents of gingivitis in pregnant women we can set the following: the hormone changes in pregnancy (the increase of the oestrogen, progesterone and lactogenic hormones) that enhances the microcirculation including the gum; the occurrence of avitaminosis and anaemia in pregnancy, the low immunity in pregnancy that may condition the appearance of infections in the mouth cavity as well.

Key words: pregnancy gingivitis, antianemic therapy, antibacterial therapy, dental scrape, oral hygiene indexes

Резюме. Клиника и лечение гингивита беременных

Гингивит беременных остается одним из самых распространенных стоматологических заболеваний, как в Республике Молдова, так и во всем мире. Последние библиографические данные показывают 50-100% частоту гингивита беременных, в нашем исследовании составляет 67,7% среди беременных и 48,5% среди родильниц, чаще всего встречается хронический катаральный гингивит. Исследование было проведено на 72 клинических случаях: 52 беременных и 20 родильниц, прошедших лечение в ГКБ № 1. Из них, 12 пациенток проходили обследование и комплексное лечение в Университетской Стоматологической Клинике по предложенной клиникой схеме. Комплексное лечение нуждается в усилении иммунитета материнского организма путем назначения противоанемических и витаминных препаратов. Бактериальная флора лечилась антибиотиками и антисептиками (полосканием, обработкой десен, детартражем). Среди причин возникновения гингивита беременных можем указать: гормональные изменения специфические беременности, которые усиливают кровообращение, в том числе и на уровне десен; присутствие авитаминоза и анемии во время беременности; физиологическое подавление иммунитета; которое создает условие для возникновения инфекций, в том числе и в полости рта.

Ключевые слова: гингивит беременных, противоанемическое, противобактериальное лечение, детартаж, индексы гигиены полости рта

Introducere. Patologiile cavității bucale, inclusiv și gingivita de sarcină reprezintă o sursă de infecție în organismul matern (prin placa bacteriană), care are un impact negativ atât asupra sănătății organismului matern, cât mai ales, asupra fătului. Astfel, o mare parte din sarcini se complică cu naștere prematură, cu restricție (retard) de dezvoltare intrauterină a fătului, sarcină oprită în evoluție, copii cu anomalii de dezvoltare, cu semne de infecție intrauterină ca: pneumonie congenitală, piodermie, icter patologic etc.

În pofida progreselor medicinei contemporane în toate domeniile, inclusiv și în stomatologie, multe probleme încă nu au fost rezolvate definitiv. Nu sunt pe deplin studiate gingivitele la gravide, atât în aspect de manifestări clinice, cât și de metode de tratament și profilaxie.

Actualitatea problemei o putem înțelege din consecințele netratării gingivitei, care până la urmă afectează profund parodontiul, lărgind alveolele dentare și ca urmare pierderea dinților, ceea ce se poate întâmpla la femeile tinere, de vârstă reproductivă.

Gingivita este o maladie a cavității dento-orale destul de frecvent întâlnită atât în Republica Moldova, cât și la nivel global, incidența ei constituind 55-99% [10, 12]. Conform datelor din literatura de specialitate din ultimii ani incidența gingivitei la gravide variază între 49,1 și 100% [5, 9], cel mai des se semnalează gingivita catarală cronică (aprox. 90%) [11]. După Løe, Maiersi și Orban incidența gingivitei la gravide constituie respectiv 50-100% [2,7]. Alți

autori atestă o incidență a gingivitelor la gravide de 63% [1].

La femeile cu gingivită în sarcină se întâlnesc frecvent complicații obstetricale precum nașteri premature, gestoze tardive grave, infecții intrauterine ale fătului, malformații congenitale fetale.

Morbiditatea înaltă, evoluția gravă, tendința spre progresare și acțiune multilaterală asupra organismului gravidei și implicit asupra organismului fătului, face ca gingivita de sarcină să reprezinte una din cele mai răspândite și actuale patologii [1,6].

Cu toate eforturile întreprinse până în prezent relația dintre sarcină și afecțiunile ce pot apărea la nivelul sistemului dento-parodontal este insuficient studiată, această problemă fiind de interes pentru un număr mare de medici stomatologi, obstetricieni-ginecologi, endocrinologi, microbiologi [4].

Scopul studiului. Studiarea manifestărilor clinice, determinarea cauzelor care provoacă declanșarea gingivitei în timpul sarcinii la populația din Republica Moldova și propunerea metodei complexe de conduită pentru tratamentul și profilaxia acestor patologii.

Obiectivele studiului. Pentru realizarea scopului studiului au fost trasate următoarele obiective: 1. Studiarea literaturii de specialitate referitoare la problema vizată; 2. Determinarea incidenței gingivitelor în sarcină și în perioada de lăuzie (42 zile după naștere); 3. Analizarea microflorei din cavitatea bucală; 4. Determinarea factorului anemic și de coagulare a sîngelui ca prioritari în declanșarea gingivitei la gravide;

5. Determinarea factorilor imuni (lupus eritematos, sindrom antifosfolipidic și cardiolipine) în declanșarea gingivitei în timpul sarcinii; 6. Determinarea indicilor de igienă orală; 7. Aprecierea eficacității metodei propuse în tratamentul gingivitei la gravide.

Material și metode. Pentru realizarea scopului și sarcinilor lucrării au fost supuse studiului 72 de paciente cu gingivită (gravide și lăuze din SCM Nr.1). Din numărul total de paciente, 52 de gravide au fost incluse în studiu în perioada de gestație, 20 - lăuze. Din ele, prin Clinica Stomatologică Universitară pentru tratamentul complex au trecut pentru diagnostic și tratament 12 paciente gravide cu gingivită în sarcină. Celelalte paciente au completat chestionare, fotografiată cavitatea bucală și propuse metodele de investigație și tratament.

Metode de investigare a pacientelor cu gingivită în sarcină incluse în studiu. În lucrare au fost utilizate metode de investigații precum:

1. *Examen subiectiv (anamneza);*

2. *Examen clinic obiectiv, care include:*

a) evaluarea indicilor igienei orale, care constă în determinarea indicelui simplificat al igienei orale Green-Vermillion (1964);

b) Evaluarea indicelui de inflamație a gingiilor (IG) de Silness-Löe (1967), care caracterizează intensitatea procesului inflamator al gingiilor; c) Evaluarea indicelui de sângerare a gingiilor după Muhlemann și Son;

c) Diagnosticul diferențiat al gingivitei cu procesele oncologice (proba Schiller-Pisarev).

3. *Metode complementare de diagnostic (investigații de laborator):*

a) *Hemoleucograma* cu determinarea obligatorie a hemoglobinei, nivelul de eritrocite, trombocite, și leucocite;

b) *Investigații imunologice* cu determinarea obligatorie a markerilor în Sindromul antifosfolipidic: Anti-cardiolipina, Lupus eritematos;

c) *Investigații ale sistemului de hemostază (coagulograma)* cu determinarea timpului de

d) *Investigații bacteriologice* prin colectarea analizei bacteriologice a conținutului din nazofaringe cu determinarea agentului patogen și sensibilitatea acestuia la antibiotice (antibiotograma).

Notă. Hemoleucograma cu indicii de coagulare, Investigațiile imunologice, Investigațiile sistemului de hemostază, Investigațiile bacteriologice cu antibiogramă au fost efectuate în laboratorul „*In vitro diagnostic*”.

Schema de tratament a gingivitei la gravide propusă în studiu. În studiul nostru s-a propus următoarea schemă de conduită și tratament a gravidelor cu gingivită:

1. Tratamentul cu polivitamine (Emfetal, Prenatal, Odestan, Materna) câte 1 pastilă zilnic pe parcursul sarcinii și perioadei de lăuzie;

2. Tratamentul antianemic (unul din preparatele: Sorbifer, Fersinol, Hemoglobin Plus, Feniuls, Fersulfat), câte 1 pastilă zilnic înainte de masă cu 30 min. sau peste 2 ore după masă, cu apă, pe tot parcursul sarcinii și 6 luni după naștere (în cazul lactației naturale);

3. Periajul profesional;

4. Detartajul cu ultrasunet;

5. Tratament antibacterian:

a) Unul din antibiotice, conform antibioticogramei: Ampicilină, Azitromicină, Augumentină, Ciprofloxacină, Doramicină. Câte 1p. X 2 ori/zi timp de 5-7 zile;

b) Soluție Hlorphilipt uleoașă. Badijonarea gingiei cu această soluție de 3 ori/zi după servirea mesei și clătături preventive ale cavității bucale cu una din soluțiile antiseptice (Bicarbonat de Na, Permanganatul de Caliu, Albastru de Metilen; Infuzie de ceai verde, urzică, păpădie, coada șoricelului, patlagină etc.). Aceste proceduri urmează a fi efectuate timp de 10-14 zile și apoi lunar repetate timp de 1 săptămână din fiecare lună până la finalizarea sarcinii și expirarea perioadei de lăuzie (6 săptămâni după naștere);

c) Consultul repetat la stomatolog (după necesitate).

Rezultate. Incidența gravidelor cu gingivite în lotul de studiu a fost de 67,7%, calculându-se în raport cu numărul total de paciente la moment internate în secția de Patologie a sarcinii.

Incidența lăuzelor cu gingivită a constituit 48,5%, calculându-se în raport cu numărul total de lăuze, internate în secția de Lăuzie și în secția Patologie a nou-născuților la Centrul Perinatologic din SCM Nr.1 (Fig. 1.3b).

Incidența gravidelor și lăuzelor cu gingivită. Conform vârstei de gestație gravidele au fost repartizate în 3 loturi: lotul I – trimestrul 1 de sarcină (până la 20 săptămâni); lotul II – trimestrul 2 de sarcină (după 20 până la 30 săptămâni); lotul III – trimestrul 3 de sarcină (după 30 săptămâni până la naștere). În rezultatul studiului s-a stabilit că lotul I a inclus 36,5% paciente (19); lotul II – 44,2% paciente (23); lotul III – 19,2% paciente (10). Cea mai mare incidență a gravidelor cu gingivită s-a semnalat în trimestrul 2 de sarcină, urmat de trimestrul 1 de gestație.

Cea mai frecventă incidență de gingivită la gravide s-a constatat în lotul de femei cu vârsta după 30 ani, constituind 50% (36 paciente), urmată de lotul cu vârsta între 18 și 30 ani – 38% (28 paciente), cel mai mic procent de incidență a fost semnalat în grupa de vârstă cuprins până la 18 ani (grupe tinere) - 12% (8 paciente).

Din **datele subiective** ale pacientelor, cele mai frecvente manifestări clinice s-au dovedit a fi durerile gingivale 100%, urmate de tumefierea gingiilor 92%; usturime și prurit a fost depistată la 78% de gravide; sângerarea gingiilor au prezentat 83,3% din paciente; hiperemia gingiilor – 71% (Tabelul 1).

Tabelul 1

Semnele subiective la pacientele din studiu

Nr. d/o	Acuzele pacientelor	Numărul de paciente	%
1.	Dureri gingivale	72	100
2.	Edem (tumefiere)	66	92
3.	Usturime și prurit a gingiilor	56	78
4.	Sângerarea gingiilor	60	83,3
5.	Hiperemia gingiilor	51	71

Datele obiective. S-a apreciat valoarea indicelui simplificat de igienă orală OHI-S Green-Vermillon (1964) calculat prin suma valorilor indicelui de placă bacteriană și a celei de tartru. (Tabelul 2).

Tabelul 2

Valorie indicelui de igienă orală OHI-S Green-Vermillon la pacientele din studiu

Nr. d/o	Indicii de igienă orală	Valori	Paciente	
			Cifra abs.	%
1.	Indicele de placă dentară (IP)	„0” (exelent)	-	-
		0,1-1,2 (bun)	-	-
		1,3- 3(moderat)	22	30
		3-6 (slab)	50	70
2.	Indicele de tartru (IT)	„0” (exelent)	-	-
		0,1-1,2 (bun)	-	-
		1,3- 3(moderat)	3	4
		3-6 (slab)	69	96
3	Indicele de igienă orală simplificat OHI-S (IP+IT)	„0” (exelent)	-	-
		0,1-2,4 (bun)	-	-
		2,5- 6 (moderat)	17	24
		6,1-12 (slab)	55	76

Inflamația gingiei a fost apreciată conform indicelui de inflamație a gingiei Silness-Löe, 1967 (Tabelul 3).

Tabelul 3

Valorile indicelui de inflamație a gingiei Silness-Löe la pacientele din studiu

	Valori	Paciente	
		Cifra abs.	%
Indicele de inflamație a gingiilor	0,1-1,0 (gingivită legeră)	17	24
	1,1-2,0 (gingivită medie)	55	76
	2,1- 3,0 (gingivită severă)	-	-

Toate pacientele cuprinse în studiu au prezentat inflamație legeră sau moderată a gingiei.

Tot prin metoda obiectivă s-a apreciat cu ajutorul sondei paradontale **gradul de sângerare** prin metoda *Muhlemann și Sonla* 72 paciente. Sângerarea a fost depistată la 60 de paciente, ceea ce constituie 83,3% din pacientele incluse în studiu. (Tabelul 4).

Tabelul 4

Valorile indicelui sângerării după Muhlemann și Son la pacientele din studiu

	Nivelurile sângerării	Paciente	
		Cifra abs.	%
Indicele de sângerare a gingiilor	„0” (absența sângerării)	-	-
	1 (exterior neschimbat, apare sângerarea)	-	-
	2 (culoarea gingiilor schimbată, inflamație, sângerare)	12	16,7%
	3 (analogic cu niv. 2 + edem ușor, sângerare)	24	33,3%
	4 (analogic cu niv. 3 + edem inflamator evident, sângerare)	24	33,3%
	5 (analogic cu niv.4 + eroziunea epiteliului ging., sângerare spontană)	-	-

Diagnosticul diferențiat al gingivitei de sarcină cu procesele oncologice ale gingiei s-a realizat cu ajutorul probei Schiller-Pisarev. Celulele oncologice lipsite sau sărace în glicogen s-au colorat în brun intens pe toată suprafața gingiei. La toate pacientele incluse în studiu s-au exclus procesele oncologice ale gingiilor prin metoda Schiller-Pisarev cu *Sol.* de Iodinoli.

Studiul nostru a demonstrat, că 52% din pacientele cu gingivită la diferite etape de sarcină au abandonat periajul dentar din motive de disconfort provocat de gestoze precoce, însoțite de greață, vomă, ptialism, modificări de gust, miros, repulsie la anumite alimente, astfel creând premise pentru declanșarea multiplicării grăbite a microbilor, scăderea imunității, dezvoltarea avitaminozei și implicit, declanșarea gingivitei.

Pacientele incluse în studiu au folosit pentru periaj diferite paste dentare neluându-se în considerație folosirea selectivă a acelor paste care posedă efect hemostatic, antioxidant, analgezic și antiseptic.

În studiu s-au determinat particularitățile de coagulare a sângelui și anume, cantitatea de trombocite prin analiza generală a sângelui și nivelul protrombin/fibrinogen (fibrinogenul prin analiza biochimică a sângelui) la pacientele supuse tratamentului în Clinica Stomatologică Universitară.

La gravide cu manifestări clinice de gingivită

s-au constatat semne de hipocoagulare a sângelui: trombocite diminuate față de normă (la 1/3 din gravide) sau la limita inferioară a normei (la 2/3 din gravide), iar nivelul diminuat de protrombină/fibrinogen s-a depistat la 100% din pacientele investigate. La 2/3 din pacientele examinate s-a depistat leucocitoză ce denotă inflamația.

În pofida tratamentului antianemic cu Sorbifer sau Fersinol în scop profilactic, conform Programului Unic de Conduită Perinatală, indicat tuturor gravidelor, studiul nostru a constatat anemia la 83,3% din pacientele cu gingivită.

Din cele remarcate mai sus, putem concluziona că există o dependență direct proporțională între apariția și evoluția gingivitei în timpul sarcinii și așa indici homeostazici precum anemia [8], hipocoagularea, leucocitoza.

Investigația de laborator, realizată cu scopul depistării unor astfel de anomalii ale proceselor autoimune precum *lupus eritematos*, *sindrom antifosfolipidic*, *cardiolipine* a diagnosticat o singură pacientă din cele examinate, cu afecțiunea *lupus eritematos*. Pe parcursul sarcinii această pacientă a primit tratament cu preparate antiinflamatoare nesteroidiene din grupa aspirinei - Cardiomagnil 0,75 mg/zi 5 zile în săptămâna, de la 10 săptămâni de gestație până la naștere și perioada de lăuzie.

Acest fapt a contribuit și mai mult la prezervarea unor astfel de simptome ale gingivitei precum sângerarea, din cauza administrării aspirinei cu acțiune antitrombotică, anticoagulantă, antiagregantă cu scop de ameliorare a microcirculației fetoplacentare, pentru evoluția și păstrarea sarcinii.

Un interes semnificativ pentru studiul nostru a prezentat investigațiile bacteriologice de laborator în scopul depistării infecțiilor cavității bucale și nazofaringelui. S-a determinat flora patogenă din cavitatea bucală și nazofaringe cu antibioticograma agenților patogeni (Tabelul 5).

Tabelul 5

Disign-ul infecțiilor bucale și nazofaringe

Pa- ci- enta nr.	Agentul patogen depistat	Antibioticul indicat pentru tratament (conform antibioticogramei)
1.	Streptococcus β -hemolitic gr.B (agalactiae)	Ciprofloxacina
2.	Streptococcus Viridans	Doramycină
3.	Moraxella Catarrhalis	Ciprofloxacina
4.	Streptococcus β -hemolitic gr.B (agalactiae)	Ciprofloxacina
5.	Streptococcus Viridans	Doramycină

6.	Staphilococcus Aureus	Ciprofloxacina
7.	Streptococcus Viridans	Doramycină
8.	Streptococcus Epidermidis	Azítromicină
9.	Streptococcus β -hemolitic gr.B (agalactiae)	Ciprofloxacina
10.	Staphilococcus aureus	Ciprofloxacina
11.	Nu s-a investigat	
12.	Nu s-a investigat	

Mai frecvent a fost depistată infecția cu *Streptococcus β -hemolitic gr.B (agalactiae)*, *Streptococcus Viridans*, *Staphilococcus aureus*. Conform antibioticogramei pacientele cu gingivită în sarcină au primit preparatul antibiotic, inofensiv pentru sarcină – Ciprofloxacina sau Doramicină, câte 1p. de 0,5 x 2 ori/zi *per os* timp de 7 zile și au badijonat gingiile de 3 ori pe zi cu soluție uleasă de Hlorphilipt după clătirile preventive ale cavității bucale cu soluții antiseptice de: Urzică, Coadă Șoricelului, Pătlagină, Bicarbonat de Natriu, Infuzie de Ceai [3], Stomatidină, Furacilină etc., timp de 2 săptămâni. Badijonarea cu Hlorphilipt s-a repetat lunar timp de 5-7 zile lunar, până la finalizarea sarcinii și perioadei de lăuzie.

Paralel cu tratamentul antibacterian aplicat conform antibioticogramei pacientelor cu gingivită în sarcină, incluse în studiu, li s-a realizat un tratament antianemic (100% cazuri), care a constat în administrarea de Fersinol sau Sorbifer pe tot parcursul sarcinii, lăuziei; polivitamine (unul din preparatele: Emfetal, Ogestan, Prenatal, Materna 1 p./zi toată sarcina și perioada de lăuzie).

Pacientele tratate la Clinica Stomatologică Universitară au fost supuse detartrajului și periajului profesional.

În rezultatul studiului s-a constatat că nou-născuții s-au complicat la pacientele cu patologii dentare, inclusiv gingivite de sarcină netratate (20 cazuri) cu următoarele patologii: i prematuritate – 5 cazuri; retenție (retard) de dezvoltare intrauterină a fătului – 3 cazuri; hiperbilirubinemie – 6 cazuri; piodermie – 1 caz; pneumonie congenitală – 4 cazuri; suspiciu la anomalie cardiacă congenitală – 1 caz.

Iar la grupul de lăuze, care au urmat tratamentul gingivitei pe parcursul sarcinii la Clinica Stomatologică Universitară (12 cazuri) toți copiii s-au născut perfect sănătoși.

Concluzii

Gingivita rămâne a fi o maladie stomatologică destul de frecvent întâlnită în sarcină (67,7% la gravide și lăuze 48,5%), ceea ce corespunde cu datele contemporane din literatura de specialitate:

1) Cea mai înaltă incidență a gingivitei în sarcină (50%) s-a semnalat în categoria de vârstă cuprinsă între 18-30 ani - cea mai fertilă perioadă din viața

femeii, în care ea naște de câteva ori. Gingivita s-a diagnosticat de 2 ori mai frecventă la multipare decât la primipare, ceea ce ne permite de a concluziona că sarcina solicită și extenuiază organismul matern, astfel, creând condiții pentru declanșarea altor maladii extragenitale, cât și stomatologice;

2) În dezvoltarea gingivitei de sarcină un rol primordial îi revine plăcii bacteriene. În toate cazurile investigate bacteriologic s-a depistat floră patologică, de aceea propunem investigarea bacteriologică a conținutului din cavitatea bucală și nazofaringe cu antibioticograma după care urmează tratamentul cu antiseptice și antibiotice;

3) Manifestările clinice ale gingivitei de sarcină la pacientele din studiu au inclus toate semnele subiective și obiective descrise în literatura de specialitate;

4) În gingivita netratată se semnalează un procent înalt de complicații pentru făt/nou-născut, fenomene ce nu se constată în grupul de gravide tratate la stomatolog pe parcursul sarcinii.

5) Schema de tratament utilizată în studiu s-a dovedit a fi inofensivă pentru mamă și făt și eficientă, ceea ce ne permite de a o folosi în practica stomatologică.

Recomandări practice

1) Incidența sporită a gingivitei de sarcină impune necesitatea în consultul stomatologic al tuturor gravidelor de la debutul sarcinii.

2) Gingivita de sarcină are evoluție catarală cronică, de aceea propunem controale repetate la stomatolog pe parcursul sarcinii și perioadei de lăuzie pentru conduită și tratament.

3) Deoarece durata gingivitei de sarcină s-a dovedit a fi menținută de placa bacteriană și cea de tartru se recomandă, paralel cu debridarea și detartrajul cu ultrasunet, investigarea gravidelor la infecțiile patologice din cavitatea bucală cu antibioticogramă pentru a indica tratamentul adecvat.

4) Conform studiului nostru s-a demonstrat că gingivita de sarcină mai este indusă și menținută de anemie, avitaminoză, maladii autoimune, diferite forme de trombofilii, care impun necesitatea ca gravidele să fie investigate și tratate corespunzător printr-o colaborare mai strânsă între diverși specialiști: stomatologi, obstetricieni, angiologi, hepatologi, laboranți etc.

5) Tratamentul complex propus de noi în studiul dat s-a dovedit a fi inofensiv față de mamă și făt, a fost eficient pentru tratamentul gingivitei induse de sarcină, ceea ce ne permite a-l recomanda pentru utilizare în continuare.

Bibliografie

1. Chetruș Viorica, Aspecte de etiologie, diagnostic și tratament ale parodontitelor marginale cronice. Chișinău, 2007.

2. Løe H., Theilade E., Jensen S. Experimental gingivitis in man J. Periodontol., 1965, vol.36, p.177-187.

3. Nănescu S.E., Mârțu S., Solomon S. Efecte benefice ale ceaiului verde în modularea bolii parodontale. In: Zilele Facultății de Medicină Dentară. "Conceptul medical în stomatologie". Ediția a X-a. Iași, România, 2006, p. 176-179.

4. Noochpoung Rakchanok, Dejpitak Amporn, Yoshitoku Yoshida. Dental caries and gingivitis among pregnant and non pregnant women in Chiang Mai, Thailand. In: Nagoya J. Med. Sci. 2010; 72: 43 - 50.

5. Polyzos N.P. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a meta-analysis of randomized trials / N.P. Polyzos, I.P. Polyzos, D. Mauri. In: Am. J. Obstet. Gynecol. 2009.- Vol.200.- P.225-232.

6. Severineanu V. Parodontologie clinică și terapeutică. București, Ed. Academiei Române, 1994, 232 p.

7. Vârtej Petrache, Gafar Memet, Panaite Henriette: Afecțiunile buco-dentare și sarcina. București, Ed All Educational, 1998, 80p.

8. Денисенко Л.Н. Влияние железodefицитной анемии на состояние полости рта беременных женщин. Автореф. дис. канд. мед. наук /Л.Н.Денисенко. Волгоград: 2007, 24с.

9. Кириллова Е.Н. Роль антенатальной, профилактики в развитии, основных стоматологических заболеваний у детей / Е.Н.Кириллова; О.К. Матело. In: Стоматология сегодня, 2009, № 9, С. 13-15.

10. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М.Кузьмина М.: Издательство Поли Медиа Пресс, 2009, 236с.

Кутушева Р. Р. Оптимизации комплексного лечения гингивита у женщин с гестозом. Автореф.дис. канд. мед.наук. М.:, 2009. <http://medical-diss.com/medicina>. (vizitat 03. 12. 2016).

11. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М.;Цепов, А.И.Николаев, Е.А. Михеева 3-изд., испр. и. доп. М: МЕД пресс-информ, 2008, 272с.

PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI ACIZILOR GRAȘI ÎN MIOCARD

Tatiana Timercan¹ – asist. univ., doctorand,
Silvia Stratulat¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Tudor Braniște² – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Leonid Lîșii¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de biochimie și biochimie clinică,

²Disciplina de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +37322 205420, tatiana.timercan@usmf.md

Rezumat

Cordul este considerat un organ cu un consum energetic foarte înalt. Cardiomiocitele permanent generează ATP, utilizat ulterior în contracție, procesele metabolice bazale și menținerea homeostaziei ionice. Actualmente se consideră că din totalul de ATP generat în miocard 50-70% se obțin din oxidarea acizilor grași (AG). Scopul acestui studiu este elucidarea particularităților metabolismului acizilor grași în miocard în condiții fiziologice. Călea metabolică de oxidare a acizilor grași reprezintă un proces complex dependent de un șir de factori regulatori. Controlul transcripțional al enzimelor implicate în metabolismul acizilor grași și biogeneza mitocondrială este unul din factorii determinanți ai ratei β -oxidării acizilor grași. Reglarea transcripțională a enzimelor este realizată de către factorii de transcripție a receptorilor nucleari, inclusiv PPAR și PGC-1. În miocard β -oxidarea acizilor grași reprezintă un proces dinamic, care se adaptează rapid la modificările (fiziologice și/sau patologice) consumului energetic sau mediului dat. Cercetările anterioare au prezentat date multiple și contradictorii privind rolul β -oxidării acizilor grași în acumularea intramiocardică a lipidelor. Datele recente confirmă ipoteza că ratele înalte de oxidare a acizilor grași (de ex. în obezitate sau diabet zaharat) sunt un factor important care contribuie la dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Cuvinte-cheie: ATP, acizi grași, β -oxidare, PPARs

Summary. Peculiarities of the myocardial fatty acid metabolism

The heart is considered an organ with high-energy demands. Cardiomyocytes permanently generate ATP to maintain contractile function, basal metabolic processes and ionic homeostasis. It is considered that in the myocardium 50-70% of the total ATP is obtained from the fatty acid oxidation. The aim of this study is to elucidate peculiarities of myocardial fatty acid metabolism in physiological conditions. Fatty acid β -oxidation is a complex process dependent upon a number of regulatory factors. The transcriptional control of the enzymes involved in fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis is one of the determinants of the rate of fatty acid β -oxidation. Transcriptional control of the enzymes is regulated by nuclear receptor transcription factors that include PPARs and PGC-1. Cardiac fatty acid β -oxidation is a dynamic process that adapts quickly to the (physiological and/or pathological) changes in cardiac energy demands and changing environment. Previous researches have shown multiple controversial data regarding the fatty acid β -oxidation rates and intramyocardial accumulation of lipids. Recent data support the hypothesis that high rates of fatty acid oxidation (e.g. obesity or diabetes) are a major factor contributing to the development of cardiomyopathies.

Key words: ATP, fatty acids, β -oxidation, PPARs

Резюме. Особенности метаболизма жирных кислот в миокарде

Сердце является органом с высоким потреблением энергии. Кардиомиоциты постоянно генерируют АТФ, необходимый для мышечного сокращения, поддержания основных метаболических процессов и ионного гомеостаза. В настоящее время считается, что в миокарде около 50-70% АТФ образуется посредством окисления жирных кислот. Целью данного исследования является выяснение особенностей метаболизма жирных кислот в физиологических условиях в миокарде. β -окисление жирных кислот является сложным процессом, который зависит от ряда регулирующих факторов. Транскрипционный контроль ферментов, участвующих в метаболизме жирных кислот и биогенезе митохондрий, является одним из факторов, определяющих скорость β -окисления жирных кислот. Транскрипция ферментов контролируется факторами транскрипции ядерных рецепторов, в том числе PPARs и PGC-1. В миокарде β -окисление жирных кислот является динамическим процессом, который быстро адаптируется к (физиологическим и/или патологическим) изменениям потребления энергии и к окружающей среде. Предыдущие исследования выявили множество противоречивых данных о роли β -окисления жирных кислот во внутрисердечном накоплении липидов. Последние данные подтверждают гипотезу о том, что высокая скорость окисления жирных кислот (например, при ожирении или сахарном диабете) является одним из основных факторов развития кардиомиопатий.

Ключевые слова: АТФ, жирные кислоты, β -окисление, PPARs

Introducere. Cordul sănătos obține energia necesară preponderent prin fosforilare oxidativă, proces localizat în mitocondrii. Conform datelor prezentate de *Rosano et al.* [2] în miocard se conțin 20 mmol/g țesut uscat de ATP. Pentru a-și asigura cerințele energetice cordul utilizează substraturi variate. Datele experimentale prezintă că 70-80% din ATP se obțin din oxidarea acizilor grași (AG) [3].

Cercetările efectuate demonstrează că β -oxidarea AG reprezintă un proces complex. Factori multipli, precum: disponibilitatea AG și/sau substraturilor energetice alternative (glucoza, lactat, corpi cetonici, aminoacizi); gradul de oxigenare a miocardului; mecanismele variate de reglare a etapelor oxidării AG, ciclului Krebs și lanțului transportator de electroni influențează rata de oxidare a AG [5]. Conform datelor prezentate în 2010 de *Lopashuk G. et al.* [1] în controlul oxidării AG un rol esențial au mecanismele de reglare a transcripției enzimelor implicate în metabolismul lipidelor și biogeneza mitocondriilor.

E cunoscut faptul că oxidarea AG este reglată la toate etapele, iar viteza procesului depinde de cerințele energetice, activitatea ciclului Krebs și a lanțului respirator [1].

Metabolismul AG. În 2000 *Van der Vusse G. et al.* [4] au arătat că AG sunt livrați cordului sub formă de AG liberi asociați cu albuminele serice și/sau triacilgliceroli (TAG) în componența lipoproteinelor plasmatiche.

Nivelele serice ale AG variază în limitele 0,2-0,8 mM/L. În stres, ischemia miocardului, diabet zaharat decompensat, foame cantitățile serice ale AG liberi cresc considerabil (1,0 mM/L) [5]. Studiile efectuate de *Oliver M.* [6] au demonstrat că secreția noradrenalinei duce la creșterea cantității de AG liberi circulanți, datorită stimulării prin receptorii β -adrenergici a lipazei hormon-sensibile din țesutul adipos.

Stanley et al. [5] au confirmat, că cantitatea AG circulanți determină viteza de captare și oxidare a AG în cardiomiocite.

În 2003 *Augustus et col.* [3] au demonstrat că lipoliza TAG proveniți din chilomicroni și/sau VLDL este o sursă eficientă de AG, care concurează în β -oxidare cu AG liberi. *Takahashi et al.* [7] consideră că expresia pe cardiomiocite a receptorilor apo E2/2 VLDL și apo E3/3 VLDL favorizează utilizarea VLDL ca sursă de AG.

Datele experimentale prezentate de *Niu et al.* [8] au demonstrat că AG oxidați în miocard provin preponderent din lipoliza TAG chilomicronilor, și doar o parte neînsemnată - din VLDL. AG din TAG - VLDL sunt captați de receptorii apoE/VLDL și distribuți între procesele de β -oxidare și depozitare în componența lipidelor intramiocardice [8]. În baza date-

lor expuse a fost lansată ipoteza privind implicarea mecanismului menționat în dezvoltarea lipotoxicității cardiace [7] [9].

TAG chilomicronilor sunt scindate sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL), iar AG rezultați se oxidează rapid [8]. În 2006 *Pulinilkunnil et Rodrigues* [9] au elucidat faptul că LPL activă, prezentă pe suprafața capilară a celulelor endoteliale, se sintetizează sub formă de proenzimă monomerică neactivă în rețiculul endoplasmatic rugos (rER) a cardiomiocitului (Fig. 1). La trecerea din ER spre aparatul Golgi, are loc activarea și secreția enzimei sub formă de homodimer activ, care se atașează la proteoglicanul heparin-sulfat (HSPG) de pe suprafața cardiomiocitului. Ulterior, printr-un mecanism incomplet studiat, LPL este transferată spre situsul HSPG a celulei endoteliale [10].

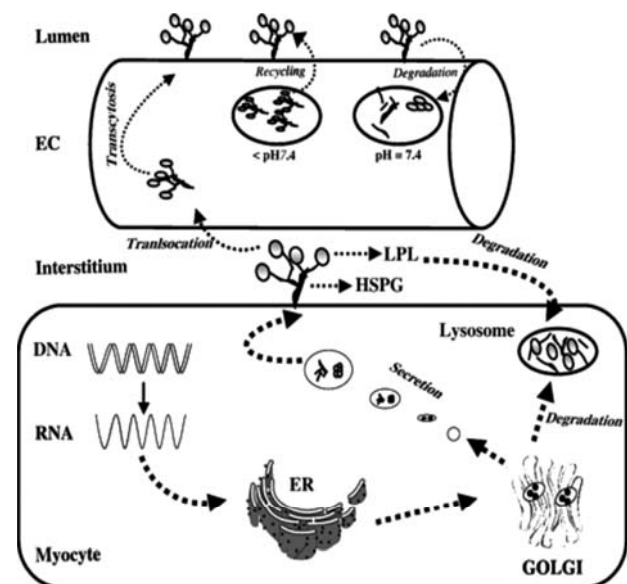


Fig. 1. Sinteza, activarea și secreția LPL în cardiomiocite. (*Pulinilkunnil T., Rodrigues B., Cardiovasc Res 2006; 69: 329-340*)

Degradarea enzimei are loc în lisosomi prin detașarea LPL de la situsul de fixare a HSPG și/sau captarea complexului HSPG-LPL în interiorul celulei [10].

Au fost prezentate dovezi multiple că dereglarea procesului de sinteză, activare, transport, fixare sau degradare a LPL afectează disponibilitatea, captarea și β -oxidarea AG [10].

În 2005 *An D. et al.* [11] au demonstrat că, foamea induce fosforilarea proteinkinazei AMP dependente (AMPK) cardiace și activarea LPL, cu transportarea ulterioară a enzimei pe suprafața lumenală a endotelului. *Lopashuk G. et al.* [1] au confirmat ipoteza, că stările caracterizate prin activitatea crescută a LPL sunt însoțite de intensificarea β -oxidării AG.

Studiile experimentale efectuate pe animale de

Yagyu *et al.* [12] prezintă date că expresia LPL pe suprafața cardiomiocitelor duce la intensificarea captării AG și dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Miocardul captează AG prin difuzie simplă și/sau cu ajutorul transportorilor proteici.

În studiile sale Schwenk *et al.* [13] au demonstrat că transportorii proteici ai AG includ AG-translocaza (FAT)/CD36, izoforma membranei plasmatice a proteinei fixatoare de AG (FABPpm) și proteina transportoare de AG (FATP)1/6.

Luiken *et al.* [14] au confirmat experimental captarea AG de FABPpm (43 kDa) și FAT/CD36 (88 kDa), asociate cu membrana cardiomiocitului. Spre deosebire de FATP și FABPpm, FAT/CD36 se poate transloca între endozomii intracelulari și membrana sarcolemală, fapt important pentru controlul procesului de captare a AG [14].

Smith J. *et al.* [15] au demonstrat experimental că, poliubiquinarea reglează cantitatea FAT/CD36 în celulă. Datele publicate menționează, că insulina inhibă procesul de ubiquinare și sporește disponibilitatea CD36, iar AG stimulează ubiquinarea, și respectiv degradarea FAT/CD36 [15]. Lopashuk G. *et al.* [1] presupun că, efectul menționat stă la baza retroinhibiției pirocesului de captare a AG induse de acumulările intracelulare de AG.

AG captați în citoplasmă se supun esterificării sub acțiunea acil-CoA-sintetazei (FACS) (Fig. 2).

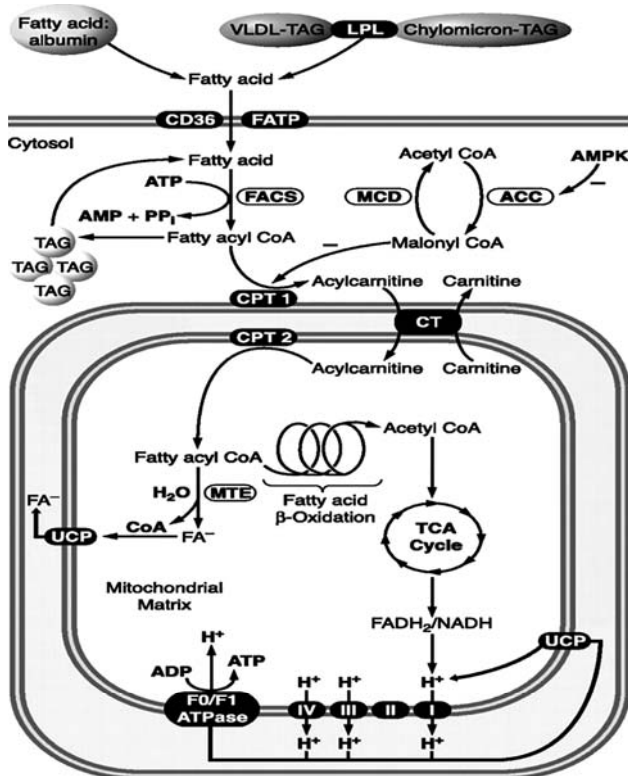


Fig. 2. Metabolismul acizilor grași în miocard. (Lopashuk G.D. *et al.* *Physiol Rev* 2010; 90: 207-258)

O parte din acil-CoA formate se utilizează la sinteza TAG, DAG și ceramidelor cardiace. În studiile sale Summers [16] și Petersen [17] au prezentat dovezi că acumularea ceramidelor [16], DAG și acil-CoA [17] sunt implicate în dezvoltarea insulinorezistenței, disfuncției cardiace și insuficienței cardiace.

Miocardul sănătos oxidează imediat 75% din AG captați. Lopashuk G. *et al.* [18] în 2007 au lansat ipoteza că scăderea ratei β -oxidării favorizează acumularea lipidelor și contribuie la patologia cordului, pe când accelerarea oxidării reduce lipotoxicitatea. Studiile experimentale efectuate pe animale prezintă date contradictorii privind implicarea ratei de oxidare a AG în patologia miocardului [1].

Enzima cheie responsabilă de convertirea acil-CoA în acilcarnitină este carnitin-palmitoiltransferaza (CPT-1) (Fig. 2). Mecanismul principal de reglare a activității CPT-1 reprezintă inhibiția alosterică sub acțiunea malonil-CoA [19].

În studiile sale Dyck *et al.* [20] au demonstrat că conținutul malonil-CoA în miocard depinde de echilibrul dintre procesele de sinteză sub acțiunea acetyl-CoA-carboxilazei (ACC) și degradare catalizată de malonil-CoA-decarboxilază (MCD). Se cunosc 2 izoforme cardiace ale ACC, ACC α și ACC β , cu predominarea izoformei β [1].

Activitatea ACC cardiace este reglată de AMPK, care prin fosforilarea ACC duce la pierderea completă a activității [21]. Conform datelor prezentate, ACC cardiacă interacționează cu izoforma $\alpha 2$ a subunității catalitice AMPK. A fost demonstrată corelația între activitatea AMPK majorată, activitatea ACC scăzută și intensificarea β -oxidării AG în miocard [22] [23].

În studiile efectuate Dyck *et al.* [24] au demonstrat activitatea și expresia înaltă a MCD cardiace, un tetramer cu masa moleculară 50 kDa. ADN-ul codificator MCD conține 2 situsuri 5'-start pentru proteinele 50 kDa și 54 kDa și secvență-țintă pentru mitocondrie la capătul N-terminal [24]. Reszko *et al.* [25] menționează că aproape 50% din malonil-CoA cardiacă se formează în peroxizomi din acetyl-CoA, astfel MCD și malonil-CoA peroxizomală participă la reglarea β -oxidării AG în mitocondriile miocardului. Activarea AMPK (foamea, diabetul zaharat, ischemia) duce la fosforilarea și creșterea activității MCD [26].

Saha *et al.* [26] au demonstrat că AMPK este un «senzor de substrat» care stimulează sau reduce β -oxidarea AG corespunzător solicitărilor energetice, activității ACC și cantității de malonil-CoA.

Se știe că AMPK reprezintă o serin/treonin kinază, proteină heterodimer, alcătuită din subunitatea catalitică α și subunitățile reglatoare β și γ . Se cunosc izoforme multiple a fiecărei subunități cu o distribuire

tisulară variată. Miocardul conține ambele subunități catalitice $\alpha 1$ și $\alpha 2$ cu predominarea subunității $\alpha 2$, precum și subunitățile $\beta 1$ și $\beta 2$, $\gamma 1$ și $\gamma 2$. Subunitățile β și γ reglează activitatea catalitică a subunității α , subunitatea γ fiind responsabilă de sensibilitatea complexului AMPK pentru AMP [21]. Activarea AMPK necesită modificarea ratei AMP/ATP și/sau creatină/fosfocreatina (Cr/PCr) [1].

Sinteza acilcarnitinei de către CPT-1 este însoțită de translocarea acilcarnitinei prin membrana mitocondrială internă cu ajutorul carnitin-acilcarnitin translocazei (CT) (Fig. 2).

În 2002 Schulz [27] a arătat că CT reprezintă o proteină cu masa moleculară 32,5 kDa, care posedă specificitate pentru transferul esterilor carnitinei prin membrana mitocondrială și exportul acilcarnitinei din mitocondrie. Concomitent cu transportul acilcarnitinei în matricea mitocondriei, CT livrează carnitina liberă pentru reacția catalizată de CPT-1 [27]. Datele prezentate de Doens et al. [19] demonstrează că CT este o etapa critică în translocarea fragmentelor de AG în mitocondrie.

În matricea mitocondriei, sub acțiunea CPT-2 localizată pe suprafața internă a membranei mitocondriale interne, acilcarnitina se transformă în acil-CoA [27]. Acil-CoA produsă de CPT-2 se include în reacțiile β -oxidării AG [19] [28].

β -oxidarea AG reprezintă o cale metabolică de transformare secvențială a acil-CoA sub acțiunea enzimelor acil-CoA-dehidrogenaza, enoil-CoA-hidrataza, L-3-hidroxiacil-CoA-dehidrogenaza și 3-cetoacil-CoA-tiolaza (3-KAT) (Fig. 3). Fiecare spirală a β -oxidării rezultă în scurtarea fragmentului acil cu 2 atomi de carbon și formarea acetil-CoA, $FADH_2$ și $NADH$ [28].

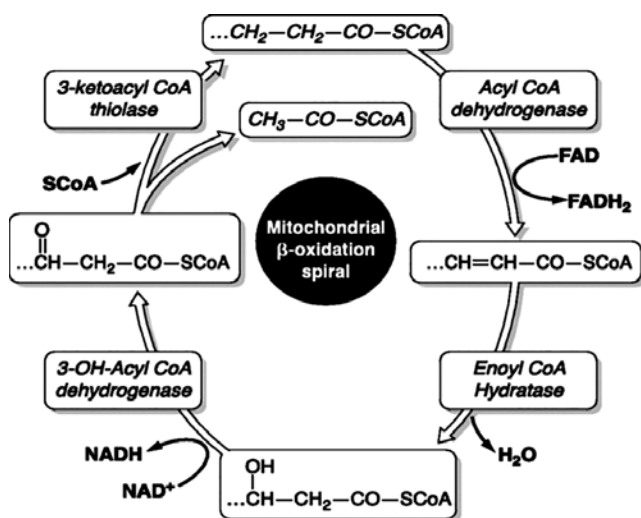


Fig. 3. β -oxidarea acizilor grași. (Lopaschuk G.D. et al. *Physiol Rev* 2010;90:207-258)

Este bine cunoscut faptul că există izoforme multiple a enzimelor implicate oxidarea AG cu specificitate diferită față de lungimea AG. Toate enzimele pot fi inhibitate prin mecanismul de retroinhibiție de către $FADH_2$ și $NADH$ [2][19]. O particularitate prezintă retroinhibiția 3-KAT prin acumularea acetil-CoA în cazul solicitărilor energetice joase [1].

Sinteza sporită de acetil-CoA și $NADH$ sub acțiunea complexului piruvat dehidrogenaza (PDH) va inhiba direct β -oxidarea AG. Deci, în miocard β -oxidarea AG depinde atât de consumul energetic, cât și de tipul de substrat disponibile [2].

În 2004 Opie et Lopashuk [29] au confirmat ipoteza că, majoritatea AG incluși în β -oxidare o alcătuiesc AG mono- și polienici. Oxidarea AG nesaturați necesită enzime suplimentare 2,4-dienoil-CoA-reductaza și enoil-CoA-izomerazacare transformă legătura dublă din “cis” în “trans” [27] (Fig. 3).

În 2008 studiul efectuat de Rosano et al. [2] a demonstrat reglarea transcripțională a enzimelor implicate în oxidarea AG. Modificările transcripționale sunt mediate de receptorul peroxizomal proliferator α activat (PPAR α) și co-activatorul 1 (PGC-1) α a receptorului peroxizomal proliferator γ activat [2].

Cercetările experimentale efectuate de Huss și Kelly [30] au arătat că PPAR fac parte din superfamilia de receptori nucleari activați prin liganzi, care formează heterodimer cu receptorul retinoid X și se unesc la elementul de răspuns al PPAR (PPRE) situat în regiunea promotor al genelor-țintă. Totodată s-a demonstrat că, liganzi pentru PPAR pot fi AG și/sau alți metaboliți lipidici, de ex. eucosanoizii și leukotrienele [2].

PPAR α este reglatorul principal a metabolismului AG în miocard. Țintă pentru PPAR α sunt genele codificatoare ale proteinelor implicate în captarea (FAT/CD36, FATP1), fixarea și esterificarea (FABP, FACS, glicerol-3-fosfat aciltransferaza, diacilglicerol aciltransferaza), translocarea în mitocondrie (CPT-1), și oxidarea AG (acil-CoA-dehidrogenaza, 3-KAT); metabolismul malonil-CoA (MCD), decuplarea mitocondrială și oxidarea glucozei (PDH kinaza (PHK) 4) [2].

Receptorul nuclear PPAR β/δ este prezent în cantități mari în miocard. În 2002 Madrazo et Kelly [31] au demonstrat că PPAR β/δ este un reglator important a β -oxidării AG implicat în controlul transcripției enzimelor similar PPAR α . Totuși, studiile experimentale a modelului PPAR β/δ au arătat un efect fenotipic diferit comparativ cu modelul PPAR α [31].

La moment nu sunt date suficiente care ar permite să explicăm diferențele fenotipice menționate. Lopashuk et al. [1] presupun că, supraexpresia PPAR β/δ nu induce expresia genelor implicate în captarea și esterificarea AG

A treia izoformă cu expresie foarte joasă în miocard este PPAR γ [31]. *Son et al.* [32] au arătat că supraexpresia PPAR γ în miocard induce un răspuns fenotipic similar supraexpresiei PPAR β/δ (de ex. intensifică expresia genelor β -oxidării AG, dar reduce expresia transportorilor glucozei). Elucidarea completă a implicării PPAR γ în reglarea metabolismului energetic al miocardului necesită studii ample suplimentare.

În 2007 *Finck și Kelly* [33] au demonstrat că PGC-1 α și PGC-1 β sunt 2 co-activatori transcripționali importanți pentru biogeneza mitocondrială, având o expresie înaltă în țesutul cardiac. Izoformele PGC-1 interacționează cu factorii de transcripție atașați la elementele specifice ale ADN în regiunea promotorului genelor [2].

Rosano et al. [2] au confirmat faptul că PGC-1 este co-activator al unor reprezentanți din superfamilia receptorilor nucleari, inclusiv PPAR, receptorilor asociați cu estrogeni și factorul nuclear respirator-1. Supraexpresia PGC-1 cauzează intensificarea biogenezei mitocondriale, β -oxidării AG și fosforilării oxidative, iar reducerea expresiei PGC-1 manifestă efecte opuse [33].

Concluzii

Cordul bine perfuzat obține 70-80% ATP din oxidarea AG. β -oxidarea AG este un proces complex și dinamic, dependent de un șir de factori endo- și exogeni, care rapid se adaptează la modificările consumului energetic al cordului.

Reglarea oxidării AG are loc la nivel transcripțional și metabolic. Dereglările apărute la diferite etape ale β -oxidării AG contribuie la acumularea intracardiacă a lipidelor și dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Bibliografie

- Lopashuk G.D., Ussher J.H., Folmes C.D.L., Jaswal J.S., Stanley W.C., *Myocardial fatty acid metabolism in health and disease*, *Physiol Rev.*, 2010; 90: 207-258.
- Rosano G. M.C., Fini M., Caminiti G., Barbaro Giuseppe B., *Cardiac metabolism in myocardial ischemia*, *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14(25): 2551-2562.
- Augustus A.S., Kako Y., Yagyu H., Goldberg I.J., *Routes of FA delivery to cardiac muscle: modulation of lipoprotein lipolysis alters uptake of TG-derived FA*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2003; 284: E331-E339.
- Van der Vusse G.J., Van Bilsen M., Glatz J.F., *Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease*. *Cardiovasc Res*, 2000; 45: 279-293.
- Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D., *Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart*. *Physiol Rev.*, 2005; 85: 1093-1129.
- Oliver M.F., *Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis*. *Q J Med.*, 2006; 99: 701-709.
- Takahashi S., Sakai J., Fujino T., Hattori H., Zenimaru Y., Suzuki J., Miyamori I., Yamamoto T.T., *The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor*. *J Atheroscler Thromb.*, 2004; 11: 200-208.
- Niu Y.G., Hauton D., Evans R.D., *Utilization of triacylglycerol-rich lipoproteins by the working rat heart: routes of uptake and metabolic fates*. *J Physiol.*, 2004; 558: 225-237.
- Pillutla P., Hwang Y.C., Augustus A., Yokoyama M., Yagyu H., Johnston T.P., Kaneko M., Ramasamy R., Goldberg I.J., *Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2005; 288: E1229-E1235.
- Pulinilkunnil T., Rodrigues B., *Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease*. *Cardiovasc Res.*, 2006; 69: 329-340.
- An D., Pulinilkunnil T., Qi D., Ghosh S., Abrahami A., Rodrigues B., *The metabolic "switch" AMPK regulates cardiac heparin-releasable lipoprotein lipase*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2005; 288: E246-E253.
- Yagyu H., Chen G., Yokoyama M., Hirata K., Augustus A., Kako Y., Seo T., Hu Y., Lutz E.P., Merkel M., Bensadoun A., Homma S., Goldberg I.J., *Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy*. *J Clin Invest.*, 2003; 111: 419-426.
- Schwenk R.W., Luiken J.J., Bonen A., Glatz J.F., *Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease*. *Cardiovasc Res.*, 2008; 79: 249-258.
- Luiken J.J.F.P., Coort S.L.M., Koonen D.P.Y., van der Horst D.J., Bonen A., Zorzano A., Glatz J.F.C., *Regulation of cardiac long-chain fatty acid and glucose uptake by translocation of substrate transporters*. *Pflugers Arch.*, 2004; 448: 1-15.
- Smith J., Su X., El-Maghrabi R., Stahl P.D., Abumrad N.A., *Opposite regulation of CD36 ubiquitination by fatty acids and insulin: effects on fatty acid uptake*. *J Biol Chem.*, 2008; 283: 13578-13585.
- Summers S.A., *Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity*. *Prog Lipid Res.*, 2006; 45: 42-72.
- Petersen K.F., Shulman G.I., *Etiology of insulin resistance*. *Am J Med.*, 2006; 119: S10-16.
- Lopaschuk G.D., Folmes C.D., Stanley W.C., *Cardiac energy metabolism in obesity*. *Circ Res.*, 2007; 101: 335-347.
- Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D., *Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production*. *Circ Res.*, 2013; 113: 709-724.
- Dyck J.R., Lopaschuk G.D., *Malonyl CoA control of fatty acid oxidation in the ischemic heart*. *J Mol Cell Cardiol.*, 2002; 34: 1099-1109.
- Dyck J.R., Lopaschuk G.D., *AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally?* *J Physiol.*, 2006; 574: 95-112.
- Lopashuk G.D., *AMP-activated protein kinase control of energy metabolism in the ischemic heart*. *International Journal of Obesity*, 2008; 32: S29-S35.

23. Park H., Kaushik V.K., Constant S., Prentki M., Przybytkowski E., Ruderman N.B., Saha A.K., *Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise*. J Biol Chem., 2002; 277: 32571–32577.
24. Dyck J.R., Berthiaume L.G., Thomas P.D., Kantor P.F., Barr A.J., Barr R. Singh D., Hopkins T.A., Voilley N., Prentki M., Lopaschuk G.D., *Characterization of rat liver malonyl-CoA decarboxylase and the study of its role in regulating fatty acid metabolism*. Biochem J., 2000; 350: 599–608.
25. Reszko A.E., Kasumov T., David F., Jobbins K.A., Thomas K.R., Hoppel C.L., Brunengraber H., Des Rosiers C., *Peroxisomal fatty acid oxidation is a substantial source of the acetyl moiety of malonyl-CoA in rat heart*. J Biol Chem., 2004; 279: 19574–19579.
26. Saha A.K., Schwarsin A.J., Roduit R., Masse F., Kaushik V., Tornheim K., Prentki M., Ruderman N.B., *Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside*. J Biol Chem., 2000; 275: 24279–24283.
27. Schulz H., *Oxidation of fatty acids in eukaryotes*. Amsterdam: Elsevier, 2007, 131–154.
28. Stanley W.C., *Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies*. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut., 2004; 9(1): S31-S45.
29. Opie L.H., Lopaschuk G.D., *Fuels: aerobic and anaerobic metabolism*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.306–352.
30. Huss J.M., Kelly D.P., *Nuclear receptor signaling and cardiac energetics*. Circ Res., 2004; 95: 568–578.
31. Madrazo J.A., Kelly D.P., *The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease*. J Mol Cell Cardiol., 2008; 44: 968–975.
32. Son N.H., Park T.S., Yamashita H., Yokoyama M., Huggins L.A., Okajima K., Homma S., Szabolcs M.J., Huang L.S., Goldberg I.J., *Cardiomyocyte expression of PPAR gamma leads to cardiac dysfunction in mice*. J Clin Invest., 2007; 117: 2791–2801.
33. Finck B.N., Kelly D.P., *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease*. Circulation, 2007; 115: 2540–2548.

EFECTELE SPECIILOR REACTIVE DE OXIGEN ASUPRA SISTEMULUI DE REPRODUCERE FEMININ

Cornelia Lazăr¹ – asist. univ., doctorand,
Svetlana Protopop¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Ana Mișina² – conf. univ., dr. șt. med.,
Olga Tagadiuc¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de biochimie și biochimie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Secția de ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel.: +373 22 205503, cornelia.lazar@usmf.md

Rezumat

Stresul oxidativ este o consecință a dereglării echilibrului dintre substanțele prooxidante (radicalii liberi) și cele antioxidante. Deși există o multitudine de radicali liberi, cei derivați din oxigen reprezintă cea mai importantă clasă de radicali produși în organismele vii. Stresul oxidativ își cumulează efectele cu stresul nitrozativ datorat formării speciilor reactive de azot. Speciile reactive de azot sunt o familie de molecule derivate din oxid nitric și superoxid, care amplifică leziunile celulare în condiții patologice. S-a demonstrat că multe afecțiuni ale sistemului de reproducere feminin sunt strâns asociate unui stres oxidativ excesiv. Leziunile celulare și tisulare determinate de stresul oxidativ apar atunci când există o supraproducere de specii reactive de oxigen (SRO) sau când organismul nu le poate înlătura din cauza funcționării defectuoase a sistemului antioxidant. Totuși, pe lângă efectele nocive ale SRO, diverse studii efectuate atât pe animale, cât și pe oameni, au demonstrat că în anumite concentrații radicalii liberi au efecte fiziologice, cum ar fi dezvoltarea foliculară, steroidogeneza ovariană, ovulația, formarea corpus luteum, etc. Echilibrul dintre nivelul speciilor reactive ale oxigenului și antioxidanții de la nivelul ovarelor este important pentru menținerea sănătății reproductive feminine. Nivelul fiziologic al SRO modulează funcțiile ovocitului, în timp ce acumularea acestora duce la diferite patologii, inclusiv infertilitate.

Cuvinte-cheie: specii reactive de oxigen, stres oxidativ, patologie reproductivă

Summary. Effects of reactive oxygen species on the female reproductive system

Oxidative stress is the result of disturbance of the balance between prooxidant (free radicals) and antioxidant substances. Although there are a multitude of free radicals, those derived from oxygen are the most important class produced in the living organisms. Oxidative stress increases its effects because of nitrosative stress, due to the formation of reactive ni-

trogen species. Reactive nitrogen species are a family of molecules derived from nitric oxide and superoxide, which increase cell damage in pathology. It has been found that many disorders of the female reproductive system are closely related to excessive oxidative stress. Cellular and tissue injuries caused by oxidative stress occur when there is an overproduction of reactive oxygen species (ROS) or when the body cannot remove them due to the malfunctioning of the antioxidant system. However, in addition to the harmful effects of ROS, various studies performed both in animals and in humans have demonstrated that in certain concentrations free radicals have physiological effects, such as follicular development, ovarian steroidogenesis, ovulation, formation of the corpus luteum, etc. The balance between the level of reactive oxygen species and antioxidants in the ovaries is important for maintaining female reproductive health. Physiological level of ROS modulates oocyte functions, while their accumulation leads to various pathologies, including infertility.

Key words: reactive oxygen species, oxidative stress, reproductive pathology

Резюме. Влияние активных форм кислорода на женскую репродуктивную систему

Окислительный стресс является результатом нарушения баланса между прооксидантами (свободными радикалами) и антиоксидантами. Хотя существует множество свободных радикалов, те, которые производятся из кислорода, являются наиболее важным классом радикалов, вырабатываемым в живых организмах. Окислительный стресс потенцируется нитрозативным стрессом благодаря образованию активных форм азота. Реактивные виды азота представляют собой семейство молекул, полученных из окиси азота и супероксида, которые увеличивают повреждение клеток при патологии. Клеточные и тканевые повреждения, вызванные окислительным стрессом, возникают при перепроизводстве активных форм кислорода (АФК) или когда организм не может удалить их из-за неисправности антиоксидантной системы. Было обнаружено, что многие расстройства женской репродуктивной системы тесно связаны с чрезмерным окислительным стрессом. Клеточные и тканевые повреждения, вызванные окислительным стрессом, возникают при перепроизводстве активных форм кислорода (АФК), или когда организм не может устранить их из-за функциональных нарушений антиоксидантной системы. Тем не менее, различные исследования, проведенные как у животных, так и у людей, продемонстрировали, что помимо вредных эффектов, в определенных концентрациях, свободные радикалы оказывают физиологические эффекты, такие как развитие фолликулов, стероидогенез в яичниках, овуляция, образование желтого тела и т.д. Баланс между уровнем активных форм кислорода и антиоксидантами в яичниках важен для поддержания женского репродуктивного здоровья. Физиологический уровень АФК модулирует функции ооцита, в то время как их накопление приводит к различным патологиям, включая бесплодие.

Ключевые слова: реактивные формы кислорода, окислительный стресс, репродуктивная патология

Introducere. Stresul oxidativ este o noțiune utilizată pentru maladiile care apar datorită moleculelor de oxigen, numite radicali liberi, cu efect dăunător, care apar din cauza dereglării balanței dintre antioxidanți și prooxidanți [1, 2, 3].

Radicalul liber poate fi o grupare de atomi sau un atom, ce conține un electron impar pe stratul extern al învelișului de electroni [4, 5]. Radicalul liber „duce lipsă” de un electron, și are tendința de a fura un electron de la un alt atom, care, astfel, va deveni la rândul lui și el un radical liber [4]. Radicalii liberi au capacitatea de a modifica orice molecule de proteine, glucide, acizi grași sau acizi nucleici [2]. Cei mai importanți radicali din punct de vedere biologic, cu potențial lezional, sunt anionul superoxid ($O_2^{\cdot-}$), radicalul hidroxil (OH^{\cdot}), radicalul peroxil (ROO^{\cdot}), radicalul alcoxil (RO^{\cdot}), radicalul hidroperoxil (HO_2^{\cdot}) [6]. Oxidul nitric (NO^{\cdot}) este și el foarte important, acționând ca mesager intra- și extracelular [7, 8].

Speciile reactive ale oxigenului (SRO), în concentrații adecvate, îndeplinesc funcții benefice în corpul nostru:

- Sunt implicate în nimicirea bacteriilor, astfel asigurând protejarea organismului;
- Sunt mediatori ai fagocitozei;

- Sunt implicate în căile de semnalare hormonală necesare pentru menținerea homeostaziei celulare în organism;

- Reglează expresia genelor [6].

- Oxidul nitric este implicat în relaxarea musculaturii netede vasculare; în concentrații adecvate previne apoptoza celulară, este neurotransmițător în creier [8].

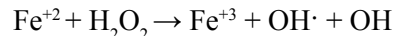
- La nivelul aparatului reproducător feminin anumite SRO sunt necesare pentru buna funcționare a celulelor [9], fiind implicate în steroidogeneza ovariană, ovulație, funcționarea celulelor germinale, medierea semnalelor hormonale etc. [6, 10].

Totuși, producerea excesivă de SRO poate depăși capacitățile de apărare a sistemului antioxidant natural al organismului, creând, astfel, un mediu impropriu pentru reacțiile fiziologice feminine normale. Acest lucru, la rândul său, poate duce la numeroase boli ale aparatului reproducător soldate cu infertilitate inexplicabilă [11].

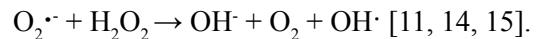
Surse de specii reactive ale oxigenului. Radicalii liberi își au originea din 2 surse: una exogenă (radicalii liberi care se produc în afara organismului, în mediul extern) și alta endogenă (se sintetizează în celulele vii în procesele obișnuite, fiziologice) [11].

Mitocondriile sunt o sursă endogenă de specii reactive de oxigen. Sursa principală de SRO de la nivel mitocondrial este localizată pe membrana internă a mitocondriilor, unde se afla lanțul transportator de electroni. Astfel, se poate produce anionul superoxid, care mai apoi este utilizat pentru generarea de specii mult mai reactive de oxigen, care vor putea leza celulele. În condiții fiziologice, cea mai mare parte din oxigenul molecular este transformat în apă prin intermediul complexului IV mitocondrial și doar o mică parte este transformat în specii reactive cu rol de semnalare intracelulară, a căror acțiune nocivă este blocată de enzimele superoxid dismutaze [12]. În condiții patologice este sporită generarea de radicali liberi mitocondriali prin intermediul diferitor complexe enzimatic, după cum este prezentat în figura 1 [13].

Metalele de tranziție pot crește gravitatea leziunilor celulare în cadrul stresului oxidativ prin faptul că acestea sunt implicate în producerea de specii foarte reactive de oxigen, așa cum este radicalul hidroxil ($\text{OH}\cdot$), una dintre reacțiile de sinteză a acestuia fiind reacția Fenton:



Radicalul hidroxil mai poate fi produs și prin reacția Haber-Weiss:



La pH fiziologic fierul este în formă oxidată. Conversia acestuia în formă redusă îi permite participarea în reacția Fenton. Aceasta conversie se realizează cu ajutorul unui antioxidant, spre exemplu cu ajutorul acidului ascorbic, care reduce ionul feric la ion feros, permițându-i mai apoi ca să fie utilizat în reacții de producere a radicalilor hidroxil. Reacția Fenton, care are loc în sistemele biologice, este considerată una dintre cele mai importante reacții care ar explica leziunile oxidative [15].

Nitric oxid sintaza (NOS) este o enzimă implicată în sinteza oxidului nitric (NO) din L-arginină conform reacțiilor din figura 2. În reacție sunt utilizați 1,5 moli de NADPH și 2 moli de oxigen pentru a transforma L-arginina în L-citrulină, cu producerea concomitentă de NO. Pe lângă producerea de NO, această enzimă, în condiții patologice, poate să producă și anionul superoxid [16].

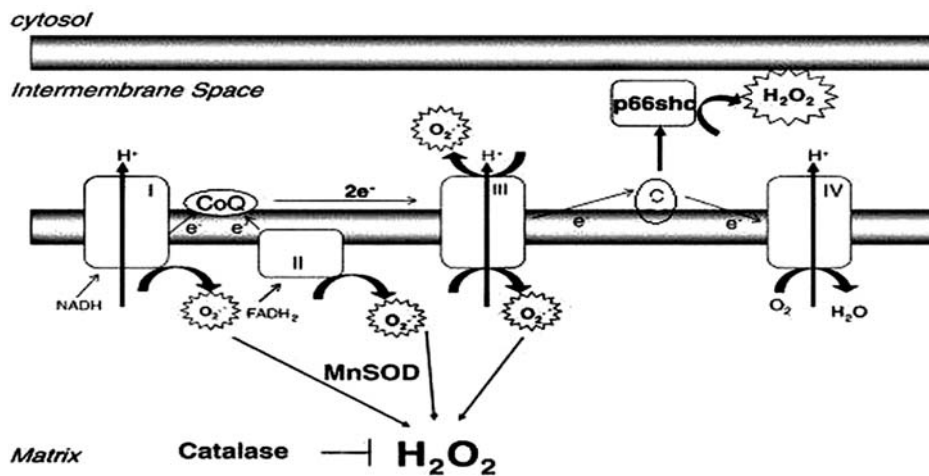


Fig. 1. Producerea de specii reactive ale oxigenului la nivel lanțului transportator de electroni mitocondrial, conform Chandel N.S., et al., 2007 [13]

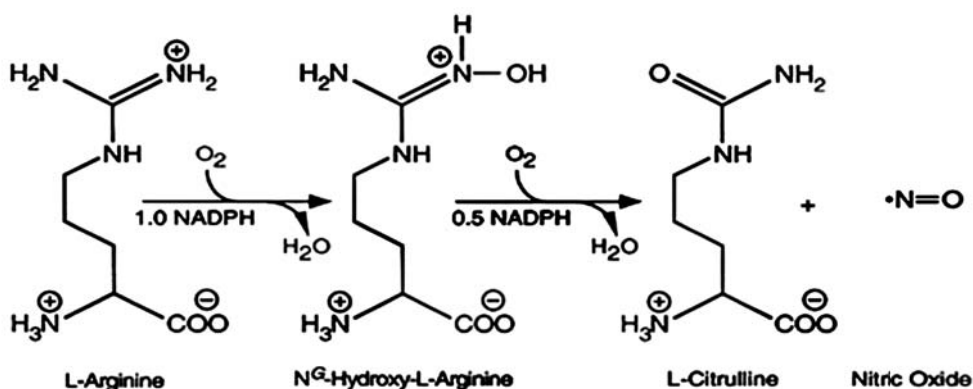


Fig. 2. Producerea oxidului nitric din L-arginină, conform Andrew P.J., et al., 1999 [16]

Există mai multe forme de nitric oxid sintaze: endotelială, neuronală, inductibilă [7]. Totuși, s-a demonstrat că în condiții patologice, cum ar fi hipoxia, NO poate fi generat spontan, fără intervenția NOS, și anume prin reducerea nitritului [17]. Și xantin oxidaza poate fi implicată în generarea de NO prin reducerea nitritului. Xantin oxidaza este o enzimă care participă în catabolismul purinelor până la acidul uric [18].

Macrofagele și neutrofilele sunt activate în procesele inflamatorii. Mecanismul principal de acțiune al acestora este determinat de activarea enzimei NADPH oxidaza. Activarea acesteia este însoțită de generarea de anion superoxid, utilizând oxigen molecular. NADPH oxidaza este un complex enzimatic ce conține mai multe subunități, după cum este arătat în figura 3. Două subunități transmembranare, gp91phox și p22phox, alcătuiesc flavocitocromul b558, nucleul catalitic al complexului. Acest heterodimer catalizează transferul electronilor de la NADPH citozolică la oxigenul molecular, generând astfel anionul superoxid. Flavocitocromul b558 este reglat prin asocierea cu subunitățile p47phox, p67phox și p40phox împreună cu GTP-aza RAC. Aceste subunități de reglare sunt prezente în citoplasma celulelor inactive și sunt translocate la miezul catalitic după stimulare (microbi, mediatori ai inflamației) [19].

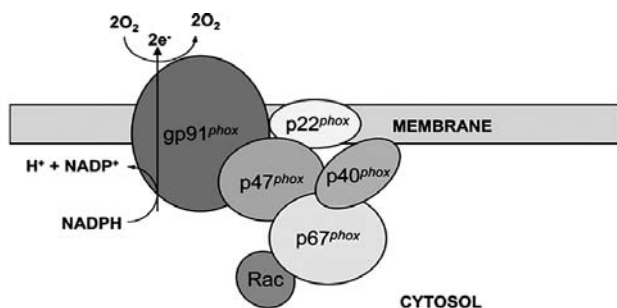


Fig. 3. Structura și activitatea NADPH oxidazei, conform Gardiner G.J., et al., 2013 [19]

Modificări induse de SRO. Leziunile determinate de stresul oxidativ pot fi clasificate în: leziuni ale ADN-ului, ale lipidelor și ale proteinelor [11].

Membranele lipidice sunt printre structurile celulare cele mai sensibile la acțiunea SRO, putând fi supuse peroxidării. Peroxidarea lipidelor reprezintă un proces de degradare care este consecința producerii și propagării reacțiilor radicalilor liberi, implicând primar acizii grași polinesaturați membranari. Prima etapă, inițierea, include atacul unui metabolit reactiv al oxigenului capabil de a sustrage un atom de hidrogen de la gruparea metilen a lipidului. Radicalul de acid gras rămas este stabilizat prin rearanjamentul structurii moleculare, formând o dienă conjugată. Când oxigenul este în cantități suficiente, radicalul acidului gras va reacționa cu el și va forma $ROO\cdot$ pe parcursul celei de-a doua etape, de propagare. Acest radical, singur, la rândul lui, este capabil de a sustrage alt atom de hidrogen de la molecula de acid gras din vecinătate, cu formarea unui nou radical, care de asemenea va suporta un rearanjament molecular și va interacționa cu oxigenul. $ROO\cdot$ devine un lipid hidroperoxid, care poate mai departe să se descompună într-o aldehidă sau să formeze diferiți produși. O singură inițiere poate duce la o reacție în lanț, rezultând peroxidarea tuturor lipidelor membranare nesaturate [15].

Leziunile oxidative ale proteinelor presupun agregare, fragmentare, scindare, modificarea unor grupe funcționale. Consecințele lezării proteinelor celulare ca răspuns la stresul oxidativ sunt pierderea activității biologice a acestora cu alterarea funcțiilor celulare. Producții oxidării proteice pot fi aldehide, compuși ceto, compuși carbonilici, 3-nitrotirozina etc. Datorită faptului că procesul de carbonilare este unul ireversibil, detecția proteinelor carbonilate este pe larg recunoscută a fi un indice al nivelului de oxidare proteică și stres oxidativ din țesutul examinat [20, 21].

Structura unor derivați carbonil, produși prin oxidarea directă a catenei laterale a aminoacizilor (2-pirolidona din rest prolil, semialdehida glutamică din rest arginil și prolil, semialdehida aminoacidică din resturi lizil, acidul 2-amino-3-cetobutiric din rest treonil) este prezentată în figura 4 [22].

ADN-ul poate fi lezat de către SRO prin modifi-

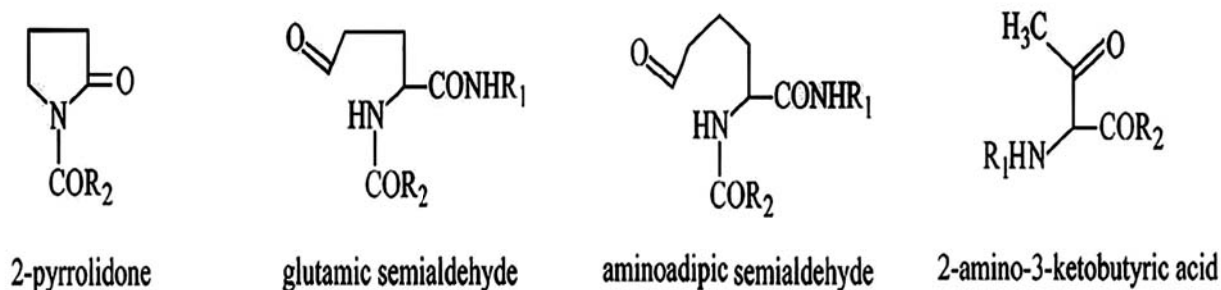


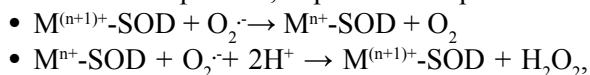
Fig. 4. Structura derivaților carbonil, conform Dalle-Donne I., et al., 2003 [22]

cări ale bazelor, rupturi ale catenelor polinucleotidice, pierderi ale purinelor (situri apurinice), leziuni ale dezoxiribozei, și, de asemenea, prin afectarea sistemului implicat în repararea ADN.

Nu toate SRO pot cauza leziuni ale ADN-ului. Principalul rol îi revine radicalului hidroxil, care poate duce la formarea de produși ai oxidării, așa ca 8-hidrodezoxiguanozina, 8- (sau 4-, 5-) hidroxiadenina, 5-hidroxiimetiluracilul și alții. În concentrații fiziologice, interacțiunea directă dintre ADN și alte SRO mai puțin reactive, așa ca $O_2^{\cdot-}$ și H_2O_2 , nu provoacă leziuni, dar, oricum, aceste specii servesc ca sursă pentru intermediari ce pot provoca prejudicii [15].

Sisteme de protecție împotriva speciilor reactive de oxigen. Există diferite mecanisme de protecție care apără celulele de potențialul distrugător al radicalilor liberi. Dintre acestea fac parte enzimele antioxidante: glutatation peroxidaza, catalaza, superoxid dismutaza și altele, cât și molecule antioxidante ca glutatationul, vitamina E și C. Stresul oxidativ apare atunci când nivelul de antioxidanți descrește, iar cel de oxidanți crește [23].

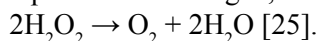
Superoxid dismutazele sunt un grup de enzime cu structură și masă moleculară diferită, care au acțiune specifică asupra radicalului superoxid. Sunt cunoscute trei forme ale superoxid dismutazei: Cu-Zn SOD, care este localizată în citoplasmă, Mn-SOD, ce este localizată în mitocondrii și EC-SOD, care este localizată extracelular. SOD catalizează reacția de dismutare a anionului superoxid, după cum este prezentat:



unde M este metalul din structura enzimei superoxid dismutaza [24].

Sinteza enzimei are loc în dependență de necesitățile celulei, determinându-se că biosinteza SOD este crescută la produceri sporite de $O_2^{\cdot-}$ [23].

Produsul final al acțiunii superoxid dismutazelor H_2O_2 poate fi scindat cu ajutorul catalazei, care acționează la concentrații mari de peroxid de hidrogen. Catalaza este o enzimă a cărei activitate se desfășoară atât în celulele plantelor, cât și animalelor [15]. În celulă catalaza este responsabilă de micșorarea cantității de peroxid de hidrogen, conform reacției:



Glutatation peroxidazele (GPx) sunt enzime selenium dependente ce asigură protecția proteinelor, lipidelor și a acizilor nucleici de acțiunea speciilor reactive de oxigen. Ele sunt localizate în mitocondrii și citoplasmă. Glutatation peroxidaza prezintă șase izoforme (GPx-1 – GPx-6). Toate izoenzimele GPx folosesc glutatation redus (GSH) pentru a cataliza reducerea H_2O_2 [26].

GPx își fac efectele conform reacțiilor:

- $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$ sau
 - $R\text{-OOH} + 2GSH \rightarrow R\text{-OH} + GSSG + H_2O$,
- unde R-OOH poate fi un hidroperoxid derivat din lipide (în rezultatul procesului de peroxidare a lipidelor membranare) [24].

Glutatation peroxidazele participă la reducerea hidroperoxidizilor organici la alcoolii corespunzători, folosind molecula de glutatation redus (GSH) [27]. Reducerea glutatationului oxidat (GSSG) se realizează cu utilizarea de NADPH, care este obținut la nivel celular în primul rând ca urmare a activității enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PDH) [28].

GSH este o tripeptidă formată din acid glutamic, cisteină și glicină, purtând denumirea de γ glutamil-cisteinil-glicină, având funcții numeroase în activitatea metabolică celulară și rol de protecție contra radicalilor liberi. Această moleculă este localizată atât în spațiul intracelular, cât și în spațiul extracelular pentru a fi utilizată de către alte celule și țesuturi. Este cel mai abundent tiol localizat intracelular, 85-90% fiind prezent în citoplasmă. Glutatationul este o moleculă antioxidantă puternică ce ajută și la menținerea altor antioxidanți în forme adecvate, ce ar asigura protecția celulară. Această moleculă poate exista sub două forme: oxidată (GSSG) și redusă (GSH). Speciile reactive de oxigen și azot determină transformarea formei reduse în oxidată [29]. Raportul GSH/GSSG este utilizat pentru aprecierea stării redox celulare [30]. Sinteza glutatationului este catalizată de două enzime din citoplasmă: γ -glutamyl-cistein sintetaza și glutatation sintetaza. Organul principal în care se sintetizează cantități suficiente de GSH, care să poată fi și exportate spre alte organe, este ficatul. Sinteza glutatationului are loc intracelular, pe când scindarea acestuia are loc exclusiv în spațiul extracelular, și anume pe suprafața celulelor care exprimă enzima γ -glutamyl transpeptidaza. Glutatationul este cofactor pentru anumite enzime, incluzând glutatation S-transferazele, glutatation peroxidazele, glutatation reductazele. GSH formează cu NO un conjugat, S-nitrozo-glutatation, care este apoi degradat de sistemul tioredoxinei. Glutatationul transformă formele oxidate și inactive ale vitaminelor C și E în forme reduse, necesare pentru protecția contra speciilor reactive de oxigen [29]. Glutatationul previne oxidarea grupelor -SH ale proteinelor, participă în transportul cuprului, putând acționa ca agent chelant pentru ionii de cupru, preîntâmpinând participarea acestora în reacția Haber-Weis [15].

Vitamina E (α -tocoferol) este o moleculă care poate participa la neutralizarea radicalilor liberi, fiind liposolubilă, se poate insera în membrana celulară și poate proteja lipidele de peroxidare, împiedicând propagarea lanțului de reacții oxidative [24].

Vitamina C (ascorbatul) este o substanță ce asigu-

ră o protecție antioxidantă, având și un rol important în regenerarea vitaminei E [24]. Însă, în concentrații semnificative, în prezența metalelor de tranziție, vitamina C poate acționa și ca prooxidant, generând radicali care vor contribui la amplificarea stresului oxidativ cu lezarea structurilor celulare [15].

Influența SRO asupra sistemului reproducător feminin. Ovarul este un organ activ din punct de vedere metabolic și servește ca rezervor de celule germinale pe parcursul perioadei reproductive a femeilor. Conține aproximativ 300.000 de foliculi primordiali [31].

SRO în sistemul reproducător feminin sunt implicate în procese fiziologice precum: dezvoltarea foliculilor, steroidogeneză ovariană, ovulație, formarea corpus luteum, luteoliză, funcționarea celulelor germinale, menținerea sarcinii [6].

SRO sunt generate în ovar datorită metabolismului crescut în timpul etapelor finale ale foliculogenezei și în timpul ovulației. Această acumulare, posibil, este datorată activității scăzute a antioxidantilor enzimatici [32-36]. Astfel, un nivel crescut al SRO a fost raportat în foliculii antrali în timpul etapelor finale ale foliculogenezei, stare ce poate fi asociată cu maturarea finală a ovocitelor [37-40]. În foliculul preovulator, SRO sunt considerate a fi inductori importanți ai ovulației [41]. Ovulația este esențială pentru reproducere și începe prin creșterea eliberării de hormon luteinizant, care determină importante modificări fiziologice ce au ca rezultat eliberarea unui ovul matur [42]. Surse de SRO în timpul ovulației pot fi leucocitele, care sunt localizate în jurul foliculului preovulator [43], iar hormonul luteinizant este implicat în activarea leucocitelor polimorfonucleare, amplificând producerea ovariană de SRO [44].

În procesul ovulației anionul superoxid, care este format împreună cu alte substanțe, determină ruperea pereților foliculari [45]. Mai multe studii au demonstrat intensificarea procesului de peroxidare a lipidelor în foliculul Graaf preovulator [46].

Pe lângă funcțiile fiziologice exercitate de SRO în timpul ovulației, trebuie să se ia în considerare, în mod serios, potențialele efecte negative ale acestora, în special atunci când concentrațiile SRO ating niveluri ridicate [37]. Dacă are loc o supraproducere de specii reactive de oxigen atunci poate fi inhibată dezvoltarea ovocitului [47]. Stimularea ovariană repetată cu gonadotropine exogene induce stres oxidativ în ovare și ovulația unor ovocite necalitative [48]. Pentru a preîntâmpina leziunile oxidative, celulele foliculare ovariene sunt dotate cu un sistem antioxidant atât enzimatic (constituit în principal din Cu, Zn-SOD și Mn-SOD), cât și neenzimatic (vitaminele A, C, E și glutatiunul) [6]. Studii pe șoareci sugerează că uti-

lizarea de antioxidanți este benefică pentru a depăși efectele nocive ale stresului oxidativ asupra ovocitelor [49].

După ovulație se formează corpus luteum, care produce progesteron, un hormon esențial pentru menținerea sarcinii [50]. Una din enzimele implicate în procesul de steroidogeneză ovariană este o monooxigenază, care necesită citocromul P450. Reacția care implică activitatea acestei enzime este inevitabil însoțită de producere de SRO ca produși secundari. Astfel, celulele implicate în steroidogeneză sunt posibile surse de SRO, iar acestea, la rândul lor, influențează sinteza de progesteron. *In vitro*, concentrații mici de peroxid de hidrogen stimulează secreția de progesteron, pe când concentrațiile crescute au efect inhibitor [6]. Progesteronul, la rândul său, este de asemenea capabil să moduleze generarea SRO. Există o corelație semnificativă între valorile serice de progesteron, activitatea enzimei SOD și concentrațiile SRO. Astfel, s-a determinat o creștere a activității antioxidante la nivelul ovarelor în faza luteală, cu scopul de a păstra activitatea corpus luteum [6, 50]. Studii pe animale au arătat o descreștere a concentrației speciilor reactive de oxigen în faza luteală în comparație cu concentrațiile de SRO găsite în faza foliculară [51]. Descreșterea activității enzimei SOD și creșterea concentrației de SRO în corpus luteum are efect luteolitic [6].

Studii efectuate pe șobolani au demonstrat că și NO poate inhiba steroidogeneza ovariană, cu micșorarea cantității de progesteron [52]. Creșterea cantității de NO inhibă steroidogeneza ovariană și la oameni [53, 54] și bovine [55]. Această inhibiție poate fi realizată prin fixarea NO de enzimele responsabile de steroidogeneză și anume prin fixarea de gruparea hem a citocromului P450 [7, 56] sau prin activarea guanilatciclazei, cu creșterea concentrației de GMPc. Se sugerează că GMPc acționează prin blocarea evenimentelor inițiale celulare care conduc la maturarea celulelor granuloase [57].

S-a constatat că și în timpul unei sarcini normale are loc generarea de specii reactive de oxigen. Producerea de SRO pe parcursul sarcinii este considerat un fenomen normal și este susținută de producerea de peroxizi lipidici și radicali liberi la nivelul placentei [58]. Radicalii liberi produși au rolul de a stimula diferențierea și proliferarea celulelor trofoblastice, la fel, aceștia influențează reactivitatea vasculară, exercitând efecte vasoactive [59]. Totuși, o supraproducere de SRO poate determina stres oxidativ [60], cu efecte negative asupra capacității de reproducere, și anume, cu oprirea în dezvoltare a embrionului [61].

Concluzii

Speciile reactive ale oxigenului pot avea implicații atât fiziologice, cât și patologice la nivelul sistemului reproducător feminin. O supraproducere de SRO va declanșa stresul oxidativ cu efecte negative asupra capacității de reproducere a femeilor. O bună cunoaștere și înțelegere a mecanismelor de producere a SRO, cât și a efectelor lor, poate contribui la preîntâmpinarea apariției afecțiunilor ginecologice soldate cu infertilitate.

Bibliografie

- Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J., *Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury*. Int Rev Cell Mol Biol, 2012; 298: 229-317.
- Burton G.J., Jauniaux E., *Oxidative Stress*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2010; 25: 287-299.
- Al-Gubory K.H., Fowler P.A., Garrel C., *The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes*. Int J Biochem Cell Biol, 2010; 42: 1634-1650.
- Chen H., Yoshioka H., Kim G.S., Jung J.E., Okami N., Sakata H., Maier C.M., Narasimhan P., Goeders C.E., Chan P.H., *Oxidative Stress in Ischemic Brain Damage: Mechanisms of Cell Death and Potential Molecular Targets for Neuroprotection*. Antioxidants & Redox Signaling, 2011; 14(8): 1505-1517.
- Pourova J., Kottova M., Voprsalova M., Pour M., *Reactive oxygen and nitrogen species in normal physiological processes*. Acta Physiol, 2010; 198(1): 15-35.
- Rizzo A., Roscino M.T., Binetti F., Sciorisci R.L., *Role of reactive oxygen species in female reproduction*. Reprod Dom Anim, 2012; 47: 344-352.
- Basini G., Grasselli F., *Nitric oxide in follicle development and oocyte competence*. Reproduction, 2015; 150: R1-R9.
- Chatterjee A., Black S.M., Catravas J.D., *Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation*. Vascular Pharmacology, 2008; 49: 134-140.
- Chandra A., Surti N., Kesavan S., Agarwal A., *Significance of oxidative stress in human reproduction*. Arch Med, 2009; 5: 528-542.
- Gonzalez-Fernandez R., Gaytan F., Martinez-Galisteo E., Porras P., Padilla C.A., Sanchez Criado J.E., Barcena J.A., *Expression of glutaredoxin (thioltransferase) in the rat ovary during the oestrous cycle and postnatal development*. J Mol Endocrinol, 2005; 34: 625-635.
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S., *The effects of oxidative stress on female reproduction: a review*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2012; 10:49.
- Turrens J.F., *Mitochondrial formation of reactive oxygen species*. J Physiol, 2003; 552: 335-344.
- Chandel N.S., Budinger S.G.R., *The cellular basis for diverse responses to oxygen*. Free Radical Biology & Medicine, 2007; 42: 165-174.
- Kehrer J.P., *The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity*. Toxicology, 2000; 149: 43-50.
- Kohen R., Nyska A., *Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification*. Toxicolopathol, 2002; 30: 620-650.
- Andrew P.J., Mayer B., *Enzymatic function of nitric oxide synthases*. Cardiovascular Research, 1999; 43: 521-531.
- Cortese-Krott M.M., Fernandez B.O., Kelm M., Butler A.R., Feelisch M., *On the chemical biology of the nitrite/sulfide interaction*. Nitric Oxide, 2015; 46: 14-24.
- Godber B.L., Doel J.J., Sapkota G.P., Blake D.R., Stevens C.R., Eisenthal R., Harrison R., *Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase*. Journal of Biological Chemistry, 2000; 275: 7757-7763.
- Gardiner G.J., Deffit S.N., McLetchie S., Pérez L., Walline C.C., Blum J.S., *A role for NADPH oxidase in antigen presentation*. Frontiers in Immunology, 2013; 4: 1-6.
- Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M., Colombo R., Rossi R., Milzani A., *Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression*. J Cell Mol Med, 2006; 10: 389-406.
- Dalle-Donne I., Scaloni A., Giustarini D., Cavarra E., Tell G., Lungarella G., Colombo R., Rossi R., Milzani A., *Proteins as biomarkers of oxidative/nitrosative stress in diseases: The contribution of redox proteomics*. Mass Spectrom Rev, 2005; 24: 55-99.
- Dalle-Donne I., Rossi R., Giustarini D., Milzani A., Colombo R., *Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress*. Clinica Chimica Acta, 2003; 329: 23-38.
- El-Bahr S.M., *Biochemistry of Free Radicals and Oxidative Stress*. Science International, 2013; 1: 111-117.
- Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O., *Oxidative Stress and Antioxidant Defense*. WAO Journal, 2012; 5: 9-19.
- Kunwar A., Prizadarsini K.I., *Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health*. Journal of Medical and Allied Sciences, 2011; 1(2): 53-60.
- Lei X.G., Cheng W.H., McClung J.P., *Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1*. Annu Rev Nutr, 2007; 27: 41-61.
- Herbette S., Roeckel-Drevet P., Drevet J.R., *Seleno-independent glutathione-peroxidases. More than simple antioxidant scavengers*. FEBS Journal, 2007; 274: 2163-2180.
- Negrei C., Bălănescu A., Ilie M., Margină D., Bălălău D., Baconi D., Bojincă V., Bergheta F., Opriș D., Predețeanu D., Ionescu R., *Relevanța determinării unor parametri de stres oxidativ asupra diagnosticării afecțiunilor cardiovasculare asociate poliartritei reumatoidale*. Revista Medicină Internă, 2009; 5: 1-7.
- Wu G., Fang Y.-Z., Yang S., Lupton J.R., Turner N.D., *Glutathione Metabolism and Its Implications for Health*. In J. Nutr., 2004; 134: 489-492.
- Hrbac J., Kohen R., *Biological redox activity: Its importance, methods for its quantification and implication for health and disease*. Drug Develop Res, 2000; 50: 516-527.
- Tatone C., Emidio G.D., Vitti M., Carlo M.D., Santini Jr. S., D'Alessandro A.M., Falone S., Amicarelli

- F., *Sirtuin Functions in Female Fertility: Possible Role in Oxidative Stress and Aging*. Oxid Med Cell Longev, 2015.
32. Chaube S.K., Prasad P.V., Thakur S.C., Shrivastava T.G., *Hydrogen peroxide modulates meiotic cell cycle and induces morphological features characteristics of apoptosis in rat oocytes cultured in vitro*. Apoptosis, 2005; 10: 863–75.
33. Tripathi A., Premkumar K.V., Pandey A.N., Khatun S., Mishra S.K., Shrivastav T.G., Chaube S.K., *Melatonin protect against clomiphene citrate-induced generation of free radicals and egg apoptosis in rat*. Eur J Pharmacol, 2011; 667: 419–424.
34. Tripathi A., Khatun S., Pandey A.N., Mishra S.K., Chaube R., Shrivastav T.G., Chaube S.K., *Intracellular levels of hydrogen peroxide and nitric oxide in oocyte at various stages of meiotic cell cycle and apoptosis*. Free Radic Res, 2009; 43: 287–294.
35. Tiwari M., Prasad S., Tripathi A., Pandey A.N., Singh A.K., Shrivastav T.G., Chaube S.K., *Involvement of reactive oxygen species in meiotic cell cycle regulation and apoptosis in mammalian oocytes*. Reactive Oxygen Species, 2016; 1: 110–116.
36. Behrman H.R., Kodaman P.H., Preston S.L., Gao S., *Oxidative stress and the ovary*. J Soc Gynecol Investig, 2001; 8: 40–42.
37. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K., *Role of oxidative stress in female reproduction*. Reprod Biol Endocrinol, 2005; 3: 28.
38. Pandey A.N., Tripathi A., Premkumar K.V., Shrivastav T.G., Chaube S.K., *Reactive oxygen and nitrogen species during meiotic resumption from diplotene arrest in mammalian oocytes*. J Cell Biochem, 2010; 111: 521–528.
39. Fujii J., Iuchi Y., Okada F., *Fundamental role of reactive oxygen species and protective mechanism in the female reproductive systems*. Reprod Biol Endocrinol, 2005; 3: 43–52.
40. Basini G., Simona B., Santini S.E., Grasselli F., *Reactive oxygen species and antioxidant defences in swine follicular fluids*. Reprod Fertil Dev, 2008; 20: 269–274.
41. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B., *Impact of oxidative stress on female fertility*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009; 21: 219–222.
42. Shkolnik K., Tadmor A., Ben-Dor S., Nevo N., Galiani D., Dekel N., *Reactive oxygen species are indispensable in ovulation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011; 108: 1462–1467.
43. Brannstrom M., Mayrhofer G., Robertson S.A., *Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during preovulatory period*. Biol Reprod, 1993; 48: 277–286.
44. Shirai F., Kawaguchi M., Yutsudo M., Dohi Y., *Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the ovulatory period are in an activated state*. Mol Cell Endocrinol, 2002; 196: 21–28.
45. Kodaman P.H., Behrman H.R., *Endocrine-regulated and protein kinase c-dependent generation of superoxide by rat preovulatory follicles*. Endocrinology, 2001; 142: 687–693.
46. Jozwik M., Wolczynski S., Szamatowicz M., *Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans*. Mol Hum Reprod, 1999; 5: 409–413.
47. Guerin P., El Moutassim S., Menezo Y., *Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings*. Hum Reprod Update, 2001; 7: 175–189.
48. Chao H.T., Lee S.Y., Lee H.M., Liao T.L., Wei Y.H., Kao S.H., *Repeated ovarian stimulations induce oxidative damage and mitochondrial DNA mutations in mouse ovaries*. Ann N Y Acad Sci, 2005; 1042: 148–156.
49. Lian H.Y., Gao Y., Jiao G.Z., Sun M.J., Wu X.F., Wang T.Y., Li H., Tan J.H., *Antioxidant supplementation overcomes the deleterious effects of maternal restraint stress-induced oxidative stress on mouse oocytes*. Reproduction, 2013; 146: 559–568.
50. Sugino N., *Roles of reactive oxygen species in the corpus luteum*. Anim Sci J, 2006; 77: 556–565.
51. Rizzo A., Roscino M.T., Minoia G., Trisolini C., Spedicato M., Mutinati M., Pantaleo M., Jirillo F., Sciorsci R.L., *Serum levels of reactive oxygen species (ROS) in the bitch*. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2009; 31: 310–313.
52. Shahpar S., Minoo I., Vahid N., Goudarz S.H., *Physiological effects of NO-cGMP pathway on ovarian steroidogenesis in rat*. Pakistan Journal of Biological Sciences, 2007; 10: 1175–1179.
53. Rosselli M., Keller P.J., Dubey R.K., *Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction*. Human Reproduction Update, 1998; 4: 3–24.
54. Tobai H., Nishiya I., *Nitric oxide mediates inhibitory effect of interleukin-1b on estrogen production in human granulosa-luteal cells*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2001; 27: 53–59.
55. Faes M.R., Caldas-Bussiere M.C., Viana K.S., Dias B.L., Costa F.R., Escocard R.M., *Nitric oxide regulates steroid synthesis by bovine antral granulosa cells in a chemically defined medium*. Animal Reproduction Science, 2009; 110: 222–236.
56. Hanke C.J., Drewett J.G., Myers C.R., Campbell W.B., *Nitric oxide inhibits aldosterone synthesis by a guanylyl cyclase-independent effect*. Endocrinology, 1998; 139: 4053–4060.
57. Ishimaru R.S., Leung K., Hong L., La Polt P.S., *Inhibitory effects of nitric oxide on estrogen production and cAMP levels in rat granulosa cell cultures*. Journal of Endocrinology, 2001; 168: 249–255.
58. Little R.E., Gladen B.C., *Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature*. Reprod Toxicol, 1999; 13: 347–352.
59. Myatt L., Cui X., *Oxidative stress in the placenta*. Histochem Cell Biol, 2004; 122: 369–382.
60. Garrel C., Fowler P.A., Al-Gubory K.H., *Developmental changes in antioxidant enzymatic defences against oxidative stress in sheep placentomes*. J Endocrinol, 2010; 205: 107–116.
61. Nasr-Esfahani M.H., Aitken J.R., Johnson M.H., *Hydrogen peroxide levels in mouse oocytes and early cleavage stage embryos developed in vitro or in vivo*. Development, 1990; 109: 501–507.

EVALUAREA INDICILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI PROTECȚIEI ANTIOXIDANTE ÎN MĂDUVA OSOASĂ ÎN HEPATITA TOXICĂ ȘI LA ADMINISTRAREA POLIZAHARIDELOR SULFATATE DIN SPIRULINĂ

Olga Mihalciuc¹ – cercet. șt.,
Veronica Sardari^{1,2} – cercet. șt., superior, dr. șt. med.,
Valeriana Pantea¹ – cercet. șt.,
Lilia Andronache¹ – cercet. șt., dr. șt. med.,
Larisa Procopișin³ – conf. cercet., dr. șt. med.,
Olga Tagadiuc¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.

¹Laboratorul de biochimie,
²Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF “Nicolae Testemițanu”,
³Laboratorul de imunologie,
Institutul de Ftziopulmonologie „Chiril Draganic”
tel.: +373 22 205136, olga.mihalciuc@usmf.md

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele cercetării influenței polizaharidelor sulfatate extrase din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* (PSS) asupra indicilor stresului oxidativ și activității unor enzime antioxidante în măduva osoasă în condiții fiziologice și la modelarea hepatitei toxice. *Material și metode.* Cercetările au fost efectuate *in vivo* pe 32 șobolani adulți. Hepatopatia experimentală a fost indusă cu tetraclorură de carbon (CCl₄). *Rezultate.* S-a constatat că la animalele intacte PSS reduce intensitatea proceselor de oxidare cu radicali liberi – scade nivelul DAM, AOPP, S-nitrozotoli și AGEs în măduva osoasă, fapt ce denotă efectul antioxidant al acestui preparat. PSS, deasemenea, reușește să reducă intensitatea efectelor toxice ale CCl₄ asupra celulelor măduvei osoase prin tendința de normalizare și chiar readucerea la valori normale a nivelului DAM și AGEs, precum și a funcționalității NADH-oxidazei, NADPH-oxidazei, mieloperoxidazei, SOD și catalazei. *Concluzii.* Rezultatele obținute confirmă oportunitatea utilizării PSS în calitate de remediu patogenetic de corecție a dereglărilor cauzate de exacerbarea proceselor de oxidare cu radicali liberi în măduva osoasă în condițiile hepatitei toxice.

Cuvinte-cheie: polizaharide sulfatate din spirulină, stres oxidativ, protecție antioxidantă, măduva osoasă, hepatită toxică, tetraclorura de carbon

Summary. Bone marrow evaluation of oxidative stress and antioxidant protection indices in toxic hepatitis and at the administration of sulphated polysaccharides from spirulina

This study presents the results of the influence of sulphated polysaccharides from the cyanobacteria *Spirulina platensis* (SPS) on the oxidative stress indices and the activity of some antioxidant enzymes in the bone marrow under physiological conditions and on the toxic hepatitis modeling. *Material and methods:* the researches were carried on 32 adult rats *in vivo*. The experimental hepatopathy was induced by carbon tetrachloride (CCl₄). *Results:* there has been found that in intact animals, PSS reduces the intensity of free radical oxidation processes and decreases the level of MDA, AOPP, S-nitrosothiols and AGEs in the bone marrow, which denotes the antioxidant effect of this preparation. The PSS also reduces the intensity of CCl₄ toxic effects on bone marrow cells by means of a normalization tendency and even returning to normal levels of MDA and AGEs values, as well as the functionality of the NADH oxidase, NADPH oxidase, MPO, SOD and catalase. *Conclusions:* The results confirm the utility of SPS as a remedy for pathogenic correction of disturbances caused by exacerbation of free radical oxidation processes in the bone marrow in toxic hepatitis.

Key words: sulfated polysaccharides from Spirulina, oxidative stress, antioxidant protection, bone marrow, toxic hepatitis, carbon tetrachloride

Резюме. Изменения показателей окислительного стресса и антиоксидантной защиты в костном мозге при токсическом гепатите и при введении сульфатированных полисахаридов из спирулины

В работе представлены результаты исследования влияния сульфатированных полисахаридов из цианобактерии *Spirulina platensis* (СПС) на показатели окислительного стресса и активности некоторых антиоксидантных ферментов в костном мозге в физиологических условиях и при моделировании токсического гепатита. *Материалы и методы:* исследование проводилось на 32 взрослых крысах *in vivo*. Экспериментальную гепатопатию индуцировали интоксикацией четыреххлористым углеродом (CCl₄). *Результаты:* установлено, что у интактных животных СПС уменьшает интенсивность окисления свободными радикалами, о чем можно судить по сниже-

нию уровня MDA, AOPP, S-нитрозотиолов и AGEs в костном мозге. Эти данные указывает на антиоксидантный эффект препарата. СПС, также, снижают интенсивность токсического воздействия CCl_4 на клетки костного мозга, что проявляется тенденцией или даже нормализацией уровней MDA и AGEs, а также нормализацией активности NADH-оксидазы, NADPH-оксидазы, миелопероксидазы, СОД и каталазы. Выводы: Полученные результаты подтверждают целесообразность использования СПС в качестве средства для патогенетической коррекции нарушений, вызванных усугублением процессов свободнорадикального окисления в костном мозге при моделировании токсического гепатита.

Ключевые слова: сульфатированные полисахариды из спирулины, окислительный стресс, антиоксидантная защита, костный мозг, токсический гепатит, четыреххлористый углерод

Introducere. Stresul oxidativ (SO) reprezintă dezechilibrul între producția de RL și a metaboliților reactivi, așa numiții oxidanți sau specii reactive de oxigen (SRO) și eliminarea lor prin mecanisme de protecție, denumite substanțe antioxidante. Acest dezechilibru duce la deteriorarea biomoleculilor și a celulelor, cu un impact important asupra întregului organism. Astfel, se creează condițiile apariției așa numitelor boli prin radicali liberi (RL), în care manifestarea finală este leziunea sau moartea celulară, produsă prin alterarea structurală și funcțională a elementelor constitutive: ADN, proteinele, lipidele și glucidele [1].

SO își cumulează efectele cu stresul nitrozativ, ce apare în urma formării speciilor reactive de azot (SRN), care reprezintă o familie de molecule antimicrobiene derivate din oxid nitric (NO) și superoxid, produse prin activitatea enzimelor NOS2 și NADPH-oxidaza, rezultând peroxinitritul. NOS2 se exprimă îndeosebi în macrofage, după inducerea acestora de către citochine și produși microbieni, îndeosebi a lipopolizaharidelor și a interferonului gama. Peroxinitritul este foarte reactiv și poate determina fragmentarea ADN și oxidarea lipidelor. SRN sunt considerate adesea drept o subclasă a SRO și includ: oxidul nitric, oxidul nitros, peroxinitritul, anionul nitroxil și acidul peroxinitros [2].

Se cunosc astăzi aproximativ nouăzeci de maladii degenerative cronice cauzate de acțiunea RL, printre care cele mai frecvente sunt: sindromul de detresă respiratorie acută, boala Alzheimer, ateroscleroza, îmbătrânirea, cancerul, boala cardiovasculară, diabetul, inflamația, boala inflamatorie mixtă, boli neurologice, obezitatea, boala Parkinson, fibroza pulmonară, artrita reumatoidă, boala vasculară [1,3,4].

Bolile inflamatorii sunt printre cele mai frecvente patologii din întreaga lume. Prevalența, severitatea și complexitatea lor sunt în ascensiune permanentă, ele majorând considerabil povara costurilor de asistență medicală. Peroxidarea lipidelor (POL) este considerată un mecanism universal al leziunilor celulare la nivel membranar în condițiile diverselor patologii, inclusiv și ale celor hepatice. Se consideră, că intensificarea proceselor de peroxidare a lipidelor membranare constituie etapa inițială și condiția de bază pen-

tru declanșarea citolizei hepatocitelor [5]. Un șir de studii *in vitro* și *in vivo* sugerează că stresul oxidativ și sindromul de peroxidare asociat lui provoacă dereglări care determină evoluția nefavorabilă a afecțiunilor hepatice cronice spre fibroză. A fost estimat, că afecțiunile hepatice de diferită genă (inclusiv cele induse de tetraclorura de carbon - CCl_4) sunt însoțite de o sporire a proceselor POL [6].

Producerea radicalilor liberi și intensitatea POL sunt menținute în limitele fiziologice de către sistemul antioxidant (SAO) format din compuși antioxidanți hidrofilii, care activează în citoplasmă și în plasma sanguină și hidrofobi, care acționează în membranele biologice [7, 8]. Antioxidanții sunt donatori de electroni și pot rupe reacția în lanț a RL sacrificând proprii electroni pentru hrănirea RL, însă, fără să devină ei însăși RL [9]. Antioxidanții exercită efectele lor prin captarea sau prevenind generarea de SRO, care pot proteja formarea de RL și împiedică progresarea multor boli cronice, inclusiv cancerul, inflamația și maladiile cardiovasculare. Luând în considerare cele expuse mai sus, elaborarea și dezvoltarea de noi preparate antioxidante este de mare importanță teoretică și practică în vederea elaborării și producerii medicamentelor în baza lor.

Deosebit de valoroase în acest sens sunt medicamentele de origine vegetală, care au avantaje față de cele sintetice: acestea sunt lipsite de efecte secundare, rar prezintă toxicitate.

Un rol important ca sursă pentru obținerea compușilor biologic activi le revine cianobacteriilor, produsele obținute din ele fiind aplicate în fitotehnie, zootehnie și medicină [10]. Cercetarea efectelor curative ale biopreparatelor de origine ciano-bacteriană, elucidarea posibilităților utilizării lor specifice în diverse patologii, stabilirea mecanismelor acțiunii lor terapeutice și reparative în anumite maladii, a constituit obiectivul mai multor studii de ultimă oră [11,12,13].

Un interes aparte reprezintă polizaharidele cianobacteriene, substanțe organice caracterizate printr-o diversitate structurală mare și care posedă multiple acțiuni sanogene asupra organismelor vii [10,14]. Însă, până în prezent în literatura accesibilă nu am

întâlnit studii detaliate privind mecanismele biochimice ale acțiunii lor asupra dereglărilor metabolice în măduva osoasă în cazul patologiilor hepatice de origine toxică.

Scopul studiului constă în elucidarea mecanismelor de acțiune a polizaharidelor sulfatate din spirulina asupra indicilor stresului oxidativ și activității unor enzime antioxidante în măduva osoasă în condiții fiziologice și la modelarea hepatitei toxice (HT) experimentale.

Material și metode. Polizaharidele sulfatate din spirulina (PSS) au fost obținute la Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM sub conducerea dlui Valeriu Rudic, dr. hab. șt. biol., profesor universitar, academician. Polizaharidele sulfatate extrase din cianobacteria *Spirulina platensis* reprezintă un compus organic macromolecular cu proprietăți acide ce conține fucoză, ramnoză, xiloză, manoză, glucoză și galactoză [10].

Cercetările au fost efectuate *in vivo* pe animale de laborator pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane în standardizarea biologică a experiențelor, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” și s-a derulat conform declarației de la Helsinki cu modificările ulterioare (Somerset West Amendament, 1996).

Experiențele au fost efectuate pe 32 șobolani adulți, fără pedigiu, cu masa corporală cuprinsă între 110 și 230 g, care au fost divizați egal în următoarele loturi: 1) lotul-martor; 2) șobolani intacti, cărora li s-a administrat PSS; 3) șobolani cu HT; 4) șobolani cu HT, cărora li s-a administrat PSS.

Lotul-martor a fost întreținut la un regim obișnuit alimentar de vivariu cu administrarea zilnică per os a 2,0 ml bulion de vită în decursul a 30 zile. Hepatopatia (HP) experimentală a fost indusă la animalele de laborator (șobolani) prin metoda clasică de injecții subcutanate bisăptămânale a soluției de 50% de tetraclorură de carbon (CCl_4) în ulei de măsline în doză de 3 ml/kg masă corporală în decurs de 60 zile. PSS a fost diluat în 2,0 ml bulion de vită și administrat per os în doză de 50 mg/kg timp de 30 zile. După 24 de ore de la ultima administrare a PSS, animalele au fost sacrificate sub narcoză ușoară cu eter sulfuric și extrasă măduva osoasă, iar în calitate de mediu de suspensie a fost utilizată soluția tampon fosfat 0,1 M (pH 7,4), ce conținea 1 mM EDTA, astfel ca diluția finală a suspensiei să constituie 1:10. Toate operațiile s-au executat în mediu glacial.

Pentru distrugerea completă a membranelor celulare suspensia a fost prelucrată cu triton X-100 în concentrația finală 0,1% și supuse procedurii repetate de înghețare-dezghetare. Ulterior, suspensia de celule

a fost supusă centrifugării timp de 15 min la 3000 tur/min, iar supernatantul a fost transferat în eprubete curate și până la examinare păstrat în congelator la minus 40°C. Întreg procesul de preparare a omogenatelor tisulare s-a executat în condiții regulamentare pentru aprecierea activității enzimatică.

Aprecierea intensității reacțiilor de oxidare cu radicali liberi în materialul biologic s-a efectuat prin dozarea principalilor indici ai proceselor de peroxidare: nivelul dialdehidei malonice (DAM), produșilor proteici de oxidare avansată (advanced oxidation protein products – AOPP), produșilor finali de glicare avansată (advanced glycated end products - AGEs), metaboliților oxidului nitric (NO) și S-nitrozotiolilor, activității enzimelor prooxidante – NADH-oxidazei, NADPH-oxidazei, MPO și celor antioxidante – SOD și catalazei conform procedeele descrise [15,16].

Toate procedeele de determinare a activității enzimelor și a conținutului de substanțe au fost executate după tehnici, adaptate pentru aplicarea la spectrofluorimetrul cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Evaluarea statistică a datelor obținute a fost efectuată în programul computerizat „StatsDirect statistical software” (2001). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate a fost aplicat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație „p”.

Rezultate. Rezultatele evaluării unor indici ai stresului oxidativ în măduva osoasă la modelarea hepatitei toxice experimentale sunt expuse în datele statistice din tabelul 1.

Datele obținute denotă că în lotul cu animale intacte sub influența remediei cianobacterian PSS are loc scăderea concludentă a nivelului indicilor DAM cu 35%, AOPP și S-Nitrozotiolilor – cu 22%, cu excepția AGEs și NO, valorile cărora practic nu se deosebeau de indicii lotului martor.

În condițiile intoxicației cu CCl_4 are loc scăderea evidentă în măduva osoasă a produsului final al OPL - DAM cu 29% ($p < 0,05$), creșterea concludentă a AGEs cu 34% ($p < 0,05$) și metaboliților NO - cu 36% ($p < 0,05$). Totodată, conținutul de AOPP și S-Nitrozotiole se menține practic la nivelul valorilor lotului martor.

După administrarea PSS în doză de 50 mg/kg pe fondal de patologie modelată are loc normalizarea valorilor DAM și AGE care practic nu se deosebeau de valorile lotului martor, iar metaboliții NO nu numai că nu reușesc să se restabilească, dar au continuat ascensiunea, ajungând să depășească cu 49% valorile martorului.

Datele statistice prezentate în tabelul 2 demonstrează creșterea concludent statistică a activității

Tabelul 1

Influența PSS asupra indicilor stresului oxidativ (SO) în măduva osoasă la animalele cu hepatită toxică

Loturi de studiu	DAM, μM/g prot	AGEs, mg/g prot	AOPP, μM/g prot	Metaboliții NO, μM/g prot	S-Nitrozotoli, nM/g prot
Martor	1,24±0,04 (100%)	3,04±0,31 (100%)	10,1±0,29 (100%)	1,2±0,1 (100%)	243,5±19,1 (100%)
PSS 50 mg/kg	0,81±0,05* (65%)	2,62±0,20 (86%)	7,9±0,15* (78%)	1,12±0,04 (93%)	190,6±14,7* (78%)
CCl ₄	0,88±0,06* (71%)	4,09±0,32* (134%)	10,8±0,01 (106%)	1,63±0,01* (136%)	240,1±22,4 (99%)
CCl ₄ + PSS 50 mg/kg	1,34±0,12 (108%)	3,36±0,41 (111%)	10,2±0,19 (100%)	1,79±0,07*** (149%)	274,1±41,0 (113%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

ții enzimelor pro-oxidante - NADH-oxidazei și NADPH-oxidazei cu 59% (p<0,05), a mieloperoxi-dazei (MPO) cu 27% (p<0,05) și modificări statistic sugestive ale activității enzimelor protecției antioxidante - scăderea superoxidismutazei (SOD) cu 33% (p<0,05) și majorarea activității catalazei cu 46% (p<0,05) în măduva osoasă în intoxicația cu CCl₄.

La administrarea PSS în doza de 50 mg/kg animalelor cu patologia modelată are loc practic normalizarea ambelor enzime ale protecției antioxidante studiate.

Remediarea animalelor intacte cu PSS în aceeași doză atestă tendința spre scădere a enzimelor prooxidante cu 7%-14% și o diminuare veridică a enzimelor antioxidante: SOD-lui cu 45% și catalazei cu 24%.

Discuții. Scăderea indicilor sistemului antioxidant (SOD și catalaza) în măduva osoasă la animalele sănătoase la administrarea PSS, poate fi privită drept o reacție de adaptare și compensare orientată spre menținerea echilibrului dintre acțiunea oxidantă a radicalilor liberi (RL) și nivelul protector al antioxidantilor.

Producerea SRO și SRN din forma nonfagocitică de NADPH oxidaza joacă un rol primordial în regla-

rea cascadei intracelulare de semnalizare în diferite tipuri de celule nonfagocitice (fibroblaste, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare, miocite cardiace și țesut tiroidian) [2].

Studiul efectuat relevă că, în intoxicația cu CCl₄ se produce o acumulare elocventă de produși finali de glicare avansată (AGEs) și de metaboliți ai NO și o enzimoactivitate sporită a NADH-oxidazei, NADPH-oxidazei și MPO în măduva osoasă. Acest fapt poate fi atribuit generării în exces sau neutralizării insuficiente a radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) și azotului (RLN), care se formează sub acțiunea CCl₄. Totodată, are loc reducerea nivelului produsului final al peroxidării lipidelor DAM. Reducerea veridică a nivelului DAM în măduva osoasă, înregistrată în cercetările noastre la tratarea animalelor intacte cu PSS și la modelarea HT este o expresie a mai multor factori: intensitatea biosintezei DAM, viteza proceselor de metabolizare în țesuturi și capacitatea organismului de a elimina acest produs final, cât și nivelul substanțelor cu rol antioxidant.

Datele obținute relevă că efectul CCl₄ asupra celulelor măduvii osoase este diferit de cel exercitat asupra ficatului, din cauză că în acestea nu au loc procesele de biotransformare [17]. După cum se știe,

Tabelul 2

Activitatea enzimelor pro- și antioxidante în măduva osoasă la modelarea hepatitei toxice și influența PSS

Loturi de studiu	NADH-oxidaza, μM/g prot	NADPH-oxidaza, μM/g prot	MPO, unit/s.gprot	SOD, u.c/g prot	Catalaza, μkat/g prot
Martor	3,22±0,26 (100%)	2,18±0,18 (100%)	8,68±0,71 (100%)	89,96±6,5 (100%)	1,01±0,12 (100%)
PSS 50 mg/kg	2,98±0,12 (93%)	2,02±0,08 (93%)	7,47±0,35 (86%)	49,1±1,4* (55%)	0,77±0,07* (76%)
CCl ₄	5,12±0,43* (159%)	3,47±0,29* (159%)	11,02±0,68* (127%)	60,3±3,08* (67%)	1,48±0,08* (146%)
CCl ₄ + PSS 50 mg/kg	3,65±0,29 (113%)	2,47±0,2 (113%)	7,69±0,47 (89%)	93,49±19,7 (104%)	1,12±0,18 (111%)

Notă: * - diferență statistic semnificativă cu lotul-martor, p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

rolul central în metabolismul CCl_4 îl are radicalul clorometil - CCl_3 , care se formează la prima etapă de biotransformare în sistemul citocromului P-450, în principal, în ficat și nu apare în alte organe și țesuturi [18].

În cantități fiziologice, RL ajută la menținerea homeostaziei organismului, acționând ca transductori de semnal. RL sunt implicați benefic și în producerea unor hormoni (tiroxina), sunt generați pentru a distruge unele tipuri de bacterii și patogeni încapsulați [2,19]. Într-un șir de studii recente se acreditează ideea că, dialdehida malonică (DAM) este nu numai un produs toxic de peroxidare a lipidelor, nu doar o moleculă toxică, dar și o moleculă importantă implicată în sistemele de semnalizare și de reglare, procese strict controlate *in vivo*. Prin formarea cross-link-urilor (legăturilor încrucișate) dintre lanțurile complementare ale ADN-ului, ea contribuie la stabilizarea helicei ADN-ului și inhibă replicarea. DAM ar putea controla diviziunea celulară prin alternarea ciclurilor de repaus și proliferare în celulele normale [20], iar diminuarea nivelului acestui produs în măduva osoasă ar putea influența asupra proceselor de divizare celulară.

După cum se știe stresul oxidativ provoacă daune oxidative ale proteinelor cu formarea produșilor de oxidare avansată a proteinelor – AOPP și produșilor finali de glicare avansată - AGEs. Acești produși au mai multe efecte biologice - stimulează secreția de citokine, eliberarea moleculelor de adeziune și factorilor de creștere, cresc proliferarea, migrarea și invazia celulelor canceroase, participă la dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului zaharat și provoacă leziuni ale endoteliului vascular [21,22].

Modificările proteinelor induse de AGEs sunt ireversibile, deoarece nu există enzime în organism, care ar ar putea hidroliza compușii AGEs. De aceea, aceste structuri se acumulează în diverse procese patologice. Principalele efecte biologice ale glicării excesive includ: inhibarea moleculelor cu funcții reglatorii, atașarea proteinelor solubile de matricea extracelulară glicozilată, reticularea proteinelor glicate, sensibilitate scăzută la proteoliză, inactivarea enzimelor, anomalii ale funcției acizilor nucleici, imunogenitate crescută în raport cu formarea complexului imun [23,24].

Astfel, rezultatele obținute demonstrează că, mediul de origine cianobacteriană – PSS nu provoacă deteriorări oxidative ale proteinelor măduvii osoase, ceea ce se manifestă prin diminuarea lor concludentă la animalele sănătoase și menținerea valorilor AOPP în limitele valorilor normale la intoxicarea cu CCl_4 sub influența PSS.

Studiile din ultimii ani au adus tot mai multe do-

vezi referitor la faptul că SO își cumulează efectele sale cu stresul nitrozativ, ce apare în urma formării speciilor reactive de azot, care reprezintă o familie de molecule derivate din oxid nitric (NO) și anionul superoxid, produse prin activitatea enzimelor nitric-oxid sintaza 2 (NOS2) și NADPH-oxidaza, rezultând peroxinitritul – un compus foarte reactiv, care provoacă fragmentarea ADN-lui și oxidarea lipidelor. Expresia NOS2 crește îndeosebi în macrofage, după inducerea acestora de către factorii proinflamatori. Speciile reactive ale azotului sunt considerate adesea drept o subclasă a SRO și includ: oxidul nitric, oxidul nitros, peroxinitritul, anionul nitroxil și acidul peroxinitros.

Datele recente arată că o mare parte a citotoxicității atribuită oxidului nitric se datorează peroxinitritului produs în rezultatul reacției NO cu radicali liberi ai oxigenului (RLO). Peroxinitritul format interacționează cu lipidele, acizii nucleici și proteinele prin mecanisme oxidative directe sau indirecte. Aceste reacții induc răspunsul celular de la modulări subtile până la deteriorări oxidative grave, rezultând apoptoza sau necroza celulară. Radicalii liberi ai oxigenului (RLO) și ai azotului (RLN) sunt produși în mod normal în organism în cantitate mică, având rolul de molecule mesager la nivel celular sau fiind implicați în apărarea celulară (în macrofage și neutrofile) [25,26,27].

Totuși, în cantități fiziologice, RL ajută la menținerea homeostaziei organismului, acționând ca transductori de semnalizare inter-intracelulare. RL sunt implicați în producerea unor hormoni (tiroxina), sunt generați pentru a distruge unele tipuri de bacterii și patogeni încapsulați [27].

Producerea SRO și SRN din forma nonfagocitică de către NADPH-oxidaza joacă un rol primordial în reglarea cascadei intracelulare de semnalizare în diferite tipuri de celule nonfagocitice (fibroblaste, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare, miocite cardiace și țesut tiroidian). De asemenea NO este un mesager intracelular în modularea fluxului de sânge, trombozei și activității neuronale. Un rol important îl are și în apărarea nespecifică a gazdei și în distrugerea patogenilor intracelulari și a tumorilor. O altă activitate benefică a RL este inducerea răspunsului mitogenic [27].

Reducerea concludentă a SOD în măduva osoasă la animalele cu hepatopatie toxică indusă de CCl_4 se explică, probabil, prin metabolizarea intensă a SOD-ului cu scopul înlăturării eficiente a anionului superoxid sau biosintezei micșorate, iar creșterea funcționalității catalazei ar putea avea un caracter compensatoriu orientat spre neutralizarea excesului de peroxid de hidrogen.

Bioremediul PSS înlătură acțiunea deprimantă a CCl_4 asupra SOD-ului și stimulează activitatea acestor enzime care revine către valorile referențiale ale matorului, totodată remediul manifestă proprietatea de a tempera hiperactivitatea catalazei, care practic se normalizează.

Concluzii

1) Intoxicația cu CCl_4 provoacă modificări pronunțate ale indicilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant, care se manifestă prin amplificarea pregnantă a conținutului de AGEs, metabolizilor NO, activității NADH-oxidazei, NADPH-oxidazei, MPO și catalazei și reducerea semnificativă a nivelului DAM și funcționalității SOD în măduva osoasă.

2) Bioremediul cianobacterian PSS reușește să reducă intensitatea efectelor toxice ale CCl_4 asupra celulelor măduvei osoase prin tendința de normalizare și chiar readucerea la valori normale a nivelului DAM și AGE, precum și a funcționalității NADH-oxidazei, NADPH-oxidazei, MPO, SOD și catalazei.

3) Reducerea indicilor reacțiilor de oxidare cu radicali liberi (DAM, AOPP și S-Nitrozotiolilor) la utilizarea PSS la animalele sănătoase în țesutul măduvei osoase denotă efectul antioxidant al acestui preparat.

4) Elucidarea mecanismelor homeostazice, care stau la baza acțiunii PSS lărgesc cunoștințele teoretice despre proprietățile biologice ale acestui compus, și, totodată, oferă noi posibilități de a explora obiecte de perspectivă în scopul obținerii unor noi preparate medicamentoase eficiente.

Bibliografie

1. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. *Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?* Free Radic. Biol. Med., 2010, vol. 49 (11), p. 1603-1616.
2. Stiuriuc S. *Radicalii liberi*, ROmedic, 24.11.2014.
3. Pop V. *Stresul oxidativ și maladiile prezentului*, Ella'S Center, București, 10 mai 2014.
4. Luschchak V. *Oxidative stress and diseases*, 2012, 610 p., p. 497-520.
5. Cabré M., Camps J., Paternain J.L., et al. *Time-course of changes in hepatic lipid peroxidation and glutathione metabolism in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2000; 27(9), p. 694-699.
6. Comporti M., Arezzini B., Signorini C., Vecchio D., Gardi C. *Oxidative stress, isoprostanes and hepatic fibrosis*. In: Histol. Histopathol. 2009 Jul; 24(7):893-900.
7. Olinescu R. *Radicali liberi în fiziopatologia umană*. București, 1994, 215 p.
8. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. *Определение супероксиддисмутазной активности в матери-*

але пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении. In: Лаб. Дело, 1991, N.7, с.16-19.

9. Passwater R.A. *The Antioxidants*, 1 edition, United States of America, 1998, 48 p.

10. Rudic V. *BioR. Studii biomedicale si clinice*. Chișinău, Elena-VI SRL. 2007, 376 p.

11. Gudumac V., Nastas I., Rudic V., Melnic D., Sardari V., Șveț In., Bulimaga V. *Acțiunea osteogenică a bioremediilor din microalge cu conținut divers de microelemente*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol.1. „Probleme medico-biologice, farmaceutice, de sănătate publică și management”. Chișinău, 2003, p. 134-138.

12. Rudic V. *Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice*. Editura Elena-VI, Chișinău, 2007, 364 p.

13. Wing Pak, Fusako Takayama, Manaka Mine, Kazuo Nakamoto et al. *Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of spirulina on rat model of non-alcoholic steatohepatitis*. J. Clin. Biochem. Nutr., 2012; 51(3): 227-234.

14. Lee J.-B., Hou X., Hayashi K., Hayashi T. *Efect of partial desulfation and oversulfation of sodium spirulan on the potency of anti-herpetic activities*. In: Carbohydrate Polymers, 2007, vol. 69, p. 651-65.

15. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V. et al. *Investigații biochimice. Elaborare metodică. Micrometode. Vol.II. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010, 104 p.*

16. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O., Sardari V., et al. *Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică. Sub red. Valentin Gudumac. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ch.: S.n., 2012. Tipogr. „Tehnica-Info”. 162 p.*

17. Manibusan M. K., Odin M., Eastmond D. A. *Positulated carbon tetrachloride mode of action: a review*. J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev., 2007; 25(3):185-209.

18. Weber L. W., Boll M., Stamfl A. *Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model*, Crit. Rev. Toxicol. 2003, 33(2):105-136.

19. Nițu R., Corol Delia-Irina, Toma N. *Radicali liberi în sistemele biologice; efectele lor citogenetice*, Institutul de Genetică, Universitatea, București, Institutul Național de C&D pentru Fizică și Inginerie Nucleară “Horia Hulubei”, București, 2015.

20. Schapira A.H. *Mitochondrial diseases*. Lancet 2012; 379: 1825-34.

21. Tache S. *Speciile reactive ale oxigenului și azotului: formare și consecințe* (cap. 1). *Stresul oxidativ* (cap. 2). În: *Stresul oxidativ în bolile interne*, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2000, p. 15-136.

22. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. *Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?* Free Radic. Biol. Med., 2010; 49 (11), p. 1603-1616.

23. Kalousova M., Krha J., Zima T. *Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Diabetes Mellitus. Physiol. Res.* 2002; 51: 597-604.
24. Hong Yan Li et al. *Advanced oxidation protein product accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model. J Am Soc Nephrol.*, 2007; 18, p.528-538.
25. Ristow M, Zarse K. *How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: the concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis).* Exp Gerontol. 2010; 45: 410–418.
26. Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовий В.В., et al. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы. Украин. ревматол. журнал. 2014, №57 (3).
27. Sergio Di Meo, Tanea T. Reed, Paola Venditti, and Victor Manuel Victor. *Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions.* Oxid Med Cell Longev. 2016: 1245-49.

COMORBIDITĂȚILE ȘI INFLUENȚA ACESTORA ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR GERIATRICI

Diana Fetco¹ – asist. univ.,
Sergiu Matcovschi¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Gabriela Șoric² – cercet. șt., dr. șt. med.,
Felicia Lupașcu-Volentir² – cercet. șt. superior, dr. șt. med.,
Elena Coșciug² – cercet. șt.,
Anatolie Negară¹ – conf. univ., dr. șt. med.

¹Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă,

²Laboratorul științific de gerontologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +373 69030265, diana.fetco@usmf.md

Rezumat

Îmbătrânirea populației reprezintă o problemă socială actuală, întrucât afectează un număr mare de persoane interesând nu numai populația vârstnică, ci și factorii decizionali și societatea în general, care suportă consecințe importante. Fenomenul reclamă acțiuni conjugate care să influențeze evoluția în sensul autonomiei și bunăstării vieții vârstnicilor cu comorbidități și asigurării unei vieți de calitate pacienților respectivi. Scopul cercetărilor prezentate mai jos este de a stabili legătura între calitatea vieții și comorbiditățile pacienților geriatrici în Republica Moldova, precum și efectul negativ al patologiilor asociate vârstei înaintate asupra calității vieții. Conform datelor studiului printre patologiile predominante la vârstnici cea mai înaltă pondere are patologia neurologică care constituie 100% în ambele loturi de studiu, urmată de patologia osteoarticulară și cea cardiovasculară. La fel, conform datelor studiului, majoritatea pacienților suferă concomitent de patru patologii și mai mult.

Cuvinte-cheie: comorbidități, vârstnici, calitatea vieții

Summary. Comorbidity and its influence on the quality of life in geriatric patients

Population aging is a current social issue, because it affects a large number of people. It affects not only the elderly but also society in general, which supports the consequences. The phenomenon requires actions to influence the autonomy and welfare of elderly with comorbidity and ensuring quality of life for these patients. The purpose of the study was directed to establish the reference between quality of life of patients with comorbidity from Republic of Moldova, also the negative effect of pathologies associated with the quality of life in old age. According to the survey, among prevalent pathologies in elderly is placed the neurological pathology which is 100% in both study groups, followed by joints diseases and the cardiovascular pathology. Similarly, according to the study, most patients suffer from more than four pathologies.

Key words: comorbidity, elderly, quality of life

Резюме. Коморбидные заболевания и их влияние на качество жизни гериатрических пациентов

Процесс старения населения является актуальной социальной проблемой, поскольку затрагивает большое количество людей, представляя интерес не только для пожилых людей, но и для ответственных лиц, принимающих решения и общества в целом, неся в себе важные последствия. Данное явление требует совместных действий,

care pot avea un impact negativ asupra calitatii de viata si a autonomiei pacientilor. Scopul studiului este de a stabili relatia dintre comorbiditati si calitatea de viata a pacientilor. Scopul studiului este de a stabili relatia dintre comorbiditati si calitatea de viata a pacientilor. Scopul studiului este de a stabili relatia dintre comorbiditati si calitatea de viata a pacientilor.

Cuvinte cheie: comorbiditate, persoane in varsta, calitatea de viata

Introducere. Vârșnicii reprezintă un segment important din populația totală în întreaga lume. Această categorie de pacienți prezintă o fragilitate imunologică, metabolică, vasculară și osoasă accentuată, ceea ce explică frecvența mare de boli cronice asociate cu numeroase afecțiuni acute și factori de risc. Una din particularitățile vârstei a treia este *comorbiditatea*, care constă în asocierea mai multor patologii (4-5 patologii), ce pot fi datorate unei afecțiuni primare sau secundare [32]. Comorbiditatea reprezintă una dintre problemele de bază ale geriatriei practice. Ca regulă, în timpul examinării de rutină a pacienților vârstnici se identifică o serie de patologii asociate din partea diferitor sisteme și organe [33].

Comorbiditatea sau polipatologia predomină tot mai mult în rândul pacienților de vârstă înaintată. Mai mult decât atât, sunt folosite diferite definiții și interpretări ale acestui fenomen. Din cauza importanței sale sociale și clinice este necesară existența unei noțiuni clare în această direcție [28].

Termenul de comorbiditate sau polipatologie a fost introdus pentru prima dată de Feinstein (1970), pentru a desemna cazurile în care o entitate clinică suplimentară a avut loc pe fondul unor patologii preexistente [14]. Comorbiditatea este una dintre cele mai importante probleme cu care se confruntă sistemul de sănătate chiar și din cele mai dezvoltate țări, având posibilitate mai redusă de a aborta această prolemă în mod corespunzător, mai ales la vârstnicii cu organism fragilizat [2,23].

Se disting trei tipuri de comorbiditate – epidemiologică, clinică și familială. Acentul se pune pe interpretarea acestor tipuri de comorbidități, cea mai comună problemă fiind direcția epidemiologică a comorbidităților. Comorbiditatea crește esențial complexitatea de management terapeutic la pacienții vârstnici. În țările cu nivel înalt de dezvoltare fiecare al doilea vârstnic suferă mai mult de două patologii cronice [13].

Termenul de comorbiditate este cel mai utilizat în practica medicală geriatrică [18]. Polipatologia fiind estimată într-un raport de la 55% la 98% [15], întâlnită cu predilecție la femei și la populația cu nivel

socio-economic scăzut [24]. Procesul de îmbătrânire pe lângă comorbiditate este însoțit și de invaliditate, fragilitate și izolare socială [1,6].

Odată cu înaintarea în vârstă a populației, este nevoie de aplicat îngrijirea medicală suficientă și promovarea unei politici de sănătate corespunzătoare pentru a spori speranța de viață a vârstnicilor cu polipatologii. De asemenea, este recunoscut faptul că bolile tind să apară concomitent, ceea ce crește interesul medical de abordarea unei căi comune de tratament cu efect advers minimal și eficacitate sporită [27,16].

Comorbiditatea implică un sistem de management terapeutic cu mult mai complex și divers comparativ cu existența unei singure patologii la pacient [25]. Cu toate acestea, este recunoscută necesitatea de a înțelege complexitatea polipatologiei în scopul direcționării tratamentului necesar [26]. În cele mai frecvente cazuri, comorbiditatea se asociază cu utilizarea mai multor grupe combinate de medicamente, care conduce deseori la polipragmazie [8,11,30].

Astfel, polipragmazia, crește consumul inadecvat de medicamente, implică aderență scăzută la tratament, interacțiuni medicamentoase și reacții adverse nedorite la vârstnici [5].

În ceea ce privește pacienții cu polipatologie, este recunoscut faptul direcționării tratamentului mai mult asupra unei patologii, de obicei patologia de bază și atenție insuficientă a patologiilor preexistente [22].

La fel, dincolo de un tratament adecvat și direcționat pentru fiecare diagnostic, pot exista complicații din cauza interacțiunii medicamentoase. Protocoalele bazate pe dovezi demonstrează că administrarea unei anumite medicații sau regim de tratament poate limita capacitatea de aderare la tratament pentru patologii concomitente [19].

Apariția comorbidității este asociată cu înaintarea în vârstă și poate fi explicată prin expunerea îndelungată la factorii de risc [21]. Marea majoritate a pacienților cu comorbidități au probabilitate mai mare de handicap și regres al stării generale de sănătate [7]. Totodată, scăderea reactivității organismului, creșterea acțiunii factorilor de risc, contribuie la apariția și progresia comorbidităților [33].

Odată cu implementarea în practica medicală a tehnologiilor moderne, a crescut corespunzător și numărul pacienților care supraviețuiesc comorbidităților, unele din aceste patologii asociate având chiar caracter fatal [29].

La fel, numeroase tratamente farmacologice, ghiduri practice și programe educaționale, au fost elaborate pentru managementul patologiilor cronice la vârstnici [4,12].

Calitatea vieții pacienților de vârstă înaintată cu comorbidități constituie un concept subiectiv, cu o perspectivă multidimensională, care cuprinde funcționarea fizică, emoțională și socială [17]. Este important de asociat calitatea vieții la vârstnici cu gradul de sănătate și condițiile sociale [31], care poate contribui în mod direct la înrăutățirea evoluției bolii [9]. De obicei, pacienții cu polipatologii sunt abordați, din punct de vedere al tacticii clinice diferit față de pacienții cu o singură condiție cronică [10]. Mai mult decât atât, persoanele cu multiple afecțiuni cronice au o probabilitate mai mare de handicap [7].

Sistemul medical precar în rândul persoanelor vârstnice cu comorbidități poate contribui la apariția multiplelor complicații și a fragilității [3].

Concluzional este faptul că comorbiditatea are efect negativ asupra prognosticului și tratamentului specific al pacientului vârstnic. Prezența bolilor asociate, vârsta înaintată și polipragmazia, influențează negativ nozologia primară, precum și nozologiile secundare, caracterul și severitatea complicațiilor și agravează calitatea vieții pacienților. Ca rezultat, polipatologia, pe lângă faptul că agravează prognosticul, crește și riscul fatalității [20].

Materiale și metode. În studiu au participat 337 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 95 de ani, internați în secția de Geriatrie în incinta IMSP SCM „Ministerului Sănătății”, în perioada februarie 2015 – iunie 2016. Astfel, lotul 1 a fost constituit de 212 pacienți de gen feminin, iar lotul 2 a fost constituit de 125 pacienți de gen masculin. Toți pacienții au fost examinați corespunzător, în perioada de spitalizare în secția specializată. Studiul a fost unul epidemiologic, fiind realizat în baza chestionarelor și acordului informat, semnat de către pacient. La fel, au fost incluse anchetarea pacienților, examinarea clinică și paraclinică, evaluarea geriatrică complexă, scorurile geriatrice și analizele statistice.

Rezultate și discuții. Conform datelor studiului, a fost demonstrat că vârsta medie a pacienților participanți la studiu a constituit $72,23 \pm 0,42$ de ani. La fel, predomină genul feminin, $n=212$ comparativ cu genul masculin, $n=125$.

S-a evaluat calitatea vieții pacienților participanți la studiu din prisma condițiilor de trai. Astfel, rezulta-

tele datelor generale au relevat o pondere mai elevată a condițiilor de trai nesatisfăcătoare la bărbați – 38% versus femei - 11,32%. Însă majoritatea pacienților au menționat în chestionare condiții de trai satisfăcătoare.

Datele referitoare la nivelul de studii, care la fel ar contribui la sporirea nivelului de trai și a calității vieții demonstrează faptul că studii primare dețin lotul 1 – 34,9%, față de lotul 2 – 24,8%; studii medii dețin pacienții din lotul 2 – 50,4% comparativ cu lotul 1 – 37,7% și studiile superioare predomină numeric în lotul 1 – 26,8% comparativ cu lotul 2 – 25,6%.

Conform chestionării, calitatea vieții pacienților și îmbătrânirea frumoasă a acestora depinde în mare măsură de stabilirea relațiilor interumane și evitarea singurătății. Cu toate acestea, singurătatea a fost estimată într-un procent mai ridicat la pacienții de genul feminin (33,96%) versus pacienții de gen masculin (17,60%), cu diferență statistică, $p=0,001$. La fel, este îmbucurător faptul că, pacienții din lotul 1 de studiu locuiesc cu partenerii de viață - 37,73%, iar din lotul 2 – 71,20%. Rezultatele obținute demonstrează durata medie de viață mai mare la femei.

Din datele estimate se remarcă un număr crescut de vârstnici singuratici, ceea ce influențează negativ calitatea vieții vârstnicilor și contribuie la izolarea socială a acestora. La îngrijirea copiilor se află atât pacienți din lotul 1 cât și cei din lotul 2 de studiu, constituid 31,13% (lotul 1) și 21,60% (lotul 2), $p=0,058$.

Conform datelor studiului, a fost stabilită și starea generală a pacienților internați. Astfel, majoritatea pacienților au avut o stare generală de gravitate medie, constituind 95,47%.

Tabelul 1

Ponderea bolilor diagnosticate la pacienții vârstnici

Maladiile evaluate	Lotul 1, n=212	Lotul 2, n= 125
HTA, %	95,28	91,20
CPI, %	55,18	56,3
Disritmii, %	9,90	18,40
ICC, %	86,32	88,8
Diabet zaharat, %	30,18	20,0
Patologie renală, %	35,37	18,4
Patologie osteoarticulară, %	100	73,9
Patologie neurologică, %	100	100
Patologie pulmonară, %	5,66	18,14
Patologie digestivă, %	54,69	66,4

În studiu s-au evaluat și analizat cele mai frecvente patologii depistate la pacienții vârstnici internați. În acest mod, cu cea mai înaltă pondere a fost înregistrată patologia neurologică, fiind prezentă în ambele loturi de studiu ocupând 100% de cazuri, fiind urmată de patologia osteoarticulară la femei – 100% versus

73,9% la bărbați. O altă patologie frecvent asociată vârstei înaintate este hipertensiunea arterială (fără specificare), care a avut o pondere de 95,28% la femei și de 91,20% la bărbați, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). În schimb, insuficiența cardiacă a avut o frecvență crescută la bărbați 88,8% versus femei 86,32%, deși fără diferență statistic semnificativă, deasemenea, și disritmiile au fost înregistrate mai frecvent la bărbați 18,4% versus femei 9,9% cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$). Diabetul zaharat și patologia renală au fost depistate mai frecvent la femei decât la bărbați (30,18% versus 20% și 35,37% versus 18,4%, $p < 0,05$). Patologia pulmonară și cea digestivă a avut o pondere mai elevată la pacienții de gen masculin (18,14% versus 5,66% și 66,4% versus 54,69%, $p > 0,05$).

Rezultatele evaluării geriatrice standartizate au demonstrat că activitatea zilnică cotidiană și instrumentală (evaluată cu ajutorul scorului Katz și Lawton) a pacienților vârstnici a fost modificată în mică măsură în ambele loturi. Valoarea medie a scorului Katz, lotul 1 – $11,04 \pm 0,12$ versus lotul 2 – $11,04 \pm 0,16$, din totalul de 12 puncte, fără diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$). Ceea ce demonstrează că majoritatea pacienților sunt în stare să-și realizeze necesitățile zilnice și calitatea vieții nu este afectată din această prismă.

Valorile medii ale scorului Tinetti (evaluarea echilibrului și a mersului) au fost mai reduse la genul feminin $22,98 \pm 0,38$ comparativ cu pacienții de gen masculin $24,04 \pm 0,39$, $p > 0,05$, (din totalul de 28 de puncte), ceea ce influențiază dramatic calitatea vieții. Dereglările cognitive au fost stabilite în baza chestionarului MMS (Mini Mental State Examination, total 30 de puncte). Astfel, dereglări cognitive ușoare au fost înregistrate la pacienții vârstnici de genul masculin, valoarea medie a scorului fiind de 23,42

$\pm 0,35$ versus genul feminin – $29,67 \pm 0,31$, $p > 0,05$. Sindrom depresiv, care apare la pacienții din lotul de studiu a fost evaluat cu ajutorul chestionarului Hamilton, valorile medii ale căruia nu a determinat această patologie, lotul 1 – $2,32 \pm 0,21$ versus lotul 2 – $2,73 \pm 0,29$, $p > 0,05$, din scorul total de 15 puncte.

Tabelul 2

Frecvența sindroamelor geriatrie

Sindroame geriatrie	Lotul 1, n= 212	Lotul 2, n= 125	P
Căderi	17,92	20,00	$> 0,05$
Incontinență urinară	11,32	7,20	$> 0,05$
Constipație	14,15	16,93	$> 0,05$
Iatrogenie	9,43	8,00	$> 0,05$
Fragilitate	27,83	12,00	$< 0,001$

Datele rezultatelor evaluării geriatrice standardizate s-au referit și la aprecierea prezenței sindroamelor mari geriatrie. Astfel, s-a înregistrat o frecvență crescută a acestor sindroame la pacienții vârstnici, care în mod inevitabil afectează calitatea vieții. Apariția sindroamelor respective în mare măsură depinde de reducerea rezervelor fiziologice ale organismului îmbătrânit. De fapt, conform datelor studiului, sindroamele geriatrie se dezvoltă pe fond de comorbidități, fiind asociate acestora și complicând evoluția patologiilor respective.

În acest mod, sindromul de fragilitate a fost întâlnit mai frecvent în lotul de studiu 1, adică la femei – 27,83% versus bărbați – 12,0% cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$), urmat fiind de sindromul de cădere mai pronunțat deja la bărbați 20% versus femei 17,92%. La fel și sindromul de incontinență urinară predomină în rândul femeilor 11,32% versus bărbați 7,20%, iar sindromul de constipație se întâlnește mai mult în rândul bărbaților participanți la studiu – 16,93% versus femei 14,15%, $p > 0,05$.

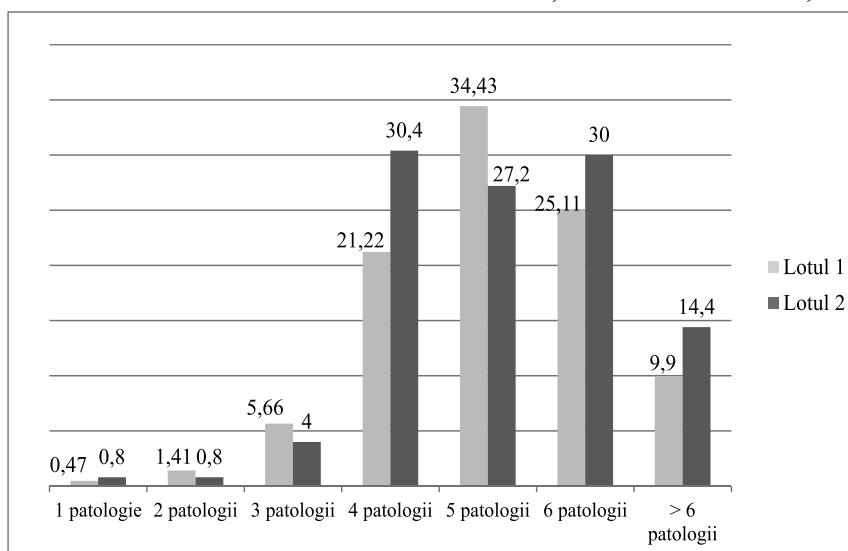


Figura 1. Numărul de patologii determinate la pacienții din studiu

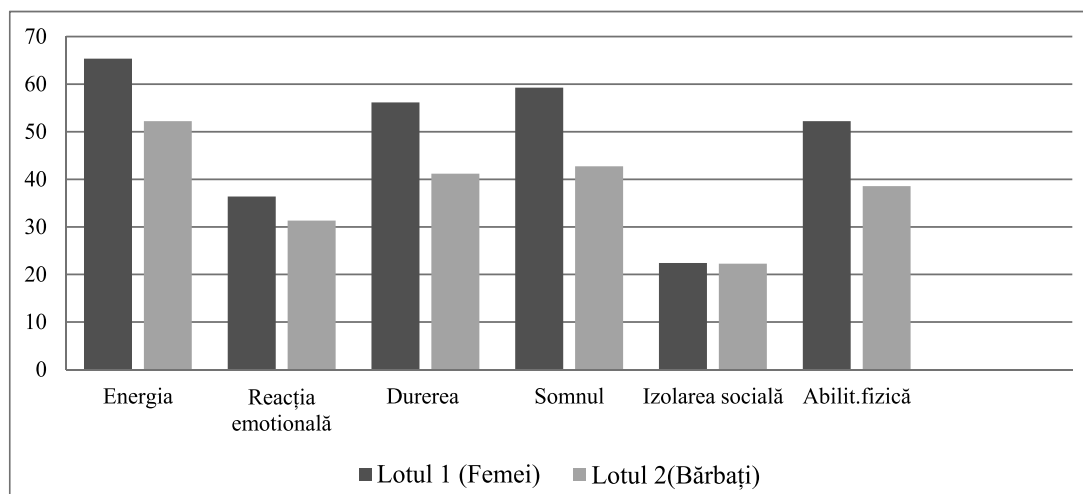


Figura 2. Valorile medii ale itemilor calității vieții pacienților vârstnici, Lotul 1 versus Lotul 2

Evaluarea numărului de patologii cronice a fost stabilită în baza acuzelor, datelor anamnestice, clinice și paraclinice și datelor cartelei de ambulator. S-a constatat că majoritatea procentuală a pacienților vârstnici suferă de multiple patologii cronice.

La acești pacienți au fost stabilite de la patru până la șase și chiar mai multe maladii cronice. Acest lucru demonstrează în mod cert și constant scăderea calității vieții la pacienții respectivi prin dezvoltarea ulterioară a dependenței, polipragmaziei și handicapului, izolării sociale și sindromului depresiv.

Scăderea calității vieții vârstnicilor, determinată de numărul de patologii expuse în studiu contribuie la limitarea percepțiilor propriei poziții în contextul cultural, afectiv și emoțional.

O particularitate esențială a asocierii comorbidităților pacienților din studiu, a fost afectarea concomitentă a diferitor sisteme și organe, însoțită de o simptomatologie diversă, care a complicat tactica terapeutică și ulterioara evoluție clinică.

Astfel, evoluția clinică, fiind urmărită la pacienții din studiul respectiv depinde în mare măsură de reactivitatea organismului vârstnic și resursele fiziologice proprii.

Calitatea vieții pacienților vârstnici din studiu a fost evaluată cu ajutorul chestionarului Nottingham, care conține 38 de întrebări, regrupate în 6 itemi, interpretate ca: 0 puncte – lipsa afectării, 100 de puncte afectarea maximă.

Conform chestinarului Nottingham, s-au vizat parametrii calității vieții, și anume: energia, durerea, reacția emoțională, somnul, izolarea socială și abilitatea fizică. Conform parametrilor respectivi, datele obținute relevă o calitate a vieții mai afectată la pacienții din lotul 1 de studiu. Valorile medii ale energiei la pacienții din lotul 1 au fost $65,34 \pm 2,40$ versus pacienții din lotul 2 – $52,21 \pm 3,32$ cu diferență statistic semn-

nificativă, $p < 0,01$, iar valorile medii ale durerii pacienților din lotul 1 – $56,15 \pm 2,38$ comparativ cu lotul 2 – $41,18 \pm 2,67$; $p < 0,001$. La fel diferența predomină la nivelul valorilor medii ale reacției emoționale, lotul 1 – $36,38 \pm 1,80$ comparativ cu lotul 2 – $31,30 \pm 2,48$; $p > 0,05$. Valorile medii ale somnului au constituit în lotul 1 – $59,24 \pm 2,38$ versus lotul 2 – $42,72 \pm 3,13$; $p < 0,001$, iar valorile medii ale abilității fizice: lotul 1 – $52,21 \pm 2,08$ comparativ cu lotul 2 – $38,55 \pm 2,68$, cu diferență statistic semnificativă, $p < 0,001$. Izolarea socială a fost estimată procentual fără diferență semnificativă, valorile medii fiind în lotul 1 – $22,40 \pm 1,87$ versus lotul 2 – $24,24 \pm 2,43$; $p > 0,05$.

Astfel, poate fi constatat faptul că itemii scorului Nottingham reflectă subiectiv calitatea vieții și dimensiunea existențială a pacienților geriatrici. Conform acestor date, majoritatea pacienților au o calitate a vieții compromisă, în primul rând, datorită asocierii comorbidităților, care contribuie la reducerea parametrilor calității vieții. Astfel, comorbiditățile influențează asupra reducerii energiei, persistența durerii de diferit caracter și dereglărilor de somn, suprimarea activităților fizice, și în final, izolarea socială.

Concluzii

Ca rezultat, în urma evaluării datelor studiului, s-a constatat că cea mai înaltă pondere dintre maladiile cronice stabilite la pacienții vârstnici a înregistrat patologia neurologică, fiind urmată de patologia osteoarticulară și hipertensiunea arterială (fără specificare), diabetul zaharat și patologia renală, cea mai redusă pondere având patologia pulmonară și patologia digestivă.

Calitatea vieții, în cea mai mare măsură a fost afectată la pacienții din primul lot de studiu, adică la femeii. Indicii calității vieții cu valori mai semnificative au fost: energia, durerea, reacția emoțională, somnul și abilitatea fizică.

La fel, calitatea vieţii pacienţilor vârstnici depinde de așa factori ca singurătatea, condiţiile de trai nesatisfăcătoare, numărul de patologii asociate, implicarea și îngrijirea din partea familiei sau a partenerului, precum și de capacitatea de a îndeplini activitățile zilnice necesare.

Bibliografie

1. Aalami O.O., Song H.M., Fang T.D. et al., Physiological features of aging persons, *Arch Surg*, 2003; 138(10), p.1068–76.
2. Barnett K., Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study, 2012; p. 37-433.
3. Billings J., Zeitel L., Lukomnik J., et al., *Impact of socioeconomic status on hospital use in New York City*, 1993; p. 2162- 173.
4. Bodenheimer T., *Disease management: promises and pitfalls*, *Engl J Med*, 1999; 340(15), p. 1202-5.
5. Bressler R., Bahal J.J., *Principles of drug therapy for elderly patients*, *Mayo Clin Proc*, 2003; 78(12), p. 1564–77.
6. Christensen K., Doblhammer G., Rau R., et al., *Ageing populations: the challenges ahead*, *Lancet*, 2009; 374(9696), p. 1196–2008.
7. Cornoni-Huntley J.C., Foley D.J., Guralnik J.M., *Co-morbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability, and use of health care facilities of older people*, *Int J Epidemiol*, 1991; 20(1), p. 8-17.
8. Fulton M.M., Allen E.R., *Polypharmacy in elderly: a literature review*, *J Am Acad Nurse Pract* 2005; 17(4), p.123–32.
9. Gill T.I., Feinstein A.R., *A critical appraisal of the quality-of-life measurements*, 1994; p.619–626.
10. Guralnik J.M., La Croix A.Z., Everett D.F., et al., *Aging in the Eighties: The Prevalence of Co-morbidity and Its Association With Disability*, Hyattsville, Md National Center for Health Statistics, 1989; Advance Data From Vital and Health Statistics, No. 170.
11. Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T., *Polypharmacy in elderly patients*, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007; 5(4), p. 345–51.
12. Holman H., Lorig K., *Patients as partners in managing chronic disease. Partnership is a prerequisite for effective and efficient health care*, *BMJ*, 2000; 320(7234), p.526-7.
13. Kraemer H.C., *Statistical issues in assessing comorbidity*, *Statistics in Medicine*, 2004; 14 (8), p. 721–33.
14. Maj M., *Psychiatric comorbidity's: An artefact of current diagnostic systems?*, *The British Journal of Psychiatry*, 2005; 186 (3), p.182–4.
15. Marengoni A., Angleman S., Melis R., et al., *Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature*, *Ageing Res Rev*, 2011;10(4), p.430–39.
16. McCarron M., Swinburne J., Burke E., et al., *Patterns of multimorbidity in an older population of persons with an intellectual disability: results from the intellectual disability supplement to the Irish longitudinal study on aging (IDS-TILDA). Research in developmental disabilities*, 2013; p. 521–527.
17. McDowell I., Newell C., *Measuring Health, a guide to rating scales and questionnaires*, Oxford University Press, 2006; p. 4-709.
18. Mercer S.W., Smith S.M., Wyke S.S., et al., *Multimorbidity in primary care: developing the research agenda*, *Fam Pract*, 2009; p.26-79.
19. Moroney J.T., Tseng C.L, Paik M.C., et al., *Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status*, *J Am Geriatr Soc*, 1999; (47), p. 824–829.
20. Muñoz E., Rosner F., Friedman R., et al., *Financial risk, hospital cost, and complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups*, *The American Journal of Medicine*, 1998; 84 (5), p. 933–9.
21. Olshansky S.J., Ault A.B., *The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative disease*, *The Milbank Quarterly*, 1986; (64), p. 355–91.
22. Redelmeier D.A., Tan S.H., Booth G.L., *The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases*, *N Engl J Med*, 1998; p. 1516–1520.
23. Salisbury C., *Multimorbidity: redesigning health care for people who use it*, *Lancet*, 2013; 63(607), p. 64-5.
24. Sousa R.M., Cleusa C.P., Acosta D. et al., *Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey*, *Lancet*, 2009; 374(9794), p. 1821–30.
25. Starfield B., *Threads and yarns: weaving the tapestry of comorbidity*, *Annals of family medicine*, 2006; p. 101–103.
26. Taylor A.W., Price K.R., Gill T.K. et al., *Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study*, *BMC public health*, 2010; p.10-718.
27. Valderas J., Starfield B., Sibbald B., et al., *Defining comorbidity: implications for understanding health and health services*, *Annals of family medicine*, 2009; (7), p. 357–363.
28. Van Den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J., et al., *Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases*, *J Clin Epidemiol*, 1998; (51), p.367-75.
29. Van Den Akker M., Marjan V., Buntinx F., et al., *Comorbidity or multimorbidity*, *European Journal of General Practice*, 1996; 2 (2), p. 65–70.
30. Veehof L.J.G., Meyboom-de Jong B., Haaijer-Raskamp F.M., *Polypharmacy in the elderly – a literature review*, *Eur J Gen Pract*, 2000; 6(7), p. 98–106.
31. Ware J.E. Jr., Kosinski M., Keller S.D., *The SF-36 physical and mental health summary scores: a user's manual*, Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1994.
32. /http://www.icd.ro/index.php/geriatrie/
33. Лазебник, Л. Б., Старение и полиморбидность. *Новости медицины и фармации*, 2007; 1 (205), p. 56-190.

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON: CONSIDERAȚII CLINICE ȘI PROVOCĂRI TERAPEUTICE

Elina Berliba¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Adam Akel¹ – student, Facultatea de Medicină nr. 2,
Liudmila Tofan-Scutaru¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Sergiu Berliba² – conf. univ., dr. șt. med.,
Angela Peltec¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Eugen Tcaciuc¹ – conf. univ., dr. șt. med.

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă,

²Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79689636, elina.berliba@usmf.md

Rezumat

Sindromul Zollinger-Ellison (SZE) este o afecțiune complexă caracterizată prin formarea de ulcere peptice multiple, recurente și refractare la tratament, secreție gastrică acidă crescută și diaree în asociere cu o tumoră pancreatică endocrină ce secretă gastrină (gastrinom). Se disting două variante ale SZE, forma sporadică și cea asociată cu un sindrom înnăscut Neoplazie Endocrină Multiplă tip 1 (MEN 1), prezent la aproximativ 25-30% dintre pacienții cu SZE. Diagnosticul SZE este, de obicei, întârziat cu cel puțin 5-7 ani. Pentru stabilirea diagnosticului este necesară evaluarea gastrinei serice crescute și pH-ul gastric acid, urmată de metode radiologice sau imagistice necesare pentru localizarea leziunii primare. Majoritatea gastrinoamelor sunt localizate în cadrul “triunghiului gastrinomic” care este compus din hilul hepatic, curbura duodenală și capul pancreasului. Obiectivul principal al tratamentului include managementul stării hipersecretorii prin suprimarea medicamentoasă a secreției gastrice acide și rezecția chirurgicală a tumorii primare pentru prevenirea transformării maligne și a complicațiilor metastatice. Tratamentul cu inhibitorii pompei de proton a redus necesitatea unor proceduri chirurgicale de supresie acidă. Investigațiile de supraveghere includ evaluarea nivelului de gastrină și examinări imagistice pentru depistarea precoce a recurențelor sau metastazelor.

Cuvinte-cheie: sindromul Zollinger-Ellison, gastrinom, tumori neuroendocrine, hipergastrinemie, hiperaciditate

Summary. Zollinger-Ellison syndrome: clinical considerations and therapeutic challenges

Zollinger-Ellison syndrome (ZES) is a rare disorder, which is characterized by formation of severe, refractory and recurrent to treatment peptic ulcerations, marked gastric acid hypersecretion and diarrhea in association with a gastrin-secreting, non-beta cell endocrine tumor of the pancreas (gastrinoma). Two different forms have been delimited, sporadic and those associated with inherited multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1), found in approximately 25–30% of ZES patients. The diagnosis of ZES is typically delayed by at least 5-7 years. Evaluation for elevated serum gastrin and acidic gastric pH, followed by radiological or nuclear methods for localization of the primary lesion, it is necessary for establishing diagnosis. The vast majority of gastrinomas are present within the “gastrinoma triangle” which is composed of the porta hepatis, duodenal sweep, and pancreatic head. The objectives of treatment include medical suppression of hypersecretory state with antisecretory drugs and surgical resection of primary tumor for the prevention of malignant transformation and metastatic complications. Therapy with proton pump inhibitors has reduced surgical complications of ZES and, also the need for acid-reducing surgical procedures. Postoperative surveillance involves measurement of gastrin level and imaging procedures to detect recurrences or metastatic disease.

Key words: Zollinger–Ellison syndrome, gastrinoma, neuroendocrine tumor, hypergastrinemia, hyperacidity

Резюме. Синдром Золлингера-Эллисона: клинические аспекты и терапевтические задачи

Синдром Золлингера-Эллисона (СЗЭ) относится к редким заболеваниям, характеризующихся образованием множественных, рефрактерных и рецидивирующих пептических язв, диареей и выраженной гиперсекреции желудочной кислоты, обусловленных гипергастринемией, ассоциированной с эктопической продукцией гастрин-продуцирующей опухолью — гастриномой. Были разграничены две формы СЗЭ - спорадическая (несемейная) и гастринома, ассоциированная с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1), обнаруженная у приблизительно 25-30% пациентов с СЗЭ. Диагноз СЗЭ обычно устанавливается с опозданием, как минимум, на 5-7 лет. Оценка повышенного уровня базального гастрин в сыворотке крови и кислотного pH желудка с последующей инструментальной или радиологической локализацией первичного поражения необходима для постановки диагноза. Большинство гастрином обнаруживается в анатомической области, известной как «треугольник гастриномы», границами которой являются место слияния пузырного и общего желчных протоков, точка между средней и нижней третями двенадцатиперстной кишки, и зона соединения головки и тела поджелудочной железы. Основной целью лечения является лечение гиперсекреторного состояния с подавлением

желудочной кислоты и хирургическая резекция первичной опухоли для профилактики злокачественных новообразований и метастатических осложнений. Терапия ингибиторами протонной помпы уменьшила хирургические осложнения ZES, а также необходимость в кислоторедуцирующих хирургических процедурах. Послеоперационное наблюдение включает периодическое измерение уровня гастрина и инструментальные методы диагностики для выявления рецидивов или метастазов.

Ключевые слова: синдром Золлингера–Эллисона, гастринома, нейроэндокринная опухоль, гипергастринемия, гиперацидность

Sindromul Zollinger-Ellison (SZE) este o afecțiune rară, cauzată de o tumoră neuroendocrină ce secreta ectopic gastrină (*gastrinomul*), rezultând în hipergastrinemie, care stimulează hipersecreția gastrică acidă, cauzând ulcere peptice (UP) severe, multiple, recurente, cu localizare frecvent în duoden, asociate cu diaree, steatoree și esofagită de reflux [1,2].

Cazuri sporadice ale pacienților cu ulcer peptic și hipersecreție acidă în prezența unor tumori pancreatice apăruseră deja înainte de 1955. Chirurgii americani R. Zollinger și E. Ellison au fost primii care au demonstrat o relație cauzală între ulcerul peptic și prezența unei tumori pancreatice, raportând primele două cazuri de gastrinom în 1955 [2]. În 1967, fiziologul britanic Roderic Gregory și colab. a reușit extragerea gastrinei dintr-o tumoră neuro-endocrină pancreatică, corelând astfel sindromul Zollinger-Ellison cu o tumoră neuro-endocrină pancreatică (TNEp), numită “gastrinom” [1].

Epidemiologie. Incidența anuală a gastrinomului este de 0,5-2 la un milion de locuitori [3]. Majoritatea pacienților sunt diagnosticați la vârsta cuprinsă între 20-50 de ani, cu o incidență mai mare la bărbați comparativ cu femeile [3]. Aproximativ 80% dintre gastrinoame sunt sporadice, dar 20-30% se pot asocia cu neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN 1) [3]. Sindromul MEN 1 (sindromul Wermer) este un sindrom autosomal dominant, cauzat de mutații în regiunea cromozomului 11q13, având ca rezultat modificări ale genei *Menin*, care codifică o proteină de 610 aminoacizi nucleici, cu efecte importante în procesele de transcripție, stabilitate genomică și controlul ciclului celular [1]. Pacienții cu MEN 1 dezvoltă tumori endocrine multiple ce interesează glandele paratiroidice (95-100%), rezultând în hiperparatiroidism; pancreasul endocrin (80-100%); hipofiza anterioară (adenoame pituitare - 54-65%); adenoame suprarenale (27-36%) sau tiroidiene [5]. Pacienții cu MEN 1 în 80-100% dezvoltă TNE pancreatice, dar majoritatea dintre ele sunt mici sau microscopice, cauzând simptome în doar 0-13% [5]. Deși gastrinomul este una dintre cele mai frecvente tumori neuroendocrine pancreatice funcționale, doar 25% dintre gastrinoame sunt localizate în pancreas. Cel mai frecvent gastrinomul se localizează în duodenul distal sau porțiunea proximală a jejunului. Aproximativ 50-88% dintre

pacienții cu SZE sporadic și 70-100% dintre cei cu SZE asociat cu MEN-1, au gastrinoame duodenale [3]. Comparativ cu gastrinomul localizat pancreatic, cele duodenale sunt de obicei mici (<1 cm), sunt adesea multiple, și nu atât de frecvent produc metastaze în ficat (0-10% față de 22-35%) [5,7]. La 5-15% dintre pacienți, gastrinomul are localizare non-pancreatică/non-duodenală, pot apărea în stomac, ficat, ductul biliar, ganglionii limfatici peripancreatici, ovare și mai rar în inimă, plămâni [5,6]. În majoritatea cazurilor gastrinomul este localizat în cadrul “triunghiului gastrinomului” care este compus din hilul hepatic, curbura duodenală și capul pancreasului (fig. 1) [1,6].

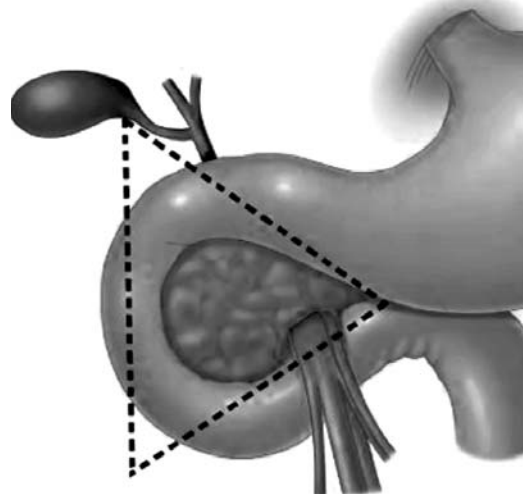


Figura 1. “Triunghiul gastrinomului” - frontierele sunt definite superior de confluența canalului biliar comun și cel cistic cu treimea medie și distală a duodenului inferior și medial cu corpul pancreasului [1,6].

Patogenie. Gastrinomul se dezvoltă datorită unor mutații genetice care produc proliferarea necontrolată a celulelor hormonale active. Sursa dezvoltării tumorilor producătoare de gastrină sunt celulele stem multipotente.

Modificările genetice, responsabile pentru inițierea carcinogenezei în cazul gastrinomului, sunt puțin studiate. Studiile recente au evidențiat mutații ale genelor onco-supresoare (*INK4a*, *Smad4*, *MEN1*), mutația genei de remodelare a complexului cromatinei (*ATRX/DAXX*), amplificarea proto-oncogenei *HER2/neu (ErbB-2)*, hiperactivarea căii de semnalizare *PI3K/AKT/mTOR*, precum și creșterea

exprimării unor factori de creștere și/sau receptorilor lor [7].

Pacienții cu SZE cel mai frecvent se prezintă cu simptome care rezultă din secreția excesivă de acid gastric. Gastrina, produsă nereglementat de către gastrinom, se leagă cu receptorii colecistokininici-2 (CCK 2) localizați pe celulele enterocromafine-like (ECL) provocând eliberarea de histamină, care aderează la receptorii H₂ de pe celulele parietale stimulând astfel secreția acidă. De asemenea, gastrina are efecte trofice asupra celulelor gastrice epiteliale și ECL. Astfel, hipergastrinemia cronică crește masa celulelor parietale, ceea ce majorează și mai mult hipersecreția acidă. Gastrinomul este constituit din celule enteroendocrine care sunt bine diferențiate și rotunde, cu nuclee mici și nucleole proeminente. Ele conțin adesea markeri neuroendocrini tumorali, inclusiv chromogranin A (CgA), enolaza specifică neuronală (NSE), sinaptofizina și markerul moleculei de neuroadeziune (CD56) [4,7]. Structura gastrinomului poate fi trabeculară, solidă sau glandulară, dimensiunile variind de la 0,4 până la 15 cm, în medie, 4 cm [1]. Este de remarcat faptul că tumorile localizate în peretele duodenal au dimensiuni mici, rareori mai mare de 1 cm [7].

Clasificare. Gastrinomul derivă din celulele enteroendocrine cu originea în celulele neuroendocrine ale intestinului embrionar. Datorită originii lor, gastrinomul se consideră ca fiind tumoră neuroendocrină (TNE). Organizația Mondială a Sănătății clasifică TNE în tumori slab diferențiate sau bine diferențiate ale sistemului endocrin sau carcinoame. Tumorile bine diferențiate sunt împărțite în clase, fiind diferite în funcție de mărime, funcționalitate, localizare, și indicii proliferativi. Clasificarea exactă permite evaluarea prognosticului, dar, de asemenea, influențează tratamentul. Cel mai frecvent, gastrinoamele sunt

tumori neuroendocrine pancreatice bine diferențiate (TNEp) de gradul 1 [3,5,8].

Conform clasificării OMS a tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (2010) (Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Thelsh ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010), au fost distinse următoarele variante de TNE:

- Tumori neuroendocrine, NET G1 - Ki 67 < 2%
- Tumori neuroendocrine, NET G2 - Ki 67 3-20%
- Carcinoame neuroendocrine cu celule mici sau cu celule mari, NEC G3 - Ki 67 > 20%
- Carcinoame mixte adeno-neuroendocrine, MANEC
- Leziuni hiperplazice și preneoplazice – leziuni “tumor-like

Tumorile neuroendocrine ale stomacului reprezintă mai puțin de 1% din neoplazmele gastrice, fiind subclassificate în 3 grupe distinct (tab. 1) [1,3]:

Prezentare clinică și diagnostic. SZE, așa cum este descris în 1955, se caracterizează prin ulcere peptice al tractului gastro-intestinal superior refractare la terapia medicamentoasă, diaree severă și hipersecreție gastrică acidă asociată cu tumorile celulelor insulare non-beta ale pancreasului [1,2]. Astfel, diagnosticul se sprijină pe argumente clinice, pe testarea de hormoni, pe metodele imagistice de detecție a tumorii primare și a metastazelor și pe metode scintigrafice. „Standardul de aur” este însă diagnosticul histologic care trebuie obținut ori de câte ori este posibil.

Pacienții se prezintă, de obicei, cu dureri abdominale din cauza ulcerului peptic gastro-duodenal (UP). Se asociază diaree, steatoree cu producerea ulterioară a sindromului de malabsorbție și esofagita de reflux (tab. 2). Malabsorbția în SZE, de obicei, este cauzată de mai mulți factori - leziunile directe ale mucoasei

Tabelul 1

Tumorile neuroendocrine ale stomacului

	Hiper-gastrinemia	Secreția gastrică acidă	Dimens. tipice (cm)	Număr	Caracteristici clinice
Tip 1 (70% - 80%) asociată cu gastrita atrofică/anemie pernicioasă	Da Datorită aclorhidriei	Scăzută	< 1	Multi-focală	Rar invazive; Înlăturarea endoscopică adesea adecvată
Tip 2 (5%) asociate SZE cu MEN 1	Da Ca rezultat al secreției ectopice de gastrină	Crescută	< 1	Multi-focală	Rar invazivă; poate răspunde la analogi de somatostatină
Tip 3 (15% -20%) TNE sporadice	Nu	Normală	> 1	Solitar	Frecvent invazive și metastatice

datorită secreției excesive de acid, inactivarea enzimelor pancreatice, și precipitarea sărurilor biliare. Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom, prezent la 75% dintre pacienții cu ZES, urmată de diaree; acesta fiind cel mai frecvent simptom prezent la femei și la pacienții cu MEN1/SZE (73%). Asocierea diareei cu sindromul algic abdominal este prezentă în mai mult de jumătate dintre pacienți. Diareea severă poate fi prezentă ca unica manifestare a SZE în mai mult 20% dintre pacienți [4]. Pirozisul este al treilea simptom după frecvență, iar acest simptom imită boala de reflux gastro-esofagian (BRGE).

Alte simptome raportate la pacienții cu gastrinom sunt hemoragia gastro-intestinală, greață, vărsături, pierderea în greutate (tab. 2). Hemoragia gastro-intestinală frecventă se datorează ulcerărilor duodenale și este simptomul de debut la 25% dintre pacienți [4,7].

La pacienții suspecți cu MEN1/SZE, trebuie căutate manifestările de nefrolitiază, hipercalcemie și tulburări hipofizare. De asemenea, poate fi prezentă și anamneza familială de nefrolitiază, hiperparatiroidism și gastrinom.

Sindromul Zollinger-Ellison, ar trebui suspectat și investigat la pacienții cu ulcer peptic asociat cu diaree; ulcere cu localizare neobișnuită, severe, recidivante sau cu complicații; UP necauzat de *Helicobacter pylori* și/sau consum de AINS; antecedente familiale de UP sau endocrinopatii; UP asociat cu pliuri gastrice proeminente, cu hipergastrinemie [5].

Diagnosticul de SZE necesită demonstrarea hipergastrinемiei inadecvate (hipergastrinemie prezentă la momentul hipersecreției acide). În 40% dintre pacienții cu SZE, diagnosticul de gastrinom sau SZE se stabilește prin concentrațiile serice crescute ale gastrinei bazale (FSG) mai mult de 10 ori față de limita superioară a normei în combinație cu un pH gastric scăzut ($\text{pH} < 2$) [1,2,4]. Administrarea IPP se sistează cel puțin pentru o săptămână înainte de testarea gastrinei. Determinarea pH-ului gastric este necesar pentru a exclude hipergastrinemia secundară asociată cu alte condiții clinice, cum ar fi gastrita atrofică, anemia pernicioasă, infecția cu *Helicobacter pylori*,

utilizarea inhibitorilor pompei de proton (IPP). Studii recente arată că utilizarea pe scară largă a IPP poate complica și întârzia diagnosticul de SZE, deoarece aceste preparate mențin controlul simptomelor la majoritatea pacienților cu SZE în doze convenționale folosite în tratamentul UP/esofagitelor și astfel mascând diagnosticul [5,7].

Cu toate acestea, 60% dintre pacienții cu SZE au concentrații normale sau doar ușor crescute (2-10 x LSN) ale gastrinei în asocieră cu un pH gastric < 2 . Pentru acești pacienți, testul de provocare cu secretină este metoda de elecție. Dacă în situație fiziologică secretina scade nivelurile gastrinei, în cazul SZE nivelul gastrinei serice crește cu ≥ 200 pg/ml peste valoarea bazală după administrarea intravenoasă de secretină 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [4,5].

Orice pacient diagnosticat cu SZE ar trebui investigat pentru a exclude sindromul MEN 1, care include evaluarea nivelului de prolactină, calciu, hormonul paratiroidian (PTH) și polipeptida pancreatică [8]. Dacă se suspectă asocierea SZE cu MEN 1 este necesară determinarea nivelului de CgA. Valoarea mai mare de 10 nmol/l (norma 4,5 nmol/l) indică prezența sindromului MEN 1. Nivelul CgA > 75 nmol/L adesea se asociază cu un prognostic nefavorabil [7]. De asemenea, pot fi utilizate metodele molecular-genetice pentru a identifica mutații genetice ale genei MEN1 [7]. Interesant, la pacienții cu MEN1, hiperparatiroidismul este diagnosticat după stabilirea SZE în aproximativ 50% dintre pacienți [1].

Totodată, trebuie efectuată FGDS pentru a exclude complicațiile secundare ale hipersecreției acide de lungă durată. Aproape toți pacienții vor dezvolta ulcere la un moment dat, pliuri hipertrofice ale mucoasei gastrice, și, mai mult de jumătate vor prezenta dovezi endoscopice de leziuni ale mucoasei esofagului, cum ar fi esofagita erozivă, stricturi și perforații; aceste complicații esofagiene pot surveni chiar și în prezența medicației antisecretorii [4,5].

Pentru detectarea tumorii primitive este necesară o abordare multimodală și include tomografia computerizată (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN),

Tabelul 2

Frecvența (%) principalelor manifestări clinice în SZE (Rezultatele Institutului Național de Sănătate din SUA (INS SUA) și datele bibliografice) [1,7]

Simptomul	Rezultatele (INS SUA)	Datele bibliografice	Simptomul	Rezultatele (INS SUA)	Datele bibliografice
Durere abdominală	75	26-98	Hemoragie digestivă	24	8-75
Diaree	73	17-73	Vomă	25	0-51
Semne de BRGE (Pirozis)	44	0-56	Prezența sindromului MEN 1	22	10-48
Grefuri	30	0-37	Anamnestic ulcer peptic	71	71-93

endoscopie, ecoendoscopie, scintigrafia cu receptori de somatostatină (SRS). SRS este cea mai sensibilă metodă pentru detecția metastazelor și, pentru supravegherea pacienților în cazul TNE rezecate. Stadializarea preoperatorie trebuie să includă scintigrafia receptorilor somatostatinei care poate fi înlocuită cu tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu 68 Galium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE cu cuantificare și rezoluție spațială mai mare, și, care conferă sensibilitate și specificitate diagnostică mai mare [3].

Sensibilitatea diverselor metode imagistice în detecția TNE primare și a metastazelor sunt prezentate în tabelul 3.

Metodele imagistice se recomandă a fi efectuate înainte de orice intervenție chirurgicală pentru a localiza formațiunea și pentru a identifica sau a exclude prezența metastazelor [1,8]. CT și RMN au o precizie bună de diagnostic pentru detectarea leziunilor >3 cm; deși, ambele frecvent pot omite tumorile mai mici de 2 cm [1,5,8].

Scintigrafia cu receptori de somatostatină are o sensibilitate mai mare decât imagistica convențională (TC sau RMN) și specificitate mai înaltă decât toate combinate pentru detectarea gastrinomului extrahepatic, fiind considerată investigația de elecție pentru identificarea tumorilor primare și a metastazelor în SZE [3].

Ecografia endoscopică este, de asemenea, o metodă importantă pentru localizarea tumorilor endocrine localizate în pancreas, deoarece permite buna vizualizare a tumorilor mici, < 1 cm [1,3].

Deși în prezent sunt disponibile o gamă mare de teste sofisticate de diagnosticare, formațiunea primară poate să nu fie identificată în aproximativ 20-30% dintre pacienții cu SZE [1,3]. În asemenea cazuri, o explorare chirurgicală, cu examinare amănunțită și aprofundată a pancreasului și a duodenului este justificată.

Managementul pacienților cu SZE. Principalele obiective terapeutice ale SZE constau în controlul hipersecreției gastrice acide, micșorând astfel simptomatologia clinică și complicațiile; și tentativa de intervenție chirurgicală cu rezecția tumorii primare localizate. Hipersecreția acidă poate fi eficient tratată prin utilizarea orală a IPP. Astăzi, agenții antisecretorii foarte eficienți ca IPP, cu o bună tolerabilitate clinică și puține efecte adverse chiar și la utilizarea pe termen lung, în doze mari, au devenit medicamentele de prima linie pentru pacienții cu hipergastrinemie [1]. IPP leagă H+K+ATPaza la aspectul lumenal al celulei gastrice parietale, interferând astfel cu secreția gastrică acidă atât bazală, cât și stimulată. Majoritatea pacienților necesită doze puțin mai mari decât cele uzuale, deși se pot obține rezultate acceptabile în doză unică zilnică datorită duratei lungi de acțiune a acestor medicamente. Un număr mic de pacienți necesită doze duble sau mai mari pentru a menține nivelurile subfiziologice de acid gastric [1,7].

Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare pentru orice tumoare primară localizată. Pentru tumora gastrică neuroendocrină tip 2, la care se referă SZE (tab. 1), gastrinomul trebuie să fie rezecat. Dacă înlăturarea gastrinomului nu este posibilă, atunci se recomandă supraveghere endoscopică și rezecție endoscopică a carcinoidului gastric proeminent și/sau tratament cu analogi de somatostatină (Octreotid sau Lanreotide). Analogii de somatostatină reprezintă terapia de linia întâi recomandată în TNE G1/G2 nefuncționale, precum și în cele funcționale progresive [3,8].

Abordarea chirurgicală a gastrinomului diferă în SZE sporadic și SZE asociat cu MEN 1. Deși multe gastrinoame sunt bine diferențiate, mai mult de jumătate au potențial de malignizare și decesul survine din cauza metastazelor (tab. 4). Problema desfășurării intervenției chirurgicale la pacienți cu SZE, ca parte a

Tabelul 3

Acuratețea diverselor metode imagistice în detecția TNE primare și a metastazelor gastrinomului [1]

Procedura	Sensibilitatea (%)	Comentarii
Tomografia computerizată	50%	Intensificarea tumorii în faza arterială precoce datorită vascularizării crescute. Sensibilitatea scade pentru tumori <de 2 cm
Rezonanța magnetică	25-50%	Intensitatea signalului scăzută pentru T1 și înaltă pentru T2
SRS - Octreoscan	80%	Adițional pot fi detectate leziunile metastatice extra-abdominale; sensibilitate crescută în asociere cu PET
Echografie abdominală endoscopică	70%	Sensibilitate mai crescută pentru tumorile pancreatice comparativ cu cele duodenale; permite efectuarea puncției ecoghidate pentru obținerea biopatului pentru examen histopatologic
Angiografia/stimulare arterială	40-60%	Contrastul se administrează în artera gastroduodenală sau pancreatico-duodenală inferioară; poate fi efectuată și intraoperator

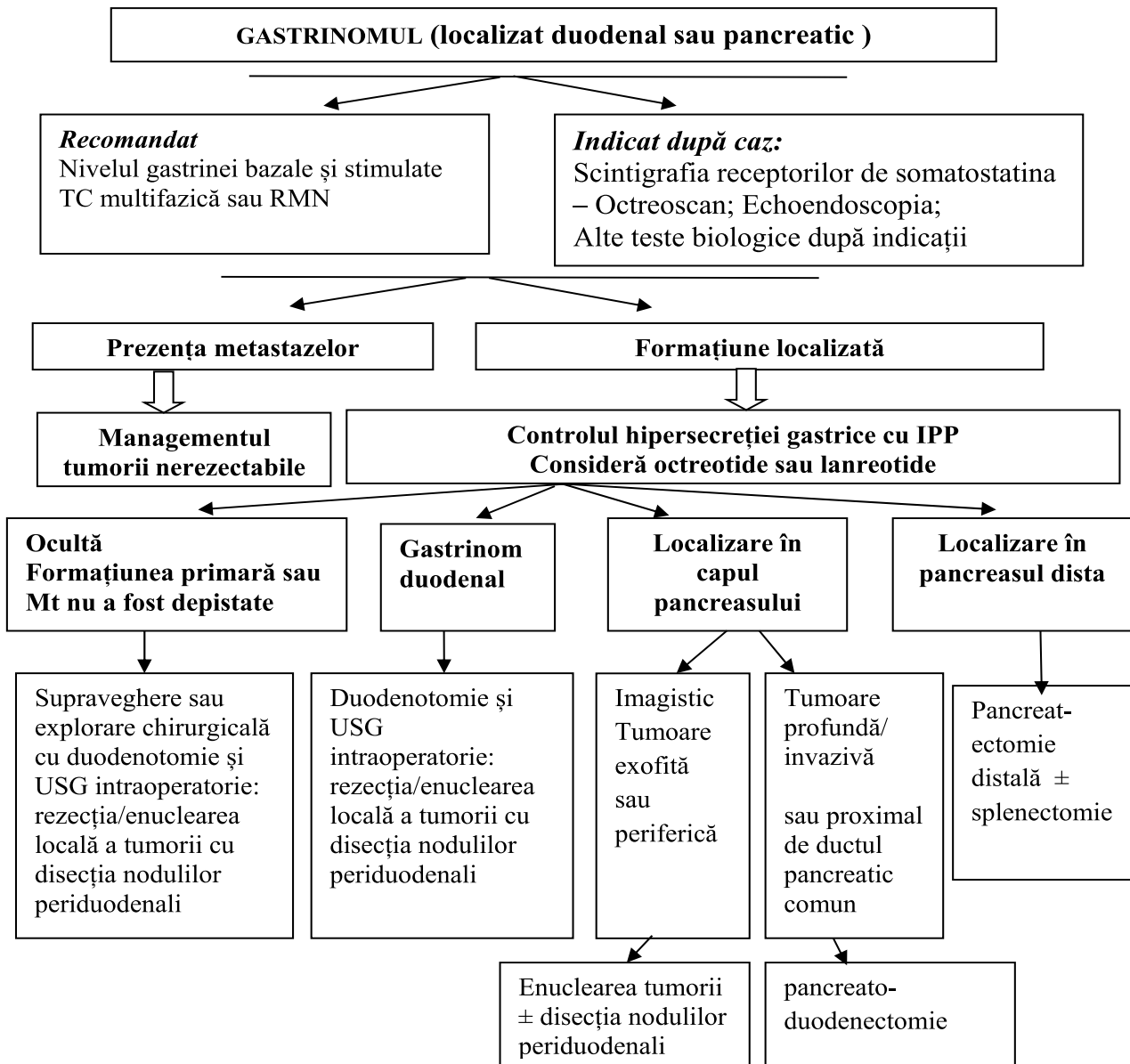


Figura 2. Algoritm de diagnostic și tratament al gastrinomului (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2016)

sindromului MEN1 este destul de controversată. Rata vindecării după intervenție chirurgicală în acest grup de pacienți este mai mică de 5%, ceea ce se explică prin creșterea multicentrică a tumorilor, dimensiunile relativ mici (<0,5 cm), cât și metastazarea în ganglionii limfatici regionali (> 50%) [3,6]. Deoarece o serie de studii au demonstrat că SZE/MEN1 cu tumoră mai mică de 2 cm nu se asociază cu o mortalitate crescută, rezeția pancreato-duodenală (operația Whipple) se recomandă numai când dimensiunea gastrinomului localizat în capul pancreatic depășește 2 cm [7,8].

Tabelul 4

Sindromul Zollinger-Ellison sporadic și asociat cu sindromul MEN1

	SZE sporadic	SZE/MEN1
Prevalența	80%	20%
Istoric familial	Nu	Da

Alte endocrinopatii	Nu	Da
Dimensiunile gastrinomului	> 2 cm	< 2 cm
Numărul formațiunilor tumorale	Unice	Multe
Localizarea mai frecventă	Pancreas	Duoden
Ganglionii limfatici primari	10%	Nu
Rata vindecării chirurgicale	60%	Rar
Potențial de malignizare	Înalt	Scăzut

Metodele de tratament sunt diverse și includ rezeția chirurgicală, terapia hepatică intraarterială, tratamentul cu analogi de somatostatin, chimioterapia,

imunoterapia (interferon), radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), de asemenea, tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), cât și diferite terapii biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Concluzii

Sindromul Zollinger-Ellison rămâne până în prezent o entitate clinică dificil de diagnosticat și cu diferite contravere pentru tratament. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții cu durere abdominală, diaree și simptome de reflux gastro-esofagian și se confirmă prin determinarea gastrinei serice crescute la un pH gastric < 2 (fig. 2). Ar fi necesar de distins varianta sporadică și cea asociată sindromului MEN1, deoarece abordarea diagnostică și terapeutică este diferită. Toți pacienții fără contraindicații pentru o intervenție chirurgicală ar necesita să efectueze o explorare chirurgicală, dacă gastrinomul nu a fost localizat prin metode uzuale imagistice/nucleare. Triunghiul gastrinomului ar trebui analizat cu atenție în momentul intervenției chirurgicale, cu includerea evaluării duodenale intraluminală. Supravegherea postoperatorie trebuie să se axeze pe testarea gastrinei serice, precum și metodele imagistice. Tratamentul antisecretor adecvat cu inhibitorii pompei de proton a crescut supraviețuirea pacienților cu sindrom Zollinger-Ellison prin micșorarea riscurilor complicațiilor.

Bibliografie

1. Irene Epelboym, Haggi Mazeh. Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*. 2014 Jan; 19(1): p. 44–50.
2. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *CA Cancer J Clin*, 1959; 9: 231-247.
3. Robert T. Jensen Guillaume Cadiot, Maria L. Brandi, and all. *ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes*. *Neuroendocrinology*. 2012. Feb; 95(2): p. 98–119.
4. Stephen E Goldfinger, MD. "Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Clinical manifestations and diagnosis". UptoDate. Aug 11, 2015.
5. Matthew H. Kulke, Lowell B. Anthony, David L. Bushnell, *NANETS Treatment Guidelines Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas*. *Pancreas*. 2010 Aug; 39(6): 735–752.
6. Yang RH, Chu YK. Zollinger-Ellison syndrome: Revelation of the gastrinoma triangle. *Radiology Case Reports*. (Online) 2015;10(1); 827.
7. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т. Синдром Золлингера–Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения. *РЖГТК*, 4, 2014. p. 57-69.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Neuroendocrine Tumors*, Version 2.016, 112 pag. NCCN.org.

SINDROMUL METABOLIC: ABORDARE CONTEMPORANĂ A PROBLEMEI

Ecaterina Sedaia – asist. univ.

Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: + 373 79430292, ecaterina.sedaia@gmail.com

Rezumat

Sindromul metabolic (SM) este o condiție clinico-biologică extrem de complexă, definită de prezența la o persoană cu suprapondere sau obezitate abdominală a mai multor factori de risc pentru boala cardiovasculară și diabetul zaharat. Fiecare element din componența SM este un factor, care poate determina un risc cardiovascular crescut, dar totodată este important de evidențiat riscul cardiovascular global la acești pacienți. În plus, elemente ale SM care nu se regăsesc în criteriile de definiție (statusul proinflamator și protrombotic, rezistența la insulină) sunt, de asemenea, determinanți ai riscului cardiovascular crescut. Conform conceptelor noi elaborate de Alianță de Sănătate Cardiometabolică din America (*the Cardiometabolic Think Tank*), la momentul actual se propune evidențierea subtipurilor specifice ale SM în dependență de afectarea organelor țintă și o clasificare a SM în 4 stadii. Mai mult ca atât, se pune accentul pe rolul obezității în cadrul SM și excesului de țesut adipos ectopic, care ar fi fundamental în patofiziologia SM. Se discută relevanța clinică a indicelui masei corporale, circumferinței abdominale, elaborarea și introducerea posibilă în practica cotidiană a altor markeri ai obezității viscerale. Articol de față reprezintă o scurtă sinteză a informațiilor recente despre SM și conceptele noi propuse pentru managementul pacienților cu patologie respectivă.

Cuvinte-cheie: sindromul metabolic, risc cardiovascular, obezitate

Summary. Metabolic syndrome: contemporary approach to the problem

Metabolic syndrome (MetS) is a clinico-biological condition that is extremely complex and defined as the presence of many risk factors for cardiovascular pathologies and diabetes mellitus in a patient with excessive overweight or abdominal obesity. Every component of MetS is a factor that can determine high cardiovascular risks, but it is also significantly to highlight the global cardiovascular risk in these patients. Additionally, the components of MetS that are not found in the criteria of definition (pro-inflammatory and pro-thrombotic status, insulin resistance) are also determinants of high cardiovascular risks. According to the new concepts that were elaborated by The CardioMetabolic Health Alliance from the USA (*the Cardiometabolic Think Tank*), MetS should be classified according to specific subtypes, depending on the target organ damage, and stage (4 specific stages). Moreover, the role of obesity in MetS and excessive ectopic adipose tissue are being highlighted, that are considered fundamental in pathophysiology of MetS. The clinical relevance of the body mass index, the waist circumference, as well as the possibility of elaboration and introduction of other obesity markers on a daily basis are being discussed. This article represents a brief summary of recent information about MetS and the new concepts for the management of patients with this pathology.

Key words: metabolic syndrome, cardiovascular risk, obesity

Резюме. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему

Метаболический синдром (МС) представляет собой сложное клиничко-биологическое состояние, которое определяется присутствием у пациента с повышенной массой тела или с абдоминальным ожирением множества факторов риска для развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета. Каждый элемент, входящий в состав МС, является фактором, который может определить высокий сердечно-сосудистый риск, и в тоже время необходимо подчеркнуть важность глобального сердечно-сосудистого риска у этих пациентов. В дополнении, компоненты МС, которые не входят в классические критерии определения (про-воспалительный и про-тромботический статус, резистентность к инсулину) также являются определяющими для повышенного сердечно-сосудистого риска. Согласно новым концептам, разработанными Медицинским Кардиометаболическим Альянсом Америки (*the Cardiometabolic Think Tank*), в данное время предложено выделение специфических субтипов МС в зависимости от поражения органов-мишеней и классификация МС на 4 стадии. Более того, ставится акцент на роль ожирения в составе МС и повышенного количества эктопической жировой ткани, которые являются фундаментальными в патофизиологии МС. Обсуждается клиническая значимость индекса массы тела, обхвата талии и возможность разработки и введения в каждодневную практику других маркеров висцерального ожирения. Данная статья представляет собой краткий анализ последних данных о МС и концептов, предложенных для ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск, ожирение

Introducere. Sindromul metabolic (SM) reprezintă un grup de factorii de risc, care contribuie la apariția maladiilor cardiovasculare și metabolice și se asociază cu mortalitatea cardiovasculară crescută [1]. Astfel, studiile populaționale au constatat, că la pacienții cu SM riscul cardiovascular este de 2 ori mai mare, iar la pacienții non-diabetici SM ar crește de 5 ori riscul de dezvoltare al diabetului zaharat tip 2 (DZT2) [2].

În pofida faptului că SM este atât de important, el deseori rămâne subestimat și subdiagnosticat.

În anul 2014 în Statele Unite ale Americii a fost creat *Think Tank Cardiometabolic* (consiliu de experți din mai multe domenii), care a avut ca scop de a răspunde la unele întrebări: ce este SM, care este modelul optimal de îngrijire a pacienților cu SM și ce trebuie de efectuat pentru a implementa modelul respectiv.

Scopul lucrării. Trecerea în revistă ultimelor date despre SM și conduita posibilă a pacientului cu SM în funcție de subtipul și stadiul acestuia.

Material și metode. Analiza datelor bibliografice recente ce vizează importanța clinică a SM și concepțiile noi în abordarea pacienților cu SM.

Rezultate și discuții. Descriș prima dată în jurul anului 1950 de către Jean Vague, care a asociat obezitatea localizată în jumătatea superioară a corpului cu o predispoziție crescută pentru diabet, ateroscleroză, gută și formarea de calculi, termenul de “sindrom metabolic” a intrat în uz în jurul anului 1970, fiind enunțat de Haller pentru a defini asocierea dintre obezitate, diabet zaharat, hiperlipoproteinemie, hiperuricemie și steatoză hepatică, ca factori de risc aditivi pentru ateroscleroză. În 1988, Gerald M. Reaven a menționat rezistența la insulină ca substrat fiziopatologic și a reunit aceste variabile sub denumirea de “sindrom X metabolic” [3]. Totuși, studiile clinice ulterioare au demonstrat faptul că nu toți pacienții cu sindrom metabolic sunt insulino-rezistenți și, prin urmare, au fost considerați ceilalți factori de risc cardiovascular, unii dintre ei modificabili (hipertensiunea arterială esențială, diabetul zaharat de tip 2, dislipidemia, obezitatea), în timp ce alții nemodificabili (sexul, ereditatea, vârsta) [4]. De-a lungul timpului, numeroase instituții internaționale (Organizația Mondială a Sănătății, Grupul European de Studiu a Rezistenței la Insulină, numeroase Institute Naționale de Sănătate) au ela-

borat criteriile de diagnostic pentru această afecțiune. Ele toate reiesă din următoarele concepte: SM este o stare patofiziologică cronică și progresivă; SM este un grup de factorii de risc care formează un sindrom complex, definit de patofiziologie unificatoare; și SM este asociat cu risc sporit pentru apariția DZT2, cardiopatiei aterosclerotice și altor boli conexe [2,4].

La momentul actual diagnosticul de SM este stabilit în prezența de cel puțin 3 criterii dintre următoarele [2,4]: obezitate abdominală (circumferința abdominală ≥ 94 cm pentru bărbați și ≥ 80 cm pentru femei); trigliceride $> 1,7$ mmol/l (ori tratament specific hipolipemiant); HDL colesterol: bărbați < 1 mmol/l (40 mg/dL), femei $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dL) (ori tratament specific); tensiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg ori tensiunea arterială diastolică ≥ 85 mmHg ori terapia antihipertensivă; glicemie bazală $\geq 5,6$ mmol/l.

Pe lângă elementele clinice convenționale de diagnostic ale sindromului metabolic, există o serie de noi factori de risc, printre care: markerii biologici ai inflamației (proteina C reactivă, VSH, TNF- α , IL-6), biomarkerii țesutului adipos (lipoproteina, leptina, adiponectina), markerii statusului protrombotic (fibrinogenul, D-dimerii), markerii funcției fibrinolitice și parametrii disfuncției vasculare (disfuncția endotelială, microalbuminuria, ș.a.) [1,5]. Toate componentele acestea suplimentare formează conceptului nou de „risc rezidual”, adică markerii și factorii de risc adiționali, concomitent cu criteriile clasice ale SM. Ele diferă la fiecare pacient, unele fiind modificabile altele nemodificabile, determinate genetic sau de mediul înconjurător.

Conceptele afirmate de *Think Tank Cardiometabolic* [1]: 1) SM este o stare patofiziologică progresivă asociată cu un risc crescut semnificativ pentru dezvoltarea DZT2 și bolilor cardiovasculare aterosclerotice. 2) SM se manifestă clinic printr-un grup de factorii de risc interdependenți. 3) Risc pentru efectele adverse crește semnificativ concomitent cu acumularea numărului de componente ale SM, adițional la factorii de risc nemăsurați („risc rezidual”). Recunoașterea la timp a factorilor de risc ai SM ajută la identificarea persoanelor cu risc sporit pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice sau DZT2 și inițierea strategiilor de prevenirea precoce înainte de apariția afectării organelor țintă. 4) Obezitatea este factorul de risc din componența SM care este insuficient cuantificat prin indicele masei corporale și/sau circumferința abdominală, și este modulul de distribuție, dimensiunile și funcția adipocitelor, precum și de rasă, comportamentul și stilul de viață. Exces ectopic și/sau visceral de adipozitate este fundamental în patofiziologia SM. 5) Tratamentul SM

trebuie să includă pe prim plan modificarea stilului de viață, inclusiv dieta sănătoasă și activitatea fizică regulată pentru acoperirea tuturor factorilor de risc [1, 6]. De asemenea, tratamentul SM trebuie să se concentreze pe intervenții specifice pentru factorii de risc din componența SM. 6) Termenul „Sindrom Metabolic” trebuie să fie folosit pentru a desemna un portofoliu de descriptori care au inclus anterior așa termenii ca sindrom cardiometabolic, sindrom de rezistență la insulina, sindrom X, ș.a. Participanții de *Think Tank* au conchis că termenul Sindrom Metabolic a fost cel mai des utilizat în lucrările științifice publicate și de către specialiștii din domeniu sănătății.

Din conceptele emergente [1], care necesită validarea, dar pot avea potențial suficient pentru generarea recomandărilor acționabile, merită deosebită atenție următoarele: 1) SM ar trebui să fie clasificat în subtipuri și stadii, din care reiesă algoritmi specifici de management bazat pe dovezi pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice (Tabelul 1, Tabelul 2). 2) Sunt necesare parametrii/valori îmbunătățite pentru definirea obezității cu risc sporit, care pot include, dar fără a se limita la acestea, circumferința abdominală, compoziția corpului și evaluările imagistice a țesutului adipos ectopic și/sau visceral [7,8]. 3) Modificarea stilului de viață este necesară pentru micșorarea riscului rezidual. De asemenea, sunt necesare cercetările ulterioare și îmbunătățirea educației în medicina bazată pe schimbarea modului de viață [9].

După trecerea în revistă a conceptelor menționate mai sus de către *Think Tank* au fost formulate 5 constatări-cheie: 1) SM reprezintă un grup de factorii de risc, fiind definit în mod formal și mai puțin recunoscut, care crește risc de dezvoltare anumitor patologii. 2) Prezența grăsimii ectopice și/sau țesutului adipos visceral este esențială pentru patogeneza SM și poate explica unele variabilități în prezentarea fenotipică în grupurile rasiale [10]. 3) Un nou model de îngrijire este esențial pentru pacienții cu SM, care ar include screening-ul, stratificarea riscurilor și management specific în dependență de subtip și stadiu al SM. 4) Modificarea structurală a modului de viață este necesară pentru tratarea adecvată a SM și micșorarea riscului rezidual pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice [1,11]. 5) Implementarea modelului nou de îngrijire a pacientului cu SM, care ar trebui să includă o abordare multilaterală: educația și modificarea structurală a stilului de viață, utilizarea optimă a medicamentelor (inclusiv terapia combinată), și analiza în mod corespunzător a necesității intervenției chirurgicale [12,13].

Concluzii

SM reprezintă o combinație de factorii de risc sporit pentru dezvoltarea patologiei cardiovasculare

Tabelul 1

Paradigma subtipurilor sindromului metabolic [1]

Component patofiziologic dominant	Manifestările clinice în dependență de afectarea organelor țintă
Predominarea obezității	<ul style="list-style-type: none"> sindrom de apnee în somn steatohepatita nonalcoolică
Predominarea insulinorezistenței	<ul style="list-style-type: none"> DZ tip 2 DZ gestațional sindrom ovarelor polichistice
Predominarea componentului vascular	<ul style="list-style-type: none"> status proinflamator și protrombotic hipertensiune arterială patologia cardiovasculară aterosclerotică
Predominarea spectrului lipidic	<ul style="list-style-type: none"> dislipidemia aterogenică
Alți factori de risc	<ul style="list-style-type: none"> disfuncția hormonală boala cronică renală hiperuricemia

Tabelul 2

Stadiile evoluției sindromului metabolic [1]

Stadiul A (risc pentru SM, fără criteriile SM)	Stadiul B (risc pentru SM, ≥ 1 criteriu)	Stadiul C (SM fără afectarea organelor țintă)	Stadiul D (SM cu afectarea organelor țintă)
pacienții cu: <ul style="list-style-type: none"> suprapondere, prezența țesutului adipos ectopic, susceptibilitatea rasială, activitatea fizică insuficientă SM la rudele de gr I 	pacienții cu 1 sau 2 criterii ale SM <ul style="list-style-type: none"> circumferința abdominală, tensiunea arterială, glicemie, trigliceride, HDL colesterol, factori de risc alternativi 	pacienții cu 3 din 5 criterii ale SM <ul style="list-style-type: none"> circumferința abdominală, tensiunea arterială, glicemie, trigliceride, HDL colesterol, factori de risc alternativi 	pacienții cu <ul style="list-style-type: none"> patologia cardiovasculară, diabet zaharat, boala cronică renală, apnee obstructivă de somn, steatohepatita nonalcoolică etc.

și/sau DZT2 și necesită o abordare complexă și multidisciplinară. Conceptele noi, elaborate de *Think Tank Cardiometabolic*, merită atenție sporită și implementare cât mai rapidă în practica noastră cotidiană pentru prevenirea posibilelor complicații ai SM și îmbunătățirea calității și duratei vieții a pacienților.

Bibliografie

1. Sperling L.S. și al. The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. În: *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, vol.66, p.1050–1067.
2. Rydén L. și al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - summary. În: *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2014, vol.11, p. 133–173.
3. L.Grib. Sindromul metabolic: considerații patogene, clinice și diagnostic. Monografie. Chișinău, 2010. 20-26 p.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.

ternational Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.

5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2985–3023.

6. S. M. De Sousa and R. J. Norman, “Metabolic syndrome, diet and exercise,” *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2016.

7. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–32.

8. Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, et al. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care* 2015;38: 150–8.

9. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 67(6): 573–585.

10. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard B I. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*. 2013; 309(1): 71.

11. Leon MM, Stefanachi E, Cobzaru R, Mitu F. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013; 117(3): 635-640.

12. Qing-Qing Z, Lun-Gen L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Com-

plications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015; 3(1): 78-84.

13. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero RA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013; 13: 150-159.

SINCOPIA LA PACIENTUL CU PATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ MULTIPLĂ

**Ala Soroceanu – conf. univ., dr. șt. med.,
Liviu Grib - prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Maria Dumanscaia – studentă, anul VI
Constantin Martîniuc - cercet. șt., dr. hab. șt. med.**

**Disciplina de cardiologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 69346444, ala.soroceanu@usmf.md**

Rezumat

Sincopele au un impact major asupra calității vieții și pronosticului ei, mai ales, în cazul asocierii episoadelor sincopale cu patologia cardiovasculară (CV) multiplă. Scopul acestei prezentări a fost aprecierea influenței patologiei CV multiple asupra apariției stărilor sincopale, rolului comorbidităților asupra decompensării și calității vieții cu calcularea riscului de mortalitate pe termen lung la pacientul cu sincopă cardiogenă. Cazul clinic a inclus un pacient de 64 de ani, bărbat, internat în IMSP SCM “Sfânta Treime” (15.03.2017), cu diagnosticul clinic: Cardiopatie mixtă (ischemică, hipertensivă, dismetabolică, pulmonară), decompensată. Angină pectorală stabilă de efort, CF III. Stenoză moderată de valvă aortică. Insuficiență de valvă mitrală și tricuspida, gr.III. Hipertensiune arterială, gr.III, risc adițional foarte înalt, hipertrofia ventriculului stâng (VS) concentrică și excentrică, cu afectarea relaxării miocardului VS. Fibrilație atrială cronică, tahisistolică, risc tromboembolic înalt și hemoragic crescut, CF III EHRA. Extrasistolie ventriculară solitară. Insuficiență cardiacă cronică CF III (NYHA), st. C (ACC/AHA), accese de astm cardiac. Bronhopneumopatie obstructivă cronică, st. III GOLD, în exacerbare. Hipertensiune pulmonară moderată. Diabet zaharat tip II, subcompensat, cu complicații multiple. Ciroză hepatică cardiogenă. Pielonefrită cronică bilaterală, în remisie incompletă. Nefrolitiază pe stânga. **Rezultate.** Pacientul cu patologie CV multiplă atestă recurență sincopală la interval de 2-3 luni și o astfel de evaluare a sincopei: scorul Martin = 4 puncte, cu risc crescut de aritmii cardiace sau moarte subută pe parcurs de 1 an; scorul OESIL = 3 puncte, cu risc de mortalitate crescut în decurs de 1 an, scorul EGSYS = 7 puncte, cu același risc pe 2 ani. **Concluzii.** Patologia CV multiplă predispozează în evoluție la recurențe sincopale, iar comorbiditățile concomitente predispozează la decompensarea patologiei CV de bază cu alterarea calității vieții și creșterea riscului de mortalitate.

Cuvinte-cheie: sincopa, aritmie, valvulopatie, mortalitate

Summary. Syncope in patient with multiple cardiac pathology

Syncope has a major impact on the quality of life, especially when syncopal episodes are due to association with the complex cardiac pathology or comorbidities. The purpose of this research was to evaluate the influence of multiple pathologies on syncopal episodes and calculation of long-term mortality risk in patients with cardiac syncope. Clinical case included a patient 64-year-old man hospitalized at the IMSP Hospital “Sfanta Treime” (03.15.2017) with clinical diagnosis: Mixed decompensated cardiomyopathy (ischemic, hypertensive, dysmetabolic, pulmonary). Stable angina pectoris, III functional class. Moderate aortic valve stenosis. Mitral valve insufficiency third degree. Tricuspid valve insufficiency third degree. Arterial hypertension third degree with very high additional risk, concentric and excentric left ventricular hypertrophy with impaired left ventricular relaxation. Permanent atrial fibrillation, high thromboembolic risk CHA₂DS₂ - VAS_c score, increased bleeding risk HAS BLED, functional class EHRA III. Ventricular extrasystolie. Chronic heart failure, functional class III (NYHA), stage C (ACC/AHA), cardiac asthma. Chronic obstructive pulmonary disease, GOLD stage III with exacerbation. Moderate pulmonary hypertension. Subcompensated diabetes mellitus type II with multiple complications. Cardiogenic liver cirrhosis. Bilateral chronic pyelonephritis, incomplete remission and nephrolithiasis on the left side. **Results.** Patients with multiple cardiac pathology with syncopal recurrence every 2-3 months along with clinical assessment scores syncope: Martin score = 4 points, increased risk of cardiac arrhythmia or arrhythmic death within 1 year, OESIL score = 3 points, increased risk mortality within 1 year, EGSYS score = 7 points, the same increased risk

within 2 years. *Conclusions.* The correlation between syncopal recurrences and multiple cardiac pathology is a negative predictor for an increased risk of long-term mortality, cardiac disease decompensation and impaired quality of life in patients with cardiac syncope.

Key words: syncope, arrhythmia, valvular heart disease, mortality

Резюме. Синкопа у больного с множественной сердечно-сосудистой патологией

Синкопальные состояния оказывают существенное влияние на качество жизни и её прогноз, особенно, в случаях сочетания синкопальных эпизодов с множественной сердечно-сосудистой патологией (МССП). Целью данной презентации было определение влияния МССП на возникновение синкопальных состояний, влияние коморбидностей на декомпенсацию и качество жизни с расчётом риска долгосрочной смертности у больного с кадиогенной синкопой. Клинический случай включил в себя пациента 64 лет, мужчину, госпитализированный в МКБ «Святая Троица» (15.03.2017) с клиническим диагнозом: Смешанная кардиопатия (ишемическая, гипертоническая, дисметаболическая, легочная), декомпенсированная. Стабильная стенокардия напряжения III ФК. Умеренный стеноз аортального клапана (атеросклеротический), недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов III ст. Артериальная гипертензия, III ст., очень высокий дополнительный риск, концентрическая и эксцентричная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с нарушением расслабления ЛЖ. Мерцательная аритмия, постоянная, тахисистолическая, высокие тромбоэмболический и геморрагический риски, III ФК EHRA. Желудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность, III ФК (NYHA), ст. C (ACC/AHA). Приступы сердечной астмы. Хроническая обструктивная бронхопневмония, III ст. GOLD, в ст. обострения. Сахарный диабет II типа субкомпенсированный, с множественными осложнениями. Кардиогенный цирроз печени. Двусторонний хронический пиелонефрит в неполной ремиссии. Левосторонний нефролитиаз. Результаты. У пациента с МССП наблюдаются повторные синкопы, с интервалом в 2-3 недели и с клиническими шкалами по оценке синкоп: шкала Мартина = 4 балла, с повышенным риском развития сердечной аритмии или аритмическая смерть в течении одного года. Шкала OESIL = 3 балла, показывает очень высокий риск смертности в течении одного года, шкала EGSYS = 7 баллов, высокий риск смертности в течение 2-х лет. Заключение. МССП предрасполагает в развитие к повторным синкопальным состояниям, а сопутствующие коморбидности предрасполагают к декомпенсации основного СС заболевания с ухудшением качества жизни и увеличению риска смертности.

Ключевые слова: обмороки, аритмия, валвулопатия, смертность

Introducere. Sincopa cardiacă este un sindrom clinic frecvent întâlnit în practică, variind de la episoade sincopale unice și benigne – la forme cronice, recurente cu risc vital. De cele mai multe ori afectarea structurală a cordului și dereglările de ritm de tip bloc AV gr.II și III, bloc de ram stâng al fasciculului Hiss, tahicardia ventriculară decurg cu un episod sincopal [4]. Astfel, un pacient cu sincopă cardiacă de etiologie multiplă are un risc crescut de recurențe sincopale și un risc de mortalitate înalt care poate fi calculat prin intermediul scalelor moderne de evaluare a sincopei: Martin, OESIL, EGSYS [1, 2].

Caz raportat. Pacient de 64 ani, bărbat, internat în IMSP Spitalul “Sfânta Treime” (15.03.2017), cu diagnosticul clinic: Cardiopatie mixtă (ischemică, hipertensivă, dismetabolică, pulmonară), decompensată. Angină pectorală stabilă de efort, CF III. Stenoza largă de valvă aortică (aterosclerotică). Insuficiență de valvă mitrală, gr.III. Insuficiență de valvă tricuspida, gr.III. Hipertensiune arterială, gr.III, risc adițional foarte înalt, hipertrofia ventriculului stâng concentrică și excentrică, cu afectarea relaxării miocardului ventriculului stâng. Fibrilație atrială permanentă, tahisistolă, risc trombotic înalt (conform CHA₂DS₂ – VASc) și hemoragic crescut (conform HAS BLED), CF III EHRA. Extrasistolie ventriculară solitară. Insuficiență cardiacă cronică,

CF III (NYHA), st. C (ACC/AHA). Accese de astm cardiac. Bronhopneumopatie obstructivă cronică, st. III GOLD, în exacerbare. Hipertensiune pulmonară moderată. Diabet zaharat tip II, subcompensat, cu complicații multiple. Ciroză hepatică cardiogenă. Pielonefrită cronică bilaterală, în remisie incompletă. Nefrolitiază pe stânga.

Acuze. Slăbiciune generală marcată, vertij, amețeli, episod sincopal cu o zi în ajun, acufene, dispnee mixtă.

Istoricul bolii. Se consideră bolnav aproximativ de 5 ani, când pentru prima dată s-au depistat valorile tensiunii arteriale crescute, cu dereglări de ritm cardiac pe traseul ECG. Primul episod sincopal pacientul l-a suportat acum un an și atestă recurențe sincopale la fiecare 2-3 luni. Pacientul a respectat medicația sistematic. La data de 13 martie, seara, pacientul a suportat o criză hipertensivă asociată cu un episod sincopal și a solicitat serviciul de urgență. La data de 14 martie pacientul se prezintă la medicul de familie care îl orientează către Spitalul Clinic Municipal “Sfânta Treime” pentru a elucida diagnosticul și a selecta tratamentul.

Anamneza eredocolaterală: agravată.

Anamneza patologică: pe parcursul ultimilor 2 ani se atestă următoarele antecedente patologice: angina pectorală stabilă de efort, diabetul zaharat de

tip II, bronhopneumopatia obstructivă cronică, ciroza hepatică cardiogenă, iar pe parcursul ultimilor 5 ani: hipertensiune arterială, valvulopatii (insuficiență VM, gr III, insuficiență VTP, gr III, stenoză largă VAo), fibrilație atrială (precedată de flutter atrial), pielonefrită cronică, nefrolitiază pe stânga.

Datele obiective: starea generală de gravitate medie, poziția pacientului activă, tipul constituțional hiperstenic, culoarea pielii și mucoaselor vizibile sunt roze, acrocianoză. Țesut adipos - pliul cutanat în regiunea Traube - 3 cm, IMC=37 (MC=93 kg, h=176 cm). La auscultație se determină raluri sibilante și ronflante multiple bilateral difuz, FR = 24/min. Aparatul CV: auscultative: zgomotele cardiace ritmice, atenuate, accentul zg.II în punctul aortei; TA=180/80 mm/Hg. Riscul dezvoltării unui eveniment CV major în următorii 5-10 ani, conform scorului SCORE este de 6.5%. Conform Scorului CHA₂DS₂ - VAS_c = 4 puncte, ceea ce reprezintă un risc înalt de a dezvolta un eveniment tromboembolic pe parcursul unui an. Iar scorul HAS BLED denotă un rezultat de 3 puncte, ceea ce reprezintă un risc înalt de dezvoltare a hemoragiei pe parcursul unui an, pacientul necesită precauție la administrarea anticoagulantelor. Aparatul digestiv nu prezintă modificări patologice, palpator ficatul + 2,5cm. Aparatul reno-urinar - semnul Giordani pozitiv bilateral, mai accentuat pe stânga.

Examinările clinice și paraclinice:

Analiza generală a sângelui - Hb - 133 g/l, Er. - $4,1 \times 10^{12}/l$, Le - $9,4 \times 10^9/l$.

Analiza generală de urină - 120 ml, culoare galbenă, densitatea relativă 1015, glucoză absentă, proteina 0,033 g/l, leucocite 50-55 în c/v.

Analiza biochimică a sângelui - ureea - 7 mmol/l, creatinina - 138 mcmmol/l, bilirubina generală - 18,4 mcmmol/l, bilirubina directă - 4,1 mcmmol/l, ALAT - 74 UI/l, ASAT - 95 UI/l, colesterol total - 5,7 mmol/l, glucoza - 3,9 mmol/l, protrombina - 55%, fibrinogenul - 2,88 g/l.

ECG - fibrilație atrială, FCC=115-130 b/min, axa intermediară, extrasistolie ventriculară, semne de hipertrofie a ventriculului stâng.

Radiografia cutiei toracice - Bronșită cronică. Stază pulmonară. Lichid nu se determină. Densificarea pleurei interlobare pe dreapta. Cord dilatată pe dreapta.

Ultrasonografia organelor abdominale: Schimbări difuze moderate în parenchimul ficatului și pancreasului. Colecistită cronică acalculoasă cu stază biliară. Deformare moderată a ductului coledoc. Splenomegalie moderată.

Ecocardiografia: Stenoza moderată a valvei aortice. V max - 2,67 m/s, GP max - 27,62 mmHg. Dilatare considerabilă a AS, AD, VD și moderată a VS. Hipertrofie moderată concentrică și excentrică a miocardului VS, fără obstrucția tractului de ejecție a VS, VTD - 54 mm, SIV - 14 mm, PPVS - 12 mm. Scăderea difuză a capacității contractile a miocardului VS cu FE - 35%. Eco Doppler CS: Vmax - N. Insuf. VM gr.II, VTr gr.II-III, VAP gr.I. Afectarea relaxării miocardului VS. HTP moderată. PSAP = 44 mmHg.

Rezultatele scorurilor clinice de evaluare a sincopei. Scorul Martin = 4 puncte, risc crescut de a prezenta aritmii cardiace sau moarte aritmică în decurs de 1 an. Scorul OESIL = 3 puncte și scorul EGSYS = 7 puncte, ambele denotă un risc de mortali-

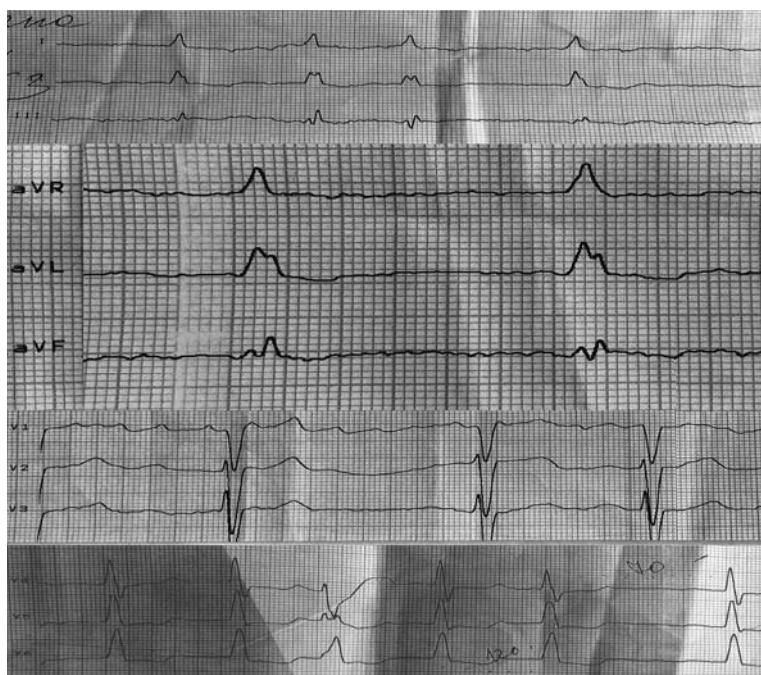


Fig. 1. Electrocardiograma pacientului X (14.03.2017)

ate crescut (pentru scorul OESIL în decurs de 1 an și pentru scorul EGSYS în decurs de 2 ani).

Discuții. Conform datelor literaturii, sincopa ca sindrom clinic are la bază o multitudine de cauze atât cardiace cât și non-cardiace, printre cele mai frecvente cauze cardiace denotă a fi valvulopatiile și dereglările de ritm cardiac, conform Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2009 [3]. Am fost tentați de a ilustra cazul unui pacient cu risc crescut de mortalitate pe termen lung și recurențe de episoade sincopale, care au fost calculate în baza scalelor contemporane de evaluare a sincopelor precum Martin, OESIL, EGSYS, ce sunt necesare și binevenite în managementul pacienților cu stări sincopale [1, 2].

Concluzii

Pacientul care a prezentat cel puțin un episod sincopal necesită a fi investigat minuțios pentru a fi identificată cauza veridică a sincopelor, fie cardiacă, non – cardiacă sau idiopatică. Printre cauzele cardiace cele mai frecvente se dovedesc a fi valvulopatiile și dereglările de ritm cardiac. Patologia CV multiplă

predispune în evoluție pacientul la recurențe sincopale, iar prezența comorbidităților predispune la decompensarea patologiei de bază cu alterarea calității vieții și creșterea riscului de mortalitate la 1 an cu 3-4 puncte (conform scorurilor OESIL și Martin) și la 2 ani cu 7 puncte (conform scorului EGSYS).

Bibliografie

1. Moya Angel, Sutton Richard, Ammirati Fabrizio, Blanc Jean-Jacques, Brignole Michele et al. *Ghidul privind diagnosticul și managementul sincopelor (versiunea 2009)*. European Heart Journal (2009) 30, 2731–2671.
2. Mark H. Ebell. *Risk Stratification of Patients Presenting with Syncope*. Point-of-Care Guides. American Family Physician. www.aafp.org/afp. Volume 85, Number 11, June 1, 2012; 1051-1052.
3. Poggi A., Massimiliano Pinelli. *Score clinici nei pazienti con perdita di coscienza transitoria*. ARGOMENTO DELL'ANNO – Gli scores in medicina. Decidere in Medicina - Anno XIV, 2014; 80-91.
4. Soroceanu Ala, Grib Livi, Georgeta Mihalache, Serghei Soroceanu. *Sincopa. Elaborare metodică*. Chișinău 2016.

OBEZITATEA ȘI METABOLISMUL OSOS

Carolina Pinterschi – cercet. șt.,

Stela Vudu – cercet. șt.,

Lorina Vudu – conf. univ., dr. șt. med.

Laboratorul de endocrinologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205537, pinterschicarolina@gmail.com

Rezumat

Obezitatea și osteoporoza sunt două afecțiuni cu o prevalență în permanentă creștere și un impact vădit asupra morbidității și mortalității la nivel mondial. Corelația dintre compoziția corpului și metabolismul osos reprezintă o temă de cercetare mereu actuală și controversată. Studiile efectuate la pacienții cu obezitate au descris mai multe mecanisme biologice prin care masa corpului influențează starea sănătății osoase. Scopul acestui articol este de a aprecia corelația dintre obezitate și masa osoasă prin prisma datelor recente de cercetare.

Cuvinte-cheie: obezitate, osteoporoza, densitate osoasă

Summary. Obesity and bone metabolism

Obesity and osteoporosis are two common diseases with an increasing prevalence and a high impact on morbidity and mortality which have become major global health problems. The relationship between body composition and bone metabolism presents a growing interest. Studies in patients with obesity have described many of biologic mechanisms by which body composition influences bone mass. This review examines the correlation between obesity and bone mass through data from recent research studies.

Key words: obesity, osteoporosis, bone density

Резюме. Ожирение и костный обмен

Ожирение и остеопороз являются двумя распространенными заболеваниями, которые благодаря неуклонно растущей распространенности и высоким воздействием на заболеваемость и смертность, стали главными проблемами здравоохранения. Взаимосвязь между составом тела и костным метаболизмом вызывает растущий интерес. Исследования пациентов с ожирением описали многие биологические механизмы, с помощью которых состав тела влияет на массу костей. В этом обзоре рассматривается взаимосвязь между ожирением и костной массой на основе данных последних исследований.

Ключевые слова: ожирение, остеопороз, минеральная плотность костной ткани

Introducere. Obezitatea și osteoporoza sunt două afecțiuni cu o prevalență în permanentă creștere și un impact vădit asupra morbidității și mortalității la nivel mondial.

Obezitatea este definită de OMS ca o acumulare anormală sau excesivă de țesut adipos, care afectează starea de sănătate [1]. Datorită numeroaselor comorbidități, această boală a devenit la ora actuală o cauză a scăderii speranței de viață. Ea este responsabilă pentru 80% din cazurile de diabet zaharat de tip 2, 35% cardiopatie ischemică și 55% boală hipertensivă, printre adulții din Europa. Se estimează că fiecare al 13-lea deces din Europa este condiționat de excesul ponderal [2].

Osteoporoza este definită de NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis ca o boală a scheletului caracterizată prin compromiterea rezistenței mecanice a osului, care are ca consecință creșterea riscului de fracturi. Conform International Osteoporosis Foundation, 1 din 3 femei și 1 din 5 bărbați după vârsta de 50 ani, vor suporta o fractură din cauza osteoporozei. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), diagnosticul clinic de osteoporoză se stabilește în baza indicilor densității minerale osoase (DMO) și prezenței fracturilor. DMO este cantitatea de masă osoasă per unitate de volum (densitatea volumetrică) sau per unitate de suprafață (densitate zonală), ambele fiind măsurate prin tehnici de densitometrie (osteodensitometrie) [3].

Influența modificărilor metabolice induse de obezitate asupra stării de sănătate a osului a fost mereu o temă de cercetare actuală și controversată, corelația rămânând neclară până în prezent.

Pe parcursul a mai mulți ani s-a descris o corelație pozitivă dintre indicele masei corpului (IMC) și DMO, excesul ponderal fiind considerat un factor protectiv pentru sistemul osos. Iar printre factorii majori care determină rolul protectiv față de osteoporoză sunt sarcina crescută asupra scheletului cortical, stimularea directă a formării osoase de către leptină, activitatea crescută a aromatazei, nivelul crescut de estradiol care diminuează intensitatea resorbției osoase și stimulează formarea osoasă [4].

Dar, rezultatele cercetărilor recente privitor la riscul crescut de fracturi la persoanele cu obezitate, a dus la formarea conceptului că totuși modificările metabolice induse de obezitate, precum diabetul zaharat tip 2, sindromul metabolic, alterarea toleranței la glucoză, insulinorezistența, hiperglicemia și inflamația reprezintă un substrat perfect pentru o sănătate osoasă deficitară.

Scopul acestui articol este de a aprecia corelația dintre obezitate și masa osoasă prin prisma datelor recente de cercetare.

Material și metode. Acest reviu a fost efectuat prin analiza datelor prezente în baza de date PubMed. Pentru identificarea articolelor au fost aplicate următoarele formule: "obesity" and "bone health", "adiponectin" "ghrelin" "leptin" and "BMD", "bone biomarkers", "bone metabolism". Au fost returnate 1799 articole. Ca criterii de excludere au fost: articole în alte limbi decât engleza, articolele care nu au prezentat interes direct pentru analiză, articolele care au avut alte scopuri decât relevarea corelației obezitate/metabolism osos, articole care au relatat studii clinice cu aplicarea tratamentului medicamentos, abstracte. În rezultatul aplicării criteriilor de excludere au fost selectate 280 articole.

Rezultate și discuții. Mecanismele prin care modificările metabolice induse de obezitate afectează metabolismul osos sunt multiple și parțial înțelese. Este cunoscut faptul că și adipocitele și osteoblastele sunt derivate din celulele stem mezenchimale pluripotente. Astfel, obezitatea stimulând diferențierea adipocitelor cu acumularea țesutului adipos, duce la diminuarea diferențierii osteoblastelor și formării osoase [5]. Țesutul adipos este o sursă de hormoni precum leptina, adiponectina, adipsina, care sunt cunoscuți prin capacitatea lor de a afecta direct sau indirect remodelarea osoasă.

Adiponectina este un hormon derivat din țesutul adipos, implicat în multiple funcții biologice ale organismului precum insulinorezistența, diabet, obezitate, boli cardiovasculare [8]. Nivelul adiponectinei la persoanele supraponderale și obeze, comparativ cu cele normoponderale este mai mic, și tinde să crească odată cu pierderea greutatei corporale. Studiile relevă că adiponectina contribuie la producerea ligandului receptorului activator al factorului kappa- β (RANKL), care la rândul său, stimulează diferențierea și formarea osteoclastelor. Mai mult, adiponectina poate inhiba secreția de osteoprogerină, un inhibitor al osteoclastogenezei, în osteoblaste. Astfel se sugerează că nivelul scăzut al adiponectinei în obezitate poate oferi osteoprotecție [7]. Mai mulți autori descriu corelația inversă între nivelul adiponectinei serice și densitate minerală osoasă, atât la femei cât și la bărbați [8, 9]. Totuși, efectele adiponectinei asupra metabolismului osos rămân controversate, alți autori susținând că la persoanele normoponderale, aceasta poate crește masa osoasă prin supresia diferențierii și activității osteoclastelor [10]. Astfel, la persoanele obeze nivelul ei fiind scăzut, deci și rolul osteoprotectiv va diminua.

Leptina este un hormon derivat din țesutul adipos, în special din cel subcutan. Nivelul ei la persoanele obeze este crescut, concentrația fiind direct proporțională cu masa grasă totală. Prin acțiune directă sau

indirectă, leptina reprezintă un regulator important în remodelarea osoasă [11]. Osteoblastele adulte primare și condrocitele posedă receptori către leptină, prin care are loc stimularea directă a creșterii și metabolismului osos [12]. Alte studii relatează că leptina poate acționa asupra metabolismului osos prin activarea factorului de creștere a fibroblastelor (FGF 23) [13]. Indirect, leptina diminuează sinteza serotoninei și inhibă receptorii serotoninergici, mecanism care va contribui la creștere osoasă [14]. Totodată, leptina potențează acțiunea hormonilor estrogeni, cortizolului, IGF-1, parathormonului, care la fel manifestă efect osteoprotector [15]. La persoanele obeze leptina manifestă efect protector asupra țesutului osos prin interacțiunea cu RANKL/RANK/sistem osteoprogenină [16].

Grelina este o peptidă orexigenică secretată în stomac și este un secretagog GH. Nivelul grelinei este redus la persoanele cu obezitate [17]. Grelina pare să fie implicată în metabolismul osos prin modularea autocrină și paracrină a diferențierii și activității osteoblastelor [18]. Ea a fost găsită în osteoblaste, stimulând proliferarea și inhibând apoptoza acestora [19]. Totodată, un alt studiu relatează că grelina este asociată cu DMO trabeculară și nu cu cea totală sau corticală la femeile în postmenopauză [20].

Insulina și IGF-1 induc o varietate de răspunsuri metabolice și de creștere, manifestând un rol important în reglarea anabolică a metabolismului osos. Insulina stimulează direct osteoblastele, dar și constituie o buclă reglatoare între os și pancreas prin osteocalcină [21].

Mai multe studii relatează că starea țesutului osos este influențată de hormonii steroizi circulanți. Corelația dintre deficitul de estrogeni în perioada perimenopauzei și accelerarea pierderii masei osoase a fost bine documentată. Dar, la femei obeze în perioada postmenopauzală, se observă o secreție intensă a androstendionului de către suprarenale, aromatizarea căruia duce la creșterea nivelului de estrogeni în sânge [22]. Un alt mecanism prin care crește nivelul de osteoprotecție este transformarea dihidroepiandrosteronului secretat de suprarenale în estronă prin interacțiunea aromatazei P450, direct la nivel de osteoblaste, stimulând formarea osoasă și inhibând diferențierea mezenchimală a celulelor în adipocite [23]. Totodată, comparativ cu femeile normoponderale, cele obeze au un nivel mai scăzut de SHBG, ceea ce duce la creșterea nivelului de hormoni liberi circulanți [24]. La bărbați, ca și în cazul femeilor, pierderea masei osoase se datorează nivelului scăzut de steroizi sexuali, necesari pentru creșterea și dezvoltarea osoasă [25].

Cortizolul este un alt hormon care influențează creșterea osteoblastelor, dar și a osteoclastelor. Astfel,

s-a demonstrat că un nivel crescut al cortizolului, precum poate fi întâlnit la persoanele cu obezitate, corelează cu o descreștere a masei osoase și a markerilor de creștere ca osteocalcina [26].

Țesutul adipos reprezintă o sursă de citokine proinflamatorii care posedă nu doar efect distructiv asupra osului, ci reglează secreția altor hormoni cu impact asupra osului [27]. Obezitatea induce resorbția osoasă prin stimularea citokinelor proinflamatorii ca IL-6 și TNF- α , mediatori ai procesului de diferențiere a osteoclastelor și resorbției osoase. Aceste citokine sunt capabile să stimuleze activitatea osteoclastelor prin reglarea căii RANKL/RANK/osteoprogenină. Cu toate că IL-6 este un factor recunoscut al resorbției osoase, sunt studii care relatează că IL-6 stimulează proliferarea și diferențierea osteoblastelor [28]. Acțiunea moleculară a TNF- α în resorbția osoasă, în mare măsură, este o consecință a abilității de stimulare a factorului nuclear (NF kappaB) de transcripție. Această cale este un mediator perfect pentru o transducere (RANKL)-indusă, astfel TNF- α potențial stimulează formarea osteoclastelor. De fapt, RANKL, membru a familiei de TNF citokine, joacă un rol decisiv în proliferarea precursorilor osteoclastelor [29].

Vârsta, insulinorezistența, sindromul metabolic, diabetul zaharat, deficitul de hormoni sexuali la fel induc un proces inflamator sistemic, cu creșterea citokinelor inflamatorii și favorizarea dezvoltării osteoporozii.

Starea țesutului osos este influențată nu doar de cantitatea țesutului adipos, ci și de distribuția acestuia. Studiile recente sugerează că țesutul adipos abdominal, visceral și a măduvei osoase sunt asociate cu o DMO joasă, porozitate corticală crescută, formare osoasă scăzută și volum trabecular redus. Pe când, țesutul adipos subcutan pare a fi protector sau neutru față de sănătatea osoasă [30].

Concluzii

Numeroase mecanisme sunt sugerate pentru a elucida corelația complexă dintre sistemul osos și țesutul adipos. Sistemul endocrin, adipokinele și procesul inflamator au fost descrise ca elemente a acestei interacțiuni. Adipokinele, precum leptina, adiponectina, grelina, influențează direct metabolismul osos. Citokinele proinflamatorii la fel s-au dovedit să stimuleze formarea osteoclastelor. Totuși, mecanismul de acțiune a acestor factori asupra sănătății osoase rămâne controvers, în special din cauza că unii factori manifestă un impact atât pozitiv, cât și negativ. Spațiul de cercetări pentru explicarea acestei corelații este deschis.

Bibliografie

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. WHO. The challenge of obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary. Branca F, Nikogosian and Tim Lobsten (editors) Regional Office for Europe. Copenhagen. 2007.
3. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2007; 10:102–110. doi: 10.1016/j.jocd.2006.11.001.
4. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: Is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:35-43.
5. Cao JJ, Effects of obesity on bone metabolism, *J Orthop Surg Res.* 2011 Jun 15;6:30. doi: 10.1186/1749-799X-6-30.
6. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941–946.
7. Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, et al. EY Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006;21:1648-56.
8. Richards, J.B.; Valdes, A.M.; Burling, K.; Perks, U.C.; Spector, T.D. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 1517–1523.
9. Peng, X.-D.; Xie, H.; Zhao, Q.; Wu, X.-P.; Sun, Z.-Q.; Liao, E.-Y. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. *Clin. Chim. Acta* 2008, 387, 31–35.
10. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331:520–526.
11. Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101:3258-3263.
12. Driessler F, Baldock PA. Hypothalamic regulation of bone. *J Mol Endocrinol.* 2010; 45(4):175–81.
13. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin d3 synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(8):1711–23.
14. Yadav VK, Oury F, Suda N, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell.* 2009; 138(5):976–89.
15. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011; 108(16):6585–90.
16. Lamghari, M.; Tavares, L.; Camboa, N.; Barbosa, M.A. Leptin effect on RANKL and OPG expression in MC3T3-E1 osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 2006, 98, 1123–1129.
17. Gasco V, Beccuti G, Marotta F, et al. Endocrine and metabolic actions of ghrelin. *Endocr Dev.* 2010; 17:86–95.
18. Fukushima, N.; Hanada, R.; Teranishi, H.; Fukue, Y.; Tachibana, T.; Ishikawa, H.; Takeda, S.; Takeuchi, Y.; Fukumoto, S.; Kangawa, K.; et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J. Bone Miner. Res.* 2005, 20, 790–798.
19. Nikolopoulos D1, Theocharis S, Kouraklis G. Ghrelin, another factor affecting bone metabolism. *Med Sci Monit.* 2010 Jul;16(7):RA147-62.
20. Napoli, N.; Pedone, C.; Pozzilli, P.; Lauretani, F.; Ferrucci, L.; Incalzi, R.A. Adiponectin and bone mass density: The InCHIANTI study. *Bone* 2010, 47, 1001–1005.
21. Ogata N1, Chikazu D, Kubota N et al. Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest.* 2000 Apr; 105(7):935-43.
22. Nawata H, Tanaka S, Takayanagi R, et al. Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;3:165-174.
23. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, et al. Effect of obesity on conversion of plasma androstendion to estron in postmenopausal women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130:448-455.
24. Haffner, S.M.; Katz, M.S.; Stern, M.P.; Dunn, J.F. Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. *Int. J. Obes.* 1989, 13, 1–9.
25. Karsenty, G. The mutual dependence between bone and gonads. *J. Endocrinol.* 2012, 213, 107–114.
26. Misra M, Miller KK, Almazan C, et al. Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004; 89(10):4972–80.
27. Madhusmita Misra, MD, MPH1,2 and Anne Klibanski, MD1 Anorexia Nervosa, Obesity and Bone Metabolism *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013 September ; 11(1): 21–33.
28. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H: Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews* 2002, 23(1):90-119. Khosla S: Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001, 142(12):5050-5055.
29. Targownik, L.E.; Bernstein, C.N.; Leslie, W.D. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas* 2013, 76, 315–319.
30. Ng, A.C.; Melton, L.J.; Atkinson, E.J.; Achenbach, S.J.; Holets, M.F.; Peterson, J.M.; Khosla, S.; Drake, M.T. Relationship of adiposity to bone volumetric density and microstructure in men and women across the adult lifespan. *Bone* 2013, 55, 119–125.

SIMPTOME FRECVENTE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ – MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE SAU SIMPTOME ASOCIATE?

Inna Vengher – conf. cercet., dr. șt. med.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Iulianna Lupașco – conf. cercet., dr. șt. med.,
Gheorghe Harea – cercet. șt.,
Natalia Taran – conf. cercet., dr. șt. med.,
Elena Chirvas – cercet. șt.,
Tatiana Ghelmici – cercet. șt.

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 69053013, inna.vengher@gmail.com

Rezumat

Tabloul clinic în hepatitele cronice (HC) virale deseori este asimptomatic sau cu simptome minimale, care pot avea un spectru variat. Deseori este dificil de apreciat în ce măsură simptomul este rezultatul acțiunii patogenetice a virusului sau este unul asociat bolii de bază și se dezvoltă prin mecanisme adiționale, inclusiv psihosomatice. Scopul cercetării a fost de a studia prevalența tulburărilor de somn, a simptomelor de reflux și dispeptice la bolnavii cu hepatite cronice virale în funcție de activitatea procesului hepatic și de prezența depresiei. În studiu au fost incluși 147 pacienți cu HC virale (B, C; D) și 29 persoane sănătoase în calitate de lot martor (LM). Toți participanții au fost examinați clinic și paraclinic. Chestionarele au conținut întrebări despre existența simptomelor de reflux (pirozis, regurgitații) și dispeptice (durere epigastrică, sindromul postprandial) la momentul examinării și în perioada antediagnostică. Statutul depresiv și formele de insomnie s-au determinat cu ajutorul testului Hamilton-21. Scoruri depresive au acumulat 85% din pacienți versus 14% în LM. Rezultatele au arătat o prevalență semnificativ mai mare a simptomelor de reflux și dispeptice după diagnosticarea HC virale comparativ cu perioada antediagnostică, în special din contul persoanelor depresive. Prevalența simptomelor gastrointestinale și a tulburărilor de somn în HC virale a fost superioară la pacienții depresivi versus cei nondepresivi și nu depinde de activitatea transaminazelor. Aceste rezultate tind să confirme ipoteza că simptomele de reflux și dispeptice, la fel ca și tulburările de somn, sunt, într-o măsură mai mare, influențate de factorii psihosociali după depistarea bolii, decât să reprezinte manifestări extrahepatice datorate mecanismelor patogenetice ale hepatitei virale.

Cuvinte-cheie: hepatite cronice, dispepsie, reflux, tulburări de somn, depresie

Summary. The common symptoms in chronic viral hepatitis – are those extrahepatic manifestations or associated symptoms?

The clinical picture in chronic viral hepatitis (ChVH) could be often asymptomatic or presenting minimal, but very diverse symptoms. Sometimes it is difficult to determine whether the symptom is caused by viral infection pathogenic mechanisms or by manifestation of associated conditions, developed by additional psychosomatic mechanisms. The aim of this research was to study the prevalence of sleep disorders, reflux and dyspeptic symptoms in patients with ChVH, in dependence on the activity of the hepatic process and on the presence of depression. There were examined 147 patients with ChVH (B, C, D) and 29 healthy subjects served as a control group (CG). A clinical and paraclinical examination was conducted. The questionnaires contained questions about the presence of reflux symptoms (heartburn, regurgitation) and dyspepsia (epigastric pain, postprandial syndrome) at the time of the study and in the period prior to detection of hepatitis. Depression was assessed by the help of the Hamilton-21 scale, which contains information on various types of sleep disorders. The depression positive scales were found in as much as 85% of hepatitis patients and only 14% in CG. The results showed a significantly higher prevalence of reflux and dyspeptic symptoms after diagnosis of ChVH in comparison with the pre-diagnostic period, mainly in depressive patients. The prevalence of gastrointestinal symptoms and sleep disorders in ChVH was higher in depressed patients versus non-depressive ones; the activity of transaminases did not affect the frequency of these symptoms. These results tend to confirm the hypothesis that reflux and dyspeptic symptoms as well as sleep disorders are more likely influenced by psychosocial factors following the detection of the disease than being extrahepatic manifestations due to pathogenetic mechanisms of viral hepatitis.

Key words: chronic hepatitis, dyspepsia, reflux, sleep disorders, depression

Резюме. Частые симптомы при хронических вирусных гепатитах – внепеченочные проявления или сопутствующие симптомы?

Течение хронических вирусных гепатитов (ХВГ) часто протекает асимптоматично, или же болезнь протекает с минимальными, но весьма разнообразными симптомами. Часто бывает сложно определить насколько симптом обусловлен патогенетическими механизмами вирусной инфекции или же является проявлением сопутствующих

основному заболеванию состояний, развивающихся по дополнительным механизмам, в том числе психосоматическим. Целью данного исследования было изучение частоты нарушений сна, симптомов рефлюкса и диспепсии у больных с ХВГ, в зависимости от активности печеночного процесса и от наличия депрессии. Обследовано 147 пациентов с ХВГ (D, C, D) и 29 здоровых человека в качестве контрольной группы (КГ). Было проведено клиническое и параклиническое обследование. Опросники содержали вопросы о наличии симптомов рефлюкса (изжога, регургитации) и диспепсии (эпигастральная боль, постпрандиальный синдром) к моменту исследования и в период до обнаружения гепатита. Депрессию оценивали по шкале Гамильтона-21, в которой содержится информация о различных типах нарушений сна. Депрессия обнаружена у 85% пациентов с ХВГ в сравнении с 14% в КГ. Результаты указывают значительно более высокую частоту симптомов рефлюкса и диспепсии после обнаружения ХВГ в сравнении с пре-диагностическим периодом, в основном за счет депрессивных больных. Частота нарушений сна выше при депрессии, в сравнении с ее отсутствием при ХВГ. Активность трансаминаз не повлияла на частоту симптомов. Данные результаты говорят в пользу подтверждения гипотезы о главенствующей роли психосоматических механизмов в возникновении симптомов рефлюкса, диспепсии и нарушений сна после выявления ХВГ и в меньшей степени они являются следствием непосредственного патогенеза ХВГ.

Ключевые слова: хронические гепатиты, диспепсия, рефлюкс, нарушения сна, депрессия

Introducere. Hepatitele cronice (HC) virale deseori sunt diagnosticate ocazional din motivul tabloului clinic nespecific [1]. Pacienții sunt, de obicei, asimptomatici sau simptomele pot fi minimale și neglijate. Cel mai frecvent pacienții cu hepatite cronice virale prezintă fatigabilitate, depresie, simptome gastrointestinale, dereglările de somn; sunt posibile mialgii, artralгии, vasculite etc. [1]. Având în vedere varietatea manifestărilor posibile, în unele cazuri este dificil de a determina dacă simptomul se datorează mecanismelor patogenetice ale HC virale (manifestare extrahepatică) sau este asociat bolii hepatice și se datorează altor stări concomitente.

Se consideră că manifestările extrahepatice la pacienții cu hepatita cronică virală C (HCVC) au o pondere de aproximativ 36%, cu toate că prevalența lor reală nu se cunoaște. Către manifestările extrahepatice cele mai frecvente se referă cele cutanate, neurologice, renale, reumatologice, în special, datorate crioglobulinemiei [2-4].

Publicațiile relevante din literatura specială menționează că fatigabilitatea este deseori prezentă (după diferiți autori în 53-81%) la pacienții cu hepatite cronice [5,6]. În opinia savanților natura fatigabilității pare să fie în legătură cu gradul depresiei mai mult decât cu activitatea procesului în ficat [1,7].

Apariția depresiei, la fel înregistrată frecvent în hepatitele cronice virale, se consideră rezultatul interacțiunii mai multor mecanisme: reacție psihogenă la depistarea maladiei [8], acțiunea nemijlocită a virusului asupra sistemului nervos central, dependență de leziunea hepatică [9,10].

Tulburările de somn, care pot fi, pe de o parte, componente ale statutului depresiv, pe de altă parte, pot avea și o cauză biologică condiționată de starea funcțională a ficatului în hepatita cronică sau de acțiunea directă a virusului. Însă acest aspect necesită studii suplimentare [11,12].

Simptomele gastrointestinale, cum sunt simp-

tomele de reflux și cele dispeptice, de asemenea, se întâlnesc la pacienții cu hepatite cronice virale mai frecvent decât în populația generală. Mecanismul apariției lor la acest contingent de bolnavi a fost puțin studiat. Există opinia că apariția simptomelor de reflux și dispeptice poate avea caracter psihosomatic și să reflecte procesul somatizării pe un fundal anxios depresiv [13]. Cu toate acestea, necesită studiere și acțiunea nemijlocită a infecției virale asupra stării mucoasei gastrointestinale, asupra pragului de sensibilitate viscerală și a proceselor de motilitate.

Scop. De a studia prevalența tulburărilor de somn, a simptomelor de reflux și dispeptice la bolnavii cu hepatite cronice virale în funcție de activitatea procesului hepatic și a statutului depresiv.

Material și metode. În studiu efectuat la baza catedrei de Medicină internă N4 în secția hepatologie a SCR în perioada anilor 2002-2005 au fost incluși 147 pacienți cu hepatite cronice virale (B, C, D): VHC – 42 (28,57%); VHB – 35 (23,81%); VHB+VHD – 40 (27,21%); VHC+VHB – 26 (17,69%); VHC+VHB+VHD – 4 (2,72%). Vârsta medie a bolnavilor a fost de 37,3±0,89 ani, 84 (57,14%) bărbați și 63 (42,86%) femei. În calitate de lot martor au fost examinate 29 persoane practic sănătoase, vârsta medie 30,97±0,89 ani ani, bărbați 65,51%.

Toți pacienții au fost examinați clinic. Manifestările clinice s-au înregistrat în anchete speciale care conțin informație despre existența și expresivitatea simptomelor. Au fost analizate separat simptomele de ordin astenic (fatigabilitatea, iritabilitatea, tulburările de somn). Dintre simptomele gastrointestinale studiul s-a axat pe analiza simptomelor de reflux și dispeptice (durere epigastrică, simptome postprandiale).

Statutul emoțional a fost investigat cu ajutorul scorului Hamilton (HDRS-21), care în funcție de scorul acumulat se interpretează ca: lipsa depresiei (0-7 puncte), prezența depresiei (≥8 puncte). În componența testului Hamilton sunt incluși 3 itemi care apre-

ciază tipul tulburărilor de somn. Astfel itemul 4 reflectă tulburările de adormire (insomnia early), itemul 5 – somnul neliniștit sau întrerupt pe parcursul nopții (insomnia middle), itemul 6 – insomnia matinală la sfârșitul nopții (insomnia late).

Investigațiile de laborator și instrumentale au fost efectuate pentru confirmarea diagnosticului de HC virală, aprecierea stării funcționale a ficatului: activitatea sindromului de citoliză, colestază, imunoinflamator, hepatoriv, de hipertensiune portală.

Rezultate. Scoruri depressive (≥ 8 puncte Hamilton) au acumulat 85,03% (125) din pacienții cu hepatite cronice virale, versus 13,79% (4) în lotul martor, $p < 0,001$. Scorurile medii ale HDRS au fost semnificativ mai înalte în HC virale comparativ cu lotul martor ($14,65 \pm 0,53$ vs $4,72 \pm 0,43$). A fost analizată distribuția pacienților în funcție de punctajele Hamilton acumulate (gradul depresiei): D0 (lipsa depresiei, 0-7 puncte) – $n=22$ (14,97%); D1 (depresie ușoară, 8-16 puncte) – $n=78$ (53,06%); D2-3 (depresie moderată și severă, 17-52 puncte) – $n=47$ (31,97%).

La mai mult de o treime (38,78%) din pacienții hepatita virală a fost diagnosticată ocazional, aceste persoane în perioada ante-diagnostică nu prezentau careva simptome sau le ignorau. În aceeași proporție 38,78% ($n=57$) din participanții în perioada ante-diagnostică prezentau simptome dispeptice, mai puțini 18,37% ($n=27$) aveau durere epigastrică și 7,48% ($n=11$) aveau pirozis.

În perioada interogării pacienților (≥ 6 luni după stabilirea diagnosticului de hepatită virală cronică) prevalența simptomelor menționate s-a înregistrat în

proporție mai mare: pirozis – în 23,13% ($n=34$) cazuri, eructații – în 13,61% ($n=20$), durere epigastrică – la 53,37% ($n=52$), plenitudine postprandială și/sau sațietate precoce – la 66,67% ($n=98$) (Tabelul 1).

Prevalența simptomelor menționate a fost mai mare la pacienții depresivi (≥ 8 puncte HDRS) versus pacienții nondepresivi (0-7 puncte HDRS) (Tabelul 2).

La pacienții cu HC virale din acest studiu cu ajutorul chestionarelor s-a apreciat existența tulburărilor de somn. Astfel tulburările de adormire au fost prezente la 69,39% dintre respondenți, somn neliniștit pe parcursul nopții au menționat 51,70%, iar trezirile matinale – 22,45% din respondenți. Dintre factorii care au influențat frecvența insomniilor menționăm prezența depresiei – s-a determinat o pondere mai mare a tuturor tipurilor de insomnie la pacienții depresivi versus cei nondepresivi (Tabelul 3). Activitatea transaminazelor nu a influențat prevalența tulburărilor de somn.

Discuții. Cele mai comune simptome în hepatitele cronice virale sunt: fatigabilitatea, simptomele dispeptice, depresia. Stabilirea relației cauzale între infecția cu virusul hepatic și depresia este dificilă. Ipoteza susținută de majoritatea autorilor este că originea depresiei în hepatita C rezultă din determinante fiziologice ale organismului, particularitățile virusului, statutul emoțional și sănătatea fizică a persoanei, conceptele personale despre boală și existența opțiunilor de tratament accesibile [10].

Au fost descrise scăderea capacității de lucru și a adaptării sociale, neacceptarea bolii și amplificarea

Tabelul 1

Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatite cronice virale înainte de diagnosticarea bolii și după ce boala a fost diagnosticată

Simptomul	Până la diagnosticarea hepatitei cronice virale ($n=147$), % (nr)	După ≥ 6 luni de la diagnosticarea hepatitei cronice virale ($n=147$), % (nr)	P
Pirozis	7,48% (11)	23,13% (34)	<0.001
Eructații	0	13,61% (20)	<0.001
Durere epigastrică	18,37% (27)	53,37% (52)	<0.001
Simptome dispeptice postprandiale	38,78% (57)	66,67% (98)	<0.001

Tabelul 2

Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatită cronică virală depresivi și nondepresivi

Simptomul	Pacienți cu HC virale depresivi ($n=125$), % (nr)	Pacienți cu HC virale nondepresivi ($n=22$), % (nr)	P
Pirozis	26,40% (33)	4,55% (1)	<0.001
Eructații	16,00% (20)	0	<0.001
Durere epigastrică	39,20% (49)	13,64% (3)	<0.01
Simptome dispeptice postprandiale	72,80% (91)	31,82% (7)	<0.001

Tabelul 3

Prevalența tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale depresivi și nondepresivi

Simptomul	Pacienți cu HC virale depresivi (n=125), % (nr.)	Pacienți cu HC virale nondepresivi (n=22), % (nr.)	P
Probleme de adormire	72,80%	50,00%,	<0.05
Somn neliniștit pe parcursul nopții	59,20%	9,09%;	<0.001
Traziri matinale precoce	22,45%	0%	<0.01

rolului subiectiv al simptomelor la pacienții cu hepatită cronică virală C [14]. Se studiază natura simptomelor neuropsihiatrice în HCVC [15].

În literatură găsim cercetări care sugerează existența impactului procesului diagnostic per se asupra statutului emoțional și a calității vieții persoanelor cu hepatită cronică virală C [8], fapt ce corespunde cu rezultatele studiului prezentat. În cercetarea prezentată au fost diagnosticat prin instrumente psihometrice sensibile scoruri depresive la 85% din pacienți cu HC virală. Gradul și structura depresiei nu au fost în legătură cu starea funcțională a ficatului.

Suplimentar, boala somatică pare să inducă distres psihologic prin frica de progresare a bolii și acesta, ulterior, poate contribui la dezvoltarea simptomelor dispeptice și de reflux [13]. A fost arătat că stresul, anxietatea, depresia influențează evacuarea gastrică, care are rol patogenetic atât în boala de reflux gastroesofagian, cât și în dispepsia funcțională [16]. Fapt, susținut și de rezultatele noastre: prevalența simptomelor de reflux și a celor dispeptice semnaleză o creștere semnificativă după diagnosticarea HC virale comparativ cu frecvența lor în perioada antediagnostică. această creștere a prevalenței simptomelor gastrointestinale funcționale poate fi explicată prin îngrijorarea pentru sănătate, care pe un fundal anxios depresiv tinde să fie somatizată. Reflectarea acestei somatizări o găsim prin apariția și exacerbarea simptomelor de reflux și dispeptice la pacienții din studiu.

În infecțiile cu virusuri hepatice, la stadiile de ciroză hepatică avansată, tulburările de somn fac parte din spectrul de simptome atribuite encefalopatiei hepatice [17]. Totuși literatura accentuează faptul că dereglările de somn pot exista înainte de a debuta ciroza, sugerând că encefalopatia hepatică nu este unicul factor de impact asupra somnului la pacienții cu maladii cronice difuze ale ficatului. CU toate acestea există un număr limitat de publicații, consacrate tulburărilor de somn în HC virale la stadiul precirotic. Unii autori prezintă o prevalență de 60-65% [11,18], cu o relație moderată între scăderea calității somnului și severitatea fatigabilității [19]. Referitor la natura tulburărilor de somn la pacienții noncirofici, există opinia că virusul hepatic C posedă acțiune neurovi-

rulentă și afectează sistemul nervos central prin mecanismul ”calului Troian” [9]. Acest postulat se confirmă și prin cercetările neuroimagistice [20]. Până în prezent nu există un mecanism universal unanim acceptat de influență asupra somnului în hepatitele cronice virale în lipsa cirozei și nu este clarificat care influențe sunt primordiale [13].

În studiul realizat de noi, ponderea tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale este mare și atinge cifra de 69% pentru problemele de adormire. Reieșind din rezultatele noastre somnul a fost influențat, în special, de statutul emoțional, deoarece pentru toate tipurile de insomnie au fost apreciate diferențe veridice în funcție de prezența depresiei. Ponderea tulburărilor de somn la pacienții cu HC virale din acest studiu nu s-a deosebit în funcție de valorile transaminazelor.

Concluzii

Rezultatele cercetării noastre evidențiază o pondere mare a simptomelor de reflux, dispeptice și a tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale, în special din contul pacienților depresivi, în lipsa dependenței de activitatea procesului hepatic. Se observă apariția simptomelor gastrointestinale în perioada după diagnosticarea hepatitei virale, reflectând somatizarea anxietății și a depresiei. Aceste rezultate tind să confirme ipoteza că simptomele de reflux și dispeptice, la fel ca și tulburările de somn sunt, într-o măsură mai mare, influențate de factorii psihosociali, decât să reprezinte manifestări extrahepatice dezvoltate prin mecanismele patogenetice ale hepatitei virale.

Bibliografie

1. Abdo AA. *Hepatitis C and Poor Quality of Life: Is it the Virus or the Patient?* Saudi J Gastroenterol. 2008; 14(3), p. 109–113.
2. Sterling RK, Bralow S. *Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus.* Curr Gastroenterol Rep. 2006; 8(1), p.53-9.
3. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection.* Ther Adv Infect Dis. 2016 Feb;3(1), p. 3-14.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C.* Gastroenterology. 2015; 149(6), p. 1345-60.
5. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles

MH, Mercadier A, et al. *Fatigue in patients with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat. 2002; 9, p. 295–303.

6. Kenny-Walsh E. Irish Hepatology Research Group. *Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin*. N Engl J Med. 1999;340, p. 1228–33.

7. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, et al. *Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL)*. Ann Hepatol. 2010-Dec;9(4), p. 419-27.

8. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. Hepatology. 1999; 30(5), p. 1299-301.

9. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006; 18, p. 333–338.

10. Cutler N, Ac L *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. January 19, 2009. http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html

11. Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, Perry W. *Role of Sleep Disturbance in Chronic Hepatitis C Infection*. Curr Hepat Rep, 2010; 9(1), p. 25–29.

12. Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, Novak M. *A review of sleep disturbance in hepatitis C*. J Clin Gastroenterol, 2010; 44, p. 38–45.

13. Wiklund I, Butler-Wheelhouse P. *Psychosocial Factors and their Role in Symptomatic Gastroesophageal*

Reflux Disease and Functional Dyspepsia. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1996; 31(s220), p. 94-100.

14. Conroy RM, Golden J, O'Dwyer AM, et al. *Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C*. Social Science & Medicine. 2006; 63(12), p. 3188-3198.

15. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, et al. *Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015*. World J Gastroenterol. 2015, 14;21 (42), p. 11974-83.

16. De la Roca-Chiapas JM, Solís-Ortiz S, Fajardo-Araujo M, et al. *Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study*. J Psychosom Res. 2010 Jan; 68(1), p. 73-81.

17. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, et al. *High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis*. Hepatology, 1998; 27, p. 339–345.

18. Lang CA, Conrad S, Garrett L, et al. *Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection*. J Pain Symptom Manage. 2006; 31, p. 335–344.

19. Carlson M, Barakat F, Richards L, et al. *Sleep and fatigue in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology. 2004; 40(Suppl 1), p. 248A.

20. Posada C, Morgan EE, Moore DJ, et al. *Neurocognitive effects of the hepatitis C virus*. Curr Hepatitis Rep. 2009; 8, p. 158–166.

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC: OPȚIUNI DE DIAGNOSTIC ȘI DE MANAGEMENT - DE LA MODIFICAREA STILULUI DE VIAȚĂ PÂNĂ LA TRANSPLANT HEPATIC

Angela Peltec – conf. univ., dr. șt. med.

Disciplina de gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. + 373 79435493, angela.peltec@usmf.md

Rezumat

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) primară reprezintă un exces de grăsime în ficat (steatoza) care nu este indusă de consumul excesiv de alcool sau de alte cauze secundare. Rata progresiei BFGNA este variabilă; supraponderanța și prezența diabetului zaharat sunt asociate cu riscul crescut de progresie a bolii. Acest reviu evaluează epidemiologia globală și complicațiile sistemice inerente a BFGNA: hepatice, cardio-metabolice și neoplazice. BFGNA este boala sistemică multifactorială rezultată prin interacțiunea complexă între fondal genetic și multiple ”lovituri” ale factorilor de mediu și metabolici. Rolul microbiotei intestinale, lipotoxicității, inflamației și mecanismelor patogenetice moleculare este abordat detaliat. Cele mai recente ghiduri clinice au recunoscut eficiența și limitele diferitor metode de diagnostic și prognostic a BFGNA. Studiul trece în revistă metodele curente și viitoare de tratament a BFGNA cu punerea în evidență a necesității modificării stilului de viață și opțiunilor farmacologice, cu accent pe medicamente inovative. Transplant hepatic și BFGNA a fost analizată ca o problemă duală.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nonalcoolic, epidemiologia, patogenia, diagnostic, tratament, transplant hepatic

Summary. Non-alcoholic fatty liver disease: option of diagnostic and management – from the lifestyle modification to liver transplantation

The primary non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an excess of fat in the liver (steatosis) that is not a result of

excessive alcohol consumption or other secondary causes. The rate of progression of NAFLD is variable; being overweight and having diabetes are associated with an increased risk of progressive disease. This review evaluates the global epidemiology and inherent systemic complications of NAFLD: hepatic, cardio-metabolic and neoplastic. NAFLD is a multi-factorial systemic disease resulting from a complex interaction between a specific genetic background and multiple environmental and metabolic "hits". The role of gut microbiota, lipotoxicity, inflammation and their molecular pathways is reviewed thoroughly. The latest guideline recognizes strength and limitation of different diagnostic and prognostic modalities of NAFLD. The liver biopsy remains the reference standard for diagnosing the disease, but cannot be proposed to all patients with suspected NAFLD. The current and future treatment of NAFLD is evaluated, by highlighting the lifestyle changes and the pharmacological options, with a focus on the innovative drugs. Liver transplantation and NAFLD was analysed as a dual problem.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, epidemiology, pathogenesis, diagnostic, therapy, liver transplantation

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени: методы диагностики и лечения - от модификации образа жизни до трансплантации печени

Первичная неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) представляет собой избыток жира в печени (стеатоз), который не является результатом чрезмерного потребления алкоголя или других вторичных причин. Скорость прогрессирования НЖБП варьирует; избыточный вес и сахарный диабет связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания. Этот обзор оценивает глобальную эпидемиологию и присущие НЖБП системные осложнения: печеночные, сердечно-метаболические и опухолевые. НЖБП является многофакторным системным заболеванием, обусловленным сложным взаимодействием между конкретным генетическим фоном и множеством экологических и метаболических «ударов». В работе подробно рассмотрена роль кишечной микрофлоры, липотоксичность, воспаление и их молекулярные патофизиологические механизмы. Последние клинические гиды оценили эффективность и ограничения различных методов диагностически и прогнозирования НЖБП. Биопсия печени остается эталонным стандартом для диагностики этой болезни, но не может быть предложена всем пациентам с подозрением на НЖБП. Были проанализированы современное и будущие направления в лечении НЖБП, выделив необходимость изменения образа жизни и фармакологические опции с упором на инновационные препараты. Пересадка печени и НЖБП были проанализированы как дуальная проблема.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эпидемиология, патогенез, диагностика, терапия, трансплантация печени

Introducere. În ultimii 25 de ani boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) a fost în vizorul precum clinicienilor, așa și a cercetătorilor. Treptat au fost acumulate date importante privind: 1) factorii de risc comportamentali și genetici, care influențează progresia și prognosticul bolii [1]; 2) complicații hepatice și extrahepatice [2] și 3) strategii de tratament putative [3]. Cu toate progresele obținute prevalența BFGNA se află în creștere continuă, ce probabil poate fi explicat prin valul de epidemie a obezității și diabetului zaharat tip II (DZT2), care este numit „*diabesity*” și absența obținutelor de tratament efectiv. Boala ficatului gras nonalcoolic, fiind un combustibil în circuitul închis a epidemiei de „*diabesity*” [4], poate debuta destul de timpuriu, chiar și „in utero” [5] și la expunerea îndelungată la factori provocatori crește riscul de progresie a bolii și a complicațiilor. Deci, ce se poate face pentru a opri dezvoltarea sau reduce prevalența acestei boli? Ghidul Clinic European privind gestionarea BFGNA a fost publicat recent de către trei societăți - a Studiului Ficatului, Diabetului și Obezității [6]. Acest ghid sugerează - controlul bolii poate fi realizat doar prin intervenții sociale adecvate, care vizează influența asupra factorilor de risc, de asemenea, implicați în patogeneza „*diabesity*”.

1. Epidemiologia și istoricul natural al BFGNA

1.1. Epidemiologia. BFGNA a fost foarte răspândită în toate continentele, cele mai mari prevalențe au fost raportate în America de Sud și Orientul Mijlociu, în timp ce cele mai scăzute prevalențe a fost raportată în Africa [7]. Pacientul tipic cu BFGNA este un bărbat în vârstă între 60 și 85 de ani, hispanic; în schimb, europenii și, în special, indivizi de origine africană mai rar dezvoltă BFGNA [8]. Pacienții care prezintă fie obezitate severă (~98%) sau DZT2 (~70%) sunt maximal predispuși la dezvoltarea BFGNA [8]. Riscul de NAFLD este de asemenea maximal (~85%) dintre pacienții cu dislipidemie combinată și creșterea nivelului aminotransferazelor serice [9]. În Italia, un studiu efectuat pe un grup de femei ce au suportat histerectomia a raportat că rata de incidență a BFGNA a fost de aproximativ 2 la 1000 de femei / an [10]. Studii recente au descris caracteristicile specifice ale epidemiologiei BFGNA la indivizii slabi [11], persoanele în vârstă [12] și copii [13].

1.2. Istoricul natural a BFGNA: risc hepatic. Desigur, BFGNA are patru entități clinico-patologice: steatoza, SHNA, fibroza avansată/ciroza, și carcinomul hepatocelular (HCC). Cercetările s-au concentrat asupra factorilor de risc pentru fiecare dintre aceste entități. *1.2.1. Steatoză.* Ficat normal este

aproape total lipsit de grăsime. Steatoza rezultă din interacțiunea mai multor factori, inclusiv vârsta, sexul și stilul de viață. Modificările masei ponderale cu mai puțin de 2-3 kg sunt asociate fie cu un risc crescut de a dezvolta BFGNA sau inversare a acesteia.

1.2.2. SHNA. Steatoza plus ușoare modificări inflamatorii și degenerarea hepatocitară "ballooning" definesc SHNA, care reprezintă până la 30% din cazuri BFGNA [14]. Cei mai puternici predictorii al SHNA sunt: vârsta înaintată, sexul masculin, precum și diverși factori de risc genetici și metabolici. Timpul pentru progresie de la stadiu precoce BFGNA – steatoza la ciroză este aproximativ de 57 ani, comparativ cu 24 ani pentru SHNA [3].

1.2.3. Fibroza avansată/ciroza. SHNA este predictor important a dezvoltării fibrozei avansate, împreună cu vârsta, indicele masei corporale (IMC), sex, factorii genetici/metabolici și hormonal. Statinele par, de asemenea, să exercite un efect benefic asupra progresiei fibrozei hepatice la pacienții cu și fără DZT2. Cirroza indusă de SHNA din punct de vedere histologic prezintă fibroza avansată și modificările nodulare; cu toate acestea, modificările grase pot să dispară în mod obișnuit în timp.

1.2.4. HCC. Comparativ cu alte etiologii ale HCC, HCC indus de BFGNA este asociat cu o mai mică rată între masculi / femei și poate apărea în ficatul non-cirotic. HCC indus de BFGNA este adesea diagnosticat tardiv. Polimorfismul genei PNPLA3 I148M, vârsta, IMC, DZT2, obiceiurile alimentare și medicamente pot bi-direcțional modula riscul de a dezvolta HCC indus de BFGNA și efectele HCC pot fi agravate de DZT2 [15].

1.3. Istoricul natural a BFGNA: riscuri cardiovasculare, de dezvoltare a diabetului și aritmiei. Patologia cardiovasculară (PCV) este principala cauză a mortalității la pacienții cu BFGNA. Un reviu sistematic și meta-analiză recentă au arătat că pacienții cu BFGNA au avut un risc mai mare de evenimente cardiovasculare (ECV) fatale și non-fatale decât cele care nu au prezentat BFGNA [16]. Pacienții cu BFGNA mai „severă”, au avut, de asemenea, mai multe șanse de a dezvolta ECV fatale și non-fatale [16]. Având în vedere faptul că evoluția BFGNA este frecvent derijată de complicații PCV, un screening al sistemului cardiovascular este obligator la toți pacienții cu BFGNA. BFGNA este, de asemenea, legată de remodelarea și disfuncția subclinică a miocardului (cardiomiopatia funcțională și structurală), boli cardiace valvulare (scleroză valvei aortice sau calcificarea anulusului mitral), creșterea prevalenței și incidenței fibrilației atriale permanente. Timp de mulți ani, BFGNA a fost considerată ca fiind o simplă „manifestare hepatică a SMet”. Cu toate acestea, un număr mare de studii de observație retrospective și prospec-

tive au demonstrat recent că BFGNA este un predictor precoce și un factor determinant pentru dezvoltarea debutului DZT2 și sindrom metabolic (SMet) [2]. Un reviu sistematic recent și meta-analiză a confirmat că BFGNA (diagnosticat fie prin nivelul anormal a enzimelor hepatice sau prin ultrasonografie) este într-adevăr, asociată cu creșterea aproape de două ori a ratei incidenței atât DZT2, cât și SMet pe o perioadă mediană de urmărire de 5 ani [4]. În mod constant, studiile observaționale recente au demonstrat că există o asociere puternică și independentă între ameliorarea BFGNA și scăderea incidenței DZT2 [17].

1.4. Istoricul natural a BFGNA: riscul de cancer. Dovezi indirecte pentru o asociere a BFGNA cu incidența și mortalitatea cancerului au venit din studiile epidemiologice mari, care au demonstrat în mod clar că obezitatea și DZT2 contribuie la creșterea incidenței și a mortalității a mai multor tipuri de cancer, inclusiv de ficat și cancer colorectal [18]. Bolile maligne au fost o cauză principală a mortalității la pacienții cu BFGNA, după mortalitate cauzată de PCV, reprezentând până la o treime din decesele la pacienții cu BFGNA și DZT2 [19]. Incidența HCC este în continuare creștere pe parcursul ultimilor ani, în paralel cu explozia de „diabesity”. BFGNA devine o cauză majoră a HCC și a doua cauză cea mai frecventă a HCC la pacienții incluși pe lista de așteptare a transplantului hepatic [20]. De notat că interacțiunea dintre BFGNA și HCC pare a fi mult mai complexă decât cea clasică ecuație liniară fibroza-ciroza-displazie și probabil adenomul hepatocelular joacă un rol important în acest proces [21]. Dovezile apărute sugerează, de asemenea, o legătură între BFGNA și unele tipuri de cancer extra-hepatic, de obicei, cel care are legături strânse cu „diabesity” [22]. În special, adenomul și cancerul colorectal au fost asociate cu BFGNA în studiile retrospective din Asia, SUA și Europa [22,23]. Există, de asemenea, rapoarte izolate despre risc crescut pentru afecțiuni maligne gastro-intestinale (esofag, stomac și pancreas) și extra-gastro-intestinale (rinichi, prostată, plămân și sân) [24].

2. Patofiziologia BFGNA

2.1. Patogeneza. BFGNA este o boală multifactorială rezultată din interacțiunea complexă a factorilor externi (așa numite "lovituri" de mediu) (Figura 1) și fundal genetic. Dieta hipercalorică, des asociată cu comportament sedentar, contribuie prin creșterea ponderală la dezvoltarea BFGNA. Dezvoltarea și progresia BFGNA este strâns asociate cu rezistența la insulină (RI) și componentele SMet, în special cu obezitatea abdominală și DZT2. Cea mai frecventă cauză a BFGNA este alterarea homeostazei energetice a întregului organism, indusă de aportul caloric care depășește necesitățile energetice. Această ener-

gie excesivă se transformă în acizii grași ne-esterificați (AGNE) din țesutul adipos visceral în depozite de grăsime ectopice, cum ar fi ficatul, mușchii scheletici și pancreas. Dezvoltarea BFGNA este inevitabilă, dacă rata trigliceridelor hepatice, care ajung în ficat din circuitul sanguin sau sintetizați în ficat, depășește rata de oxidare a trigliceridelor hepatice și secreția lipoproteidelor de densitate foarte mică (VLDL) în sânge. Aproximativ 60% din lipide hepatice derivă din creșterea lipolizei periferice a trigliceridelor, în timp ce grăsimile și zaharuri dietetice contribuie numai cu 35-40%. Ficatul propriu zis poate contribui la steatogenază prin sinteza trigliceridelor din glucide alimentare prin lipogeneza *de novo*. Creșterea volumului AGNE circulanți și intracelulari este asociată cu o creștere a factorului nuclear kappa-B (NF-κB), care este responsabil de supraproducerea de către țesut adipos extins și disfuncțional a mai multor citokine proinflamatorii și subproducerea a adipokinelor antiinflamatorii, cum ar fi adiponectina care poate influența în continuare progresie BFGNA.

2.2. Lipotoxicitatea și inflamația. Așa cum se arată în Figura 1, progresia SHNA rezultă din numeroase evenimente care au loc în ficat și organele distale, inclusiv țesutul adipos visceral și tractul gastrointestinal [25]. Deteriorarea hepatocitelor indusă de grăsimi (lipotoxicitatea) este mai mult legată de abundența de compuși toxici specifici, cum ar fi AGNE și ceramide, decât de cantitatea totală de grăsime depozitată. Pe de altă parte, dovezile din studii genetice sugerează că volumul de grăsime acumulată

este important [26]. Acizii grași saturați induc inflamația și apoptoza hepatocitară prin activarea kinazei Jun N-terminale (JNK) și a căilor mitocondriale a apoptozei. În patogeneza SHNA la fel participă stresul reticulului endoplasmatic (RE). JNK, un activator al inflamației și apoptozei implicat în progresia BFGNA, este unul dintre cele mai importanți mediatorii de stres al RE. Hipoxia perturbă homeostazia lipidelor și căilor de semnalizare a insulinei. De asemenea, reducerea disponibilității oxigenului induce secreția de citokine pro-inflamatorii. Aceste efecte adverse sunt mediate de doi factori de transcriere care sunt inductibili de hipoxie (HIF-1α și HIF 2α), care reglează răspunsul celular la deficit de oxigen și pot fi activate de stimuli suplimentari implicați în SHNA, inclusiv stresul oxidativ sau semnale inflamatorii. Inflamația cronică este un factor cheie în patogeneza SHNA. Activarea celulelor Kupffer are loc în stadiu incipient și precede recrutarea altor celule. Atenție a fost acordată diferitor fenotipuri a celulelor Kupffer, adică, M1 și M2, considerate în primul rând ca imunoregulatorie. Moartea hepatocitelor este un declanșator puternic de inflamație și fibroză, prin căi de semnalizare care includ receptorii leganți (Fas și TNF) ce induc apoptoza cauzată de factorul necrozei tumorale și promovează expresia mai multor citokine și chemokine. Diferențierea spre un „fenotip M1” pro-inflamator este condusă de modele moleculare patogene asociate (PAMPs - pathogen-associated molecular patterns) și modele moleculare asociate cu deteriorare (DAMPs - damage-associated molecular

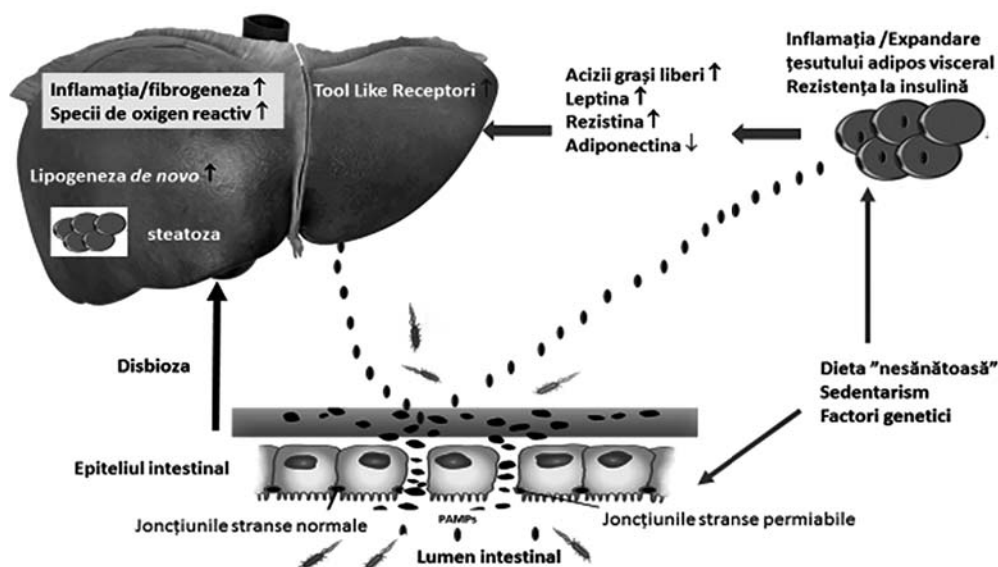


Figura 1. Patogeneza BFGNA. Stilul de viață nesănătos și dieta cu conținut crescut de grăsimi nu numai provoacă acumulare în exces a grăsimii (incluzând expansia grăsimii viscerele), dar la fel induce disbioza, unde acizii grași liberi cauzează steatoza și exercită efectele lipotoxice. Mai mult de cât atât, țesutul adipos inflamă elimină adipokine, incluzând leptina și resistina asociată cu creșterea fibrozei hepatice, în timp ce adiponective reduc progresia fibrozei hepatice. PAMPs - pathogen-associated molecular patterns – patențul asociat pathogen

patterns) care interacționează cu receptorii toll-like (TLR) și induc expresia factorilor pro-inflamatorii, cum ar fi interleukine IL-1 β , IL-12, TNF- α și chemokine CCL2 și CCL5. Remarcabil este faptul că chemokine, așa ca CCL2s și CCL5, pot induce activarea celulelor hepatice stelate, declanșând fibrogeneza. Receptorii toll-like recunosc semnalele de pericol endogene, cum ar fi DAMPs sau PAMPs. Căile induse de TLR joacă un rol central în activarea celulelor hepatice, în primul rând celulelor Kupffer, dar și hepatocitelor și celulelor stelate. TLR2 interacționează cu multiple PAMPs, nivelul cărora este crescut în BFGNA, iar inhibarea lor previne rezistența la insulină precum hepatică așa și sistemică la șoareci supuși dietei bogate în grăsimi [27]. TLR9 este activat de ADN nemetilată, de obicei exprimat în virusuri și bacterii, dar mai rar și în celulele de mamifere. TLR9 semnalizarea în aval implică IL-1 și este asociat cu severitatea SHNA și fibroză. Rolul central al TLR4 în patogeneza SHNA a fost demonstrată la șoareci cu deficit de TLR4, care prezintă niveluri mai scăzute de inflamație și fibroză. TLR4 este activat în primul rând de lipopolizaharide bacteriene, declanșând expresia citokinelor și chemokine (de exemplu, TNF- α , IL-1 β , IL-6 și IL-12). Specii reactive de oxigen sunt, de asemenea, induse în celulele Kupffer TLR4-activate. TLR4 este exprimat prin alte celule hepatice, incluzând celule stelate și hepatocite, unde TLR-4 exercită acțiuni relevante în patogeneza și progresia BFGNA spre fibroză. Răspunsul inflamator mediat de TLR4 poate fi, de asemenea, determinat de DAMPs eliberate de celulele necrotice, cum ar fi grupul de mobilitate ridicată box-1 [28]. Receptorii NOD-like (NLR), care participă la asamblarea inflamasomelor (complexelor multe proteice necesare pentru inițierea semnalelor inflamatorii) joacă un rol major în patogeneza SHNA. Activarea inflamasomelor este indusă prin TLR, împreună cu semnale legate de distrugerile celulare, de exemplu, acidul uric, specii reactive de oxigen sau de adenosin trifosfat, și are ca rezultat secreția de IL-1 și IL-18 mature. Rolul inflamasomelor NLRP3 în dezvoltarea BFGNA și progresia spre SHNA a fost demonstrat atât la om așa și în modele animale. Cu toate acestea, a fost de asemenea demonstrat că lipsa de NLRP3 promovează dysbioza intestinală și inflamația cronică [29]. Activarea inflamasomelor NLRP3 a fost asociat cu piropitoza hepatocitelor, recent descris mecanism de moarte celulară mediat de inflamasome. Diferiți receptori nucleari au fost implicați în patogeneza SHNA și dezvoltarea fibrozei. Receptorii despre care s-a acumulat mai multe informații includ: receptorul nuclear farnesoid X (FXR - farnesoid X receptor), receptorului activator a proliferării peroxizomilor (PPAR - the peroxisome proliferator-acti-

vated receptor)–gama și PPAR-alfa. Țesutul adipos este recunoscut ca un organ endocrin, care secretă o varietate de adipokine, ce controlează metabolismul sistemic și homeostaza energetică. Dintre acestea, leptina și adiponectina sunt implicate în patogeneza BFGNA și progresia acesteia spre SHNA, leptină fiind identificat ca adipokina pro-fibrogenică, în timp ce adiponectina reduce inflamația și fibrogeneza [30].

2.3. Microbiota. În ciuda unei mari variații inter-individuale, la adult microbiota intestinală este destul de stabilă și este dominată de grupe de germeni (phyla) *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, urmată de *Actinobacteria* și *Verrucomicrobia*. Modificări cantitative și calitative ale compoziției microbiotei intestinale, de asemenea, numite disbioză, au fost asociate dezvoltării patologiilor precum intestinale așa și extra-intestinale, inclusiv SMet. De exemplu, un studiu constructiv a arătat că transferul microbiotei intestinale de la obezi la persoane slabe induce la recipienți dereglări metabolice asemănătoare celor care prezintă donatori [31]. Modificările microbiotei intestinale au fost caracterizate în principal, printr-o creștere a raportului *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. În particular, microbiota intestinală poate declanșa (în mod direct sau prin sinteza produșilor finali ai metabolismului bacterian, cum ar fi acizii grași cu lanț scurt), diferite căi de semnalizare, care conduc în final la o depozitare excesivă a grăsimii periferice. În cele din urmă, disbioza indusă de dietă a fost asociată cu creșterea permeabilității intestinale la șoareci [32] și la oameni [33].

2.4. Genetica. Prezența aproximativ jumătății din grăsime intra-hepatică este explicată prin factori genetici, iar fibroza tinde să fie co-moștenită cu steatoza [26]. Desigur cea mai importantă, din cauza frecvenței înalte și efectului de mari dimensiuni, este gena *the Patatin-like phospholipase domain containing-3* (PNPLA3) varianta cu funcția pierdută p.I148M. Această genă codifică o lipază implicată în remodelarea picăturilor de lipide în hepatocite și eliberarea de retinol din celulele hepatice stelate. În prezența stimulilor nocive endogene / exogene (obezitate, RI, alcool și hepatită cronică virală), purtători ai variantei I148M a genei PNPLA3 au un risc crescut de a dezvolta steatohepatita, ciroză și hepatocarcinom celular (HCC). Gena *the trans-membrane 6 superfamily member 2* (TM6SF2) varianta cu funcția pierdută p. E167K este mai rar întâlnită, aproximativ 10% dintre indivizi o poartă, ea la fel predispune la BFGNA și fibroza avansată/ciroza prin reducerea secreției lipidelor din hepatocite, protejând în același timp, de dislipidemie și boli cardiovasculare [34]. Alți determinanți genetici al BFGNA includ variante ale *proteinei regulatorii a glucokinazei* (the glucokinase regulatory protein) care reglementează lipogeneza și *the membrane-bound*

O-acyltransferase domain containing-7, care influențează metabolismul fosfolipidelor [35]. Multiple mutații ale genelor de reglare a secreției de lipide, cum ar fi apolipoproteina B, sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de BFGNA severă, ciroza și HCC, fiind responsabile pentru cazurile familiale ale bolii.

3. Diagnostic și abordarea clinică a BFGNA

3.1. Diagnostic. Având în vedere faptul că aproximativ o treime din populația adultă din Europa și SUA au BFGNA și că tehnicile invazive de diagnostic nu sunt aplicabile la acest număr impresionant de persoane, sunt necesari biomarkeri non-invazive de steatoză și fibroză. Așa cum se arată în Figura 2, ghidul clinic European al managementului BFGNA publicat recent a propus un algoritm de diagnostic pentru evaluarea și monitorizarea severității bolii, în prezența suspecției la BFGNA și în prezența factorilor de risc metabolic [6]. Diagnosticul de BFGNA ar trebui să se bazeze pe următoarele criterii: (i) steatoză hepatică prezentă fie prin evaluări imagistice fie prin cele histologice, (ii) absența consumului excesiv de alcool (până la 20 g / zi pentru femei și 30 g / zi pentru bărbați, adoptat în mod convențional), și (iii) absența cauzelor concurente ale steatozei hepatice [6]. *Biopsia hepatică* rămâne standardul de referință pentru diagnosticul BFGNA și de stadializare fibrozei la pacienții cu BFGNA. Cu toate acestea, procedura este invazivă, cu riscuri potențiale, neprietenoasă pentru pacient și supusă erorii de eșantionare; prin urmare, biopsia hepatică nu este potrivită pentru un diagnostic în cohorte mari de indivizi sau pentru monitorizarea pacienților [6]. *Tehnici imagistice.* Standardul

de aur pentru diagnosticul steatozei hepatice este metoda imagistică prin rezonanța magnetică (IRM) sau spectroscopie (MRS), care poate detecta cantitatea de grăsime la nivelul de 1% [6]. Cu toate acestea, costul ridicat a IRM limitează folosirea clinică de rutină. Ultrasonografia rămâne recomandată în practica clinică ca metoda imagistică de prima linie, dar exactitatea ei este mult mai mică decât cea a IRM / MRS și costul său este, de asemenea, mai mic decât cel a IRM. *Biomarkerii serici.* Steatoza hepatică este adesea asociată cu creșterea de la ușoară până la moderată ale nivelului aminotransferazelor serice și gama-glutamyl transpeptidazei (GGT). Printre cele mai bune scoruri pentru diagnosticarea steatozei sunt indicii ficatului gras (FLI - the fatty liver index), scorul de grăsime hepatică din BFGNA (the NAFLD liver fat score) și SteatoTest. O preocupare clinică comună la pacienții cu BFGNA reprezintă evaluarea prezenței steatozei simple sau a SHNA și, mai important, aprecierea stadiului fibrozei hepatice și tendinței de progresie a nivelului fibrozei în timp. Există diverși biomarkeri noninvazivi ai fibrozei hepatice: scorul de fibroză în BFGNA, FIB-4, FibroTest, Fibrometer și scorul fibrozei hepatice îmbunătățit (ELF - Enhanced Liver Fibrosis score).

3.2. Abordarea clinică. Complicațiile cardiovasculare sunt frecvente la pacienții cu BFGNA, sugerând că BFGNA exercită un efect pro-aterogenic printr-un mediu pro-inflamator și pro-fibrogenic, caracteristic pentru boala severă. Din acest motiv, o evaluare atentă a riscului cardiovascular (RCV), la toți pacienții cu BFGNA este justificată. În general, la

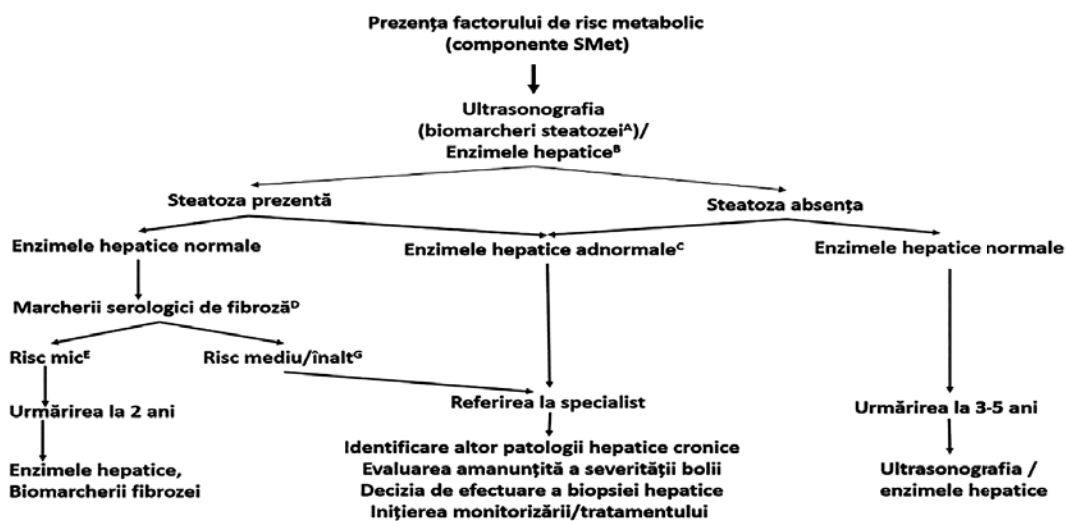


Figura 2. Algoritm diagnostic pentru evaluarea și monitorizarea severității bolii în cazul suspecției la BFGNA și prezenței factorilor de risc metabolic. A – Biomarkerii steatozei: Fatty Liver Index, Steato Test, NAFLD fat score. B – Enzimele hepatice – ALAT, ASAT sau GGT. C – Enzimele hepatice adnormale – creșterea nivelului ALAT, ASAT sau GGT. D – Markerii serologici de fibroză - teste comerciale (de ex. FibroTest, FibroMeter sau ELF scor). E – Risc mic: indicele de absență a fibrozei sau fibroza minimală; G – Risc mediu/mare: indicele de fibroza semnificativă sau ciroza. (Referința 6)

toți pacienții cu BFGNA este necesar de evaluat atât factori de risc hepatici, așa și cei extrahepatici. Adică, în afara evaluării non-enzimice a afectării hepatice, o căutare atentă privind comorbiditățile cardio-metabolice ar trebui să includă, de asemenea, evaluarea istoricului familial pentru PCV / DZT2, măsurări antropometrice, nivelului plasmatic a lipidelor, glicemiei în "a jeun" sau hemoglobinei glicolizate, ratei estimate de filtrare glomerulară, albuminurie și, în anumite cazuri, evaluarea genetică pentru patologia caracterizată prin tulburări de depozitare, cum ar fi deficiența lipazei acide lizozomale. La pacienții cu RCV ridicat sau cu DZT2 diagnosticat, este necesară referirea la cardiologi. Pacienții cu fibroza avansată / ciroza ar trebui să între în programe adecvate de monitorizare care vizează diagnosticarea precoce a HCC și hipertensiunii portale.

4. Tratamentul BFGNA / SHNA

4.1. Aspecte nutriționale și modificări ale stilului de viață. Modificările stilului de viață concentrându-se asupra pierderii în greutate, activității fizice și dietei sănătoase reprezintă cea mai bună abordare terapeutică. O reducere a greutatei corporale de 7-10% obținute prin restricție de energie și/sau activitatea fizică regulată este asociată cu o îmbunătățire/rezoluție histologică a steatozei și a inflamației și de regresie a fibrozei. Restricția în aportul energetic ar trebui să fie obținută printr-o dietă cu un conținut caloric scăzut (aproximativ 1200-1600 kcal / zi) săracă în grăsimi și carbohidrați. Standardul de aur este o dietă bogată în fibre, relativ cu conținut scăzut de carbohidrați și de grăsimi, cu evitarea fructozei, o utilizare moderată a cafelei și aderarea la un model de regim alimentar mediteranean. În ceea ce privește activitatea fizică, precum exerciții aerobe așa și exerciții de rezistență efectiv reduc conținutul de grăsime hepatică.

4.2. Noi medicamente pentru SHNA. De facto, în prezent, nu există medicamente aprobate pentru tratamentul SHNA. La pacienții cu DZT2, mimetice incretinei, care acționează prin activarea receptorului glucagon-like peptid 1 (GLP-1), s-au dovedit eficiente în reducerea RI hepatice/sistemice, nivelului enzimelor hepatice serice și a conținutului de grăsime în ficat. Trialul clinic LEAN efectuat pe 52 de pacienți obezi a arătat că *liraglutida* a fost capabilă să rezolve modificările histologică a SHNA la 39% dintre pacienții tratați. Medicamente cu mecanism de sensibilizare la insulină, cum ar fi agoniști ai PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) au fost evaluate în SHNA. Cel mai bun nivel de dovezi disponibile este valabil pentru *pioglitazonă* la pacienții cu SHNA-dovedită prin biopsie. Rezultatele modulării de către PPARs

a reglării transcripției a mai multor gene implicate în căile metabolice și modulării agoniștelor duali PPAR α/δ prin *elafibranor* este eficient în îmbunătățirea profilului lipidelor plasmatici și RI sistemice / hepatice. Un alt receptor nuclear care urmează să fie țintit pentru a obține reducerea RI și leziunilor hepatice, este FXR (the nuclear farnesoid X receptor), un receptor al acizilor biliari intracelular capabil de a inhiba sinteza acizilor biliari, reduce lipogeneza de novo și steatoză prin îmbunătățirea RI. În studiul FLINT, tratamentul cu *acid obeticholic*, un activator puternic al FXR, a fost atinsă ținta finală principală de îmbunătățire a necroinflamăției fără agravarea fibrozei la 46% dintre pacienții tratați. O altă opțiune terapeutică pentru BFGNA poate fi reducerea stresului oxidativ prin administrarea unui antioxidant, cum ar fi *vitamina E*. Cu toate acestea, înainte ca *vitamina E* poate fi recomandată pentru tratamentul BFGNA, sunt necesare studii suplimentare pentru a sprijini eficacitatea și siguranța acestei vitamine liposolubile. Rezultatele promițătoare sunt așteptate pentru noi medicamente, care îmbunătățesc tulburările metabolice, cum ar fi *Aramchol* (studiu de fază II), un conjugat al acidului colic și arahidic, ceea ce reduce parțial activitatea stearyl-CoA desaturazei și lipogeneza de novo. *Emricasan*, un inhibitor de pan-caspază oral care acționează asupra inflamației conduse de tumor necrosis factor alfa. *Cenicriviroc*, un antagonist oral al chemokinei CCR2 / CCR5, a cărui studiu de fază II a fost recent încheiat, iar rezultatele sunt așteptate. Posibilitatea de reversie fibrozei și cirozei a fost explorată prin utilizarea *simtuzumabului*, unui anticorp monoclonal împotriva lysesoxidaze-like-2, care este o oxidază amină extracelulară implicată în modificarea post-tranlațională a colagenului și elastinei în matrița extracelulară.

4.3. Transplant hepatic și BFGNA. Comparativ cu populația generală, pacienții cu SHNA au un risc crescut de deces legat de patologia cardiovasculară, hepatică, mortalitatea generală și deces în asociere cu carcinom hepatocelular. Impactul semnificativ asupra mortalității, amplificat de prevalența tot mai mare a bolii, a dus la faptul că SHNA a devenit a treia din cele mai comune indicații pentru transplant hepatic, cu o tendință de a deveni în timp cea mai comună indicație de transplant. Mai mult decât atât, creșterea prevalenței BFGNA în populația generală poate duce la diminuarea pulului de organe potrivite pentru donare, deoarece prezența steatozei hepatice moderate până la severă la donator de organe poate avea un impact semnificativ asupra viabilității alogrefei. Luat în ansamblu impactul de anvergură al BFGNA este necesar de dezvoltat noi considerente în managementul transplantului de ficat.

5. Concluzii și perspective. Un volum mare de cunoștințe noi în fiziopatologia BFGNA a fost acumulat pe parcursul ultimului deceniu. Un domeniu în curs de dezvoltare rapidă este imagistica moleculară care ar putea oferi oportunități extraordinare pentru studiile non-invasive de fiziopatologie *in vivo* a BFGNA, depășind limitele inerente ale biopsiei hepatice. Identificarea noilor factori de risc, biomarkerilor de diagnostic și de prognostic, obiectivelor de terapie, prognoza rezultatelor și tratament personalizat al BFGNA/SHNA acestea sunt prioritățile contemporane.

Bibliografie

1. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology* 2016; 63:2032–43.
2. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? *Diabetes & Metabolism* 2016; 42:142–56.
3. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016; 13:196–205.
4. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016; 31:936–44.
5. Wang T, Huang T, Li Y, et al. Low birthweight and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2016; 59:1920–7.
6. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016; 64:1388–402.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73–84.
8. Lonardo A, Bellentani S, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015; 47:997–1006.
9. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387–95.
10. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005; 330:932.
11. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012; 91:319–27.
12. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20:14185–204.
13. Middleton JP, Wiener RC, Barnes BH, et al. Clinical features of pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a need for increased awareness and a consensus for screening. *Clinical Pediatrics* 2014; 53:1318–25.
14. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:2263–73.
15. Wang YG, Wang P, Wang B, et al. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e95485.
16. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of Hepatology* 2016; 65:589–600.
17. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:1673–9.
18. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384:755–65.
19. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *The American Journal of Gastroenterology* 2010; 105:1567–73.
20. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015; 62:1723–30.
21. Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, et al. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? *Clinicopathologic analysis. Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2014; 27:420–32.
22. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60:829–36.
23. Bhatt BD, Lukose T, Siegel AB, et al. Increased risk of colorectal polyps in patients with non-alcoholic fatty liver disease undergoing liver transplant evaluation. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2015; 6:459–68.
24. Sanna C, Rosso C, Marietti M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and extra-hepatic cancers. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17.
25. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences* 2016; 17.
26. Dongiovanni P, Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2016; 65:1026–37.
27. Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic

liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28(Suppl. 1):38–42.

28. Gan LT, Van Rooyen DM, Koina ME, et al. Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent. *Journal of Hepatology* 2014; 61:1376–84.

29. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012; 482:179–85.

30. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50:957–69.

31. Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 10:637–44.

32. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57:1470–81.

33. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012; 142:1100–1, e2.

34. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61:506–14.

35. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variants 641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016; 150:1219–30, e6.

COMORBIDITĂȚILE ALERGICE LA PACIENȚII CU PATOLOGIE GASTRODUODENALĂ

Anatolie Gribiniuc – cercet. șt.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Iulianna Lupașco – conf. cercet., dr. șt. med.,
Inna Vengher – conf. cercet., dr. șt. med.,
Natalia Taran – conf. cercet., dr. șt. med.,
Tatiana Ghelimiți – cercet. șt.,
Elena Chirvas – cercet. șt.,
Gheorghe Harea – cercet. șt.

Laboratorul de gastroenterologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 068318654, iagsave@yahoo.com

Rezumat

Au fost evaluate particularitățile comorbidităților alergice, în special ale urticariei cronice (UC), la 80 de bolnavi cu esofagogastroduodenite, ulcere stomacale și duodenale și anamneza alergologică agravată cu estimarea posibilei intercalări a acestor afecțiuni și factorului alimentar în apariția și evoluția UC. Rezultatele obținute au demonstrat prevalența exhaustivă a UC la acești pacienți, care erau de vârstă aptă de muncă și în 63,75% cazuri aveau o evoluție moderată a afecțiunii. Patologia digestivă a fost determinată ca posibil factor de risc în dezvoltarea UC de 87,5% bolnavi, iar produsele alimentare și erori de regim dietetic s-au stabilit ca factori declanșatori ai bolii la 30% urticarieni. Manifestările digestive s-au exprimat în 56,25% cazuri prin acuze dispeptice, în 41,25% - abdomenalgii, iar în 26,25% cazuri - prin dereglări de pasaj intestinal. Examenul paraclinic a elucidat o predominanță a gastritei atrofice la 31,25% și duodenitelor la 62,5% pacienți ca afecțiuni solitare sau combinate, a hipo - și anacidității gastrice la 73,33% bolnavi, nivele nemodificate ale IgE totale și complexelor imune circulante (CIC) ale imunității umorale versus persoanele sănătoase, iar testarea alergologică concomitentă doar în 6,82% cazuri a stabilit grad ușor sau moderat al dermoreacției la alergenii alimentari. Așadar, în etiopatogenia UC comorbide patologiei gastroduodenale participă mecanisme pseudoalergice de intoleranță alimentară, generată de tulburarea proprietăților de barieră a mucoasei gastroduodenale, iar augmentarea tratamentului complex cu stabilizatori ai membranei mastocitare de rând cu dieta hipoalergică este oportună.

Cuvinte-cheie: comorbidități alergice, urticarie cronică, patologie gastroduodenală, barieră gastrointestinală, intoleranță alimentară, stabilizatori ai membranei mastocitare

Summary. Allergic comorbidities in patients with gastroduodenal pathology

There were evaluated specific features of allergic comorbidities, in particular chronic urticaria (CU) in 80 patients with esophagogastroduodenitis, gastric and duodenal ulcers with an aggravated allergic anamnesis, possible involvement of these diseases, as well as nutritional factor, in the appearance and evolution of CU. The results showed complete preva-

lence of CU in these patients, being of working age, who in 63,75% of cases had a mild evolution of the disease. Digestive pathology was identified as a possible risk factor for the development of CU in 87,5% of patients, while food and dietary disorders were defined as triggers in 30% of patients with CU. Digestive manifestations were expressed in 56,25% of cases with dyspeptic complaints, in 41,25% - by abdominal pain, and in 26,25% cases - with intestinal passage disorders. Paraclinic examinations revealed a predominance of atrophic gastritis in 31,25% and duodenitis in 62,5% of patients both in case of solitary and combination disease. Gastric hypo- and an-acidity was determined in 73,33% of patients. The study of humoral immunity revealed unchanged levels of total IgE and circulating immune complexes in comparison to healthy individuals, while simultaneous allergic testing in only 6,82% of cases found light or moderate degree of skin reaction on food allergens. Thus, the pseudo-allergic mechanisms of food intolerance involved in the impairment of barrier properties of the gastroduodenal mucosa participate in the etiopathology of CU comorbid gastroduodenal pathology, and the utilization of complex treatment using the mast cell membrane stabilizers along with the hypoallergenic diet is necessary.

Key words: allergic comorbidity, chronic urticaria, gastroduodenal pathology, food intolerance, gastrointestinal barrier, mast cells membranes stabilizers

Резюме. Аллергические коморбидности у больных с гастродуоденальной патологией

Были выявлены особенности аллергических коморбидностей, в частности, хронической крапивницы (ХК) у 80 больных с эзофагогастродуоденитами, язвами желудка и двенадцатиперстной кишки и отягощённым аллергологическим анамнезом, возможной причастности этих болезней и алиментарного фактора в появлении и эволюции ХК. Полученные результаты показали полное превалирование ХК у этих пациентов, которые были трудоспособного возраста и в 63,75% случаев имели среднетяжёлое течение заболевания. Пищеварительная патология была определена как возможный фактор риска развития ХК у 87,5% больных, а продукты питания и нарушения диетического режима были установлены как триггерные факторы у 30% пациентов ХК. Дигестивные проявления выражались в 56,25% случаях диспептическими жалобами, в 41,25% - абдоменальгиями, а в 26,25% случаях – нарушениями кишечного пассажа. Параклиническое обследование обнаружило преобладание атрофического гастрита у 31,25% и дуоденитов у 62,5% пациентов в виде солитарной, так в качестве сочетанной болезни. Желудочная гипо – и анацидность определялась у 73,33% больных. Исследование гуморального иммунитета выявило неизменённые уровни общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в сравнении с здоровыми лицами, а одновременное аллергологическое тестирование только в 6,82% случаев констатировало лёгкую или умеренную степень дермореакции на пищевые аллергены. Таким образом, в этиопатогенезе ХК, коморбидной гастродуоденальной патологии, участвуют псевдоаллергические механизмы пищевой непереносимости, обусловленные нарушениями барьерных свойств гастродуоденальной слизистой, а суплинирование комплексного лечения стабилизаторами мастоцитарной мембраны наряду с гипоаллергенной диетой является своевременным.

Ключевые слова: аллергические коморбидности, хроническая крапивница, гастродуоденальная патология, пищевая непереносимость, желудочно-кишечный барьер, стабилизаторы мембраны мастоцитов

Introducere. Prevalența gastritei cronice la populația adultă în țările dezvoltate constituie 50-80%, din care 80% e condiționată de *Helicobacter pylori*; aproximativ 10-15% ocupă gastrita autoimună atrofică, iar 5% - forme speciale de gastrită [1]. Boala ulceroasă se constată la 7-10% din populația adultă, raportul dintre ulcerele duodenale (UD) și gastrice (UG) e de 4:1 [2].

Conform datelor Biroului Național de Management în Sănătate morbiditatea populației Republicii Moldova de boli ale aparatului digestiv (BAD) e în continuă creștere. Astfel, la 1000 locuitori în 2005 s-au înregistrat 80,9 persoane, în 2010 – 93,2, iar în 2015 – 93,5 persoane cu BAD. Acest fapt e datorat în predilect de sporirea prevalenței gastritelor și duodenitelor, pe când prevalența și incidența UG și UD a diminuat (tabelul 1).

Actualmente conform datelor statistice oficiale aproximativ la 30% din populația adultă și 50% din copii de pe planetă se constată diferite manifestări ale

alergiei. Savații străini califică creșterea răspîndirii și agravarea maladiilor alergice ca epidemie neinfecțioasă a secolului XXI [3]. Luând în considerație tendințele ascendente indicate în studii epidemiologice, Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI) prezice că în următorii 15 ani mai mult de jumătate din populația europeană va prezenta o formă de alergie. Cu o estimare actuală de peste 150 mln. de pacienți și cu o creștere până la 250 mln. de pacienți în Europa în următoarea decadă, alergiile constituie o problemă de sănătate publică cu proporții pandemice ce necesită o soluționare imediată și promptă. Din totalul de bolnavi cu maladii alergice aproximativ 90% sunt insuficient tratați sau chiar netratați. Bolnavii și părinții copiilor cu maladii alergice din Uniunea Europeană pierd anual peste 100 mln. zile lucrătoare [4].

Concomitent cu amplificarea numărului de bolnavi cu astm bronșic, rinită alergică se înregistrează și mărirea numărului de pacienți alergici cu afectarea

Tabelul 1

Morbiditatea populației Republicii Moldova de BAD în aa. 2005-2015

Morbiditatea populației RM (adulți, copii)	2005		2010		2015	
	abs.	la 10000 locuitori	abs.	la 10000 locuitori	abs.	la 10000 locuitori
Prevalența BAD	290501	808,2	331670	931,1	332266	934,9
Incidența BAD	79486	221,1	84381	236,9	63918	179,8
Prevalența UG și UD	44788	124,6	36324	102,0	31162	87,7
Incidența UG și UD	5491	15,3	3216	9,0	2702	7,6
Prevalența gastrite, duodenite	44191	122,9	45657	128,2	55407	155,9
Incidența gastrite, duodenite	10753	29,9	9558	26,8	10280	28,9

cutanatului. Alergodermatozele în structura generală a patologiei alergice se întîlnesc la 20% bolnavi. Cele mai răspândite din ele sînt urticaria cronică (UC) și dermatită atopică.

Studierea U prezintă o problemă actuală a alergologiei clinice contemporane datorită diminuării calității vieții, semnificației social-economice a U (afectarea persoanelor apte de muncă, costuri directe și indirecte mari pentru tratament), dificultăților în diagnostic, eficienței reduse a medicației și pronosticului incert. Nu fără motiv, în 1 octombrie 2014 la nivel mondial a fost instituită prima ediție a Zilei Mondiale a U [5]. Conform unui studiu a Jurnalului Britanic de Dermatologie în Europa 86% din bolnavi cu UC au prezentat tulburări emoționale, 84% au simțit impactul negativ asupra vieții sociale și 71% au înțâmpinat dificultăți în viața de familie din cauza izolării sociale autoimpuse, a stării de tristețe continuă, a lipsei de energie și somn. Raportul Global Allergy and Asthma European Network GA₂LEN 2014 a relevat faptul că 78% din bolnavi cu UC iau tratamentul fără prescripție medicală și doar numai 33% - regulat. Acest fenomen se reflectă în creșterea costurilor indirecte sociale care provin din tratamente administrate greșit sau insuficient, dar și ineficient, și contribuie la degradarea sferei emoționale a bolnavului. Un studiu economic efectuat în SUA a relevat că costurile directe de tratament a unui bolnav cu UC ajung la 2100 \$ pe an, iar indirecte la – 350 \$.

Până în prezent nu există date epidemiologice oficiale privind morbiditatea totală a populației RM de boli alergice și, în particular, a U.

Conform ghidului EAACI/GA₂LEN/EDF/WAO, 2014 [6], prevalența U acute este aproximativ 20%, iar UC afectează 2 - 3% din indivizi pe parcursul vieții [7]. Prevalența pentru toate tipurile de U este de 8,8%, iar UC se dezvoltă la 30 - 45% din aceste persoane [8]. Incidența anuală a UC fost estimată la 1,4% locuitori ai planetei [7].

Reieșind din recomandările ghidului EAACI/GA₂LEN/EDF/WAO, 2014, referitoare la primii pași (istoria amănunțită a cauzelor posibile maladii: boli

interne, probleme gastrice/intestinale, corelația cu alimentele) în diagnosticul UC, ne-am pus ca scop să evaluăm posibila implicare a maladiilor tractului gastroduodenal și alimentelor în etiopatogenia UC.

Scopul studiului. Cercetarea particularităților clinice și de laborator ale UC comorbide patologiei gastroduodenale (esofagogastroduodenite, UG și UD) cu evaluarea posibilei implicări a acestor maladii și factorului alimentar (regim alimentar și dietetic, alimente) în edificarea UC.

Material și metodă. Materialul clinic l-au constituit 80 bolnavi cu patologia gastroduodenală (esofagogastroduodenite, boala ulceroasă a stomacului și duodenului) asociată cu anamneza alergologică agravată, și, în special, cu UC. Severitatea UC a fost estimată conform ghidului EAACI/GA₂LEN/EDF/WAO, 2014. Lotul martor a fost format din 25 persoane aparent sănătoase fără antecedente alergice, somatice și psihoneurologice.

Testarea alergologică *IN VIVO* a fost realizată prin scarificarea cutanată și/sau introducerea intradermală, utilizînd 120 alergeni standardizați de polen (Asociația Științifică de Producere «АЛЛЕРГЕН», Stavropol, Rusia), menajeri, epidermali și alimentari (Societatea pe Acțiuni «Биомед» în num. I. I. Meciniov, regiunea Moscova).

Determinarea nivelului IgE totale serice s-a efectuat prin metoda analizei imunofermentative cu seruri produse de firma “La Roche” (Elveția).

Nivelul complexelor imune circulante (CIC) serice s-a apreciat prin reacția de precipitare cu soluție 3,75% polietilenglicol după Гривенич Ю. А. et al., 1986.

Cercetarea instrumentală a inclus fibroesofagogastroduodenoscopia, ecoscopia organelor abdomenului, rinichilor, bazinului mic în regim 2D (3D).

pH – metria intragastrală de scurtă durată a fost efectuată cu sonda cu două olive, construită de Линар Е.Ю.

Prelucrarea matematică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin calculul mediei aritmetice și geometrice (M) și erorii medii a ei ($\pm m$). Veridicitatea

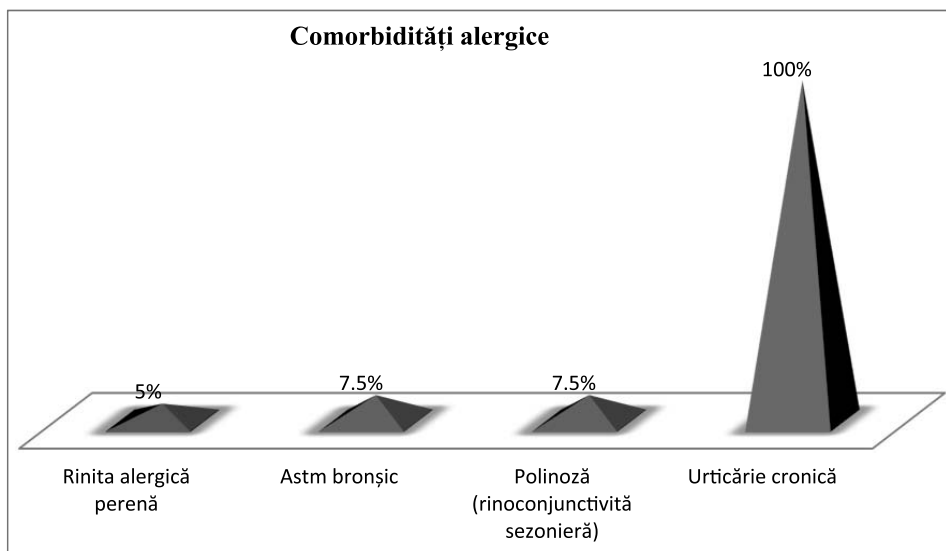


Figura 1. Comorbiditățile alergice la bolnavii cu patologie gastroduodenală

diferenței valorilor medii corespunzătoare parametrilor diferitor loturi de bolnavi a fost estimată după criteriul de semnificație "t" – Student. Diferențele se considerau statistic sugestive la valoarea $p < 0,05$.

Rezultate. Prezentul studiu a cuprins un număr de 80 pacienți cu patologie gastroduodenală care aveau anamneza alergologică agravată. Conform rezultatelor FEGDS la 11,25% (9) bolnavi a fost constatată esofagită catarală, 12,5% (10) – gastrită superficială, la 6,25% (5) – gastrită erozivă, 31,25% (25) – gastrită atrofică, 62,5% (50) – duodenită, 15% (12) – boală ulceroasă a stomacului și duodenului, ca afectări solitare sau combinate. Din comorbiditățile alergice în 5% (4) cazuri s-a stabilit rinită alergică perenă, 7,5% (6) – astm bronșic, 7,5% (6) polinoză (rinoconjunctivă sezonieră), iar în 100% (80) cazuri - UC (fig. 1).

Deoarece UC a avut o predominanță totală în structura maladiilor alergice, au fost cercetate particularitățile clinice și de laborator ale afecțiunii. Din acest contingent cel mai afectat a fost sexul feminin 80% (64) versus 20% (14) bărbați, vârsta medie a bolnavilor constituind $38,52 \pm 5,2$ ani cu o durată medie a maladiei $5,11 \pm 1,29$ ani. O predispoziție ereditară a UC s-a semnalat la 22,5% (18) bolnavi, iar antecedente medicale ale aparatului digestiv au remarcat 45% (36) persoane. Patologia organelor digestive a fost evidențiată ca posibilă cauză a UC de 87,5% (70) bolnavi, iar alimentele și încălcări ale regimului alimentar și dietetic s-au constatat ca triggeri ai bolii la 30% (24) urticarieni. Patologia digestivă la momentul examinării s-a manifestat la 56,25% (45) persoane prin acuze dispeptice, la 41,25% (33) – abdomenalgii, iar la 26,25% (21) - prin tulburări de tranzit intestinal.

Evaluarea pH-metriei intragastrale de scurtă durată, efectuată la 75 indivizi, a estimat la 62,67% (47) bolnavi hipoaciditate, la 10,67% (8) – anaciditate, la

12% (9) – hiperaciditate și doar la 14,67% (11) cercețai valori normale ale acidității gastrice.

Gravitatea ușoară a UC a fost constatată la 31,25% (25) bolnavi, de două ori mai rar decât evoluția moderată 63,75% (51), iar severă – în 5% (4) cazuri (fig. 2).

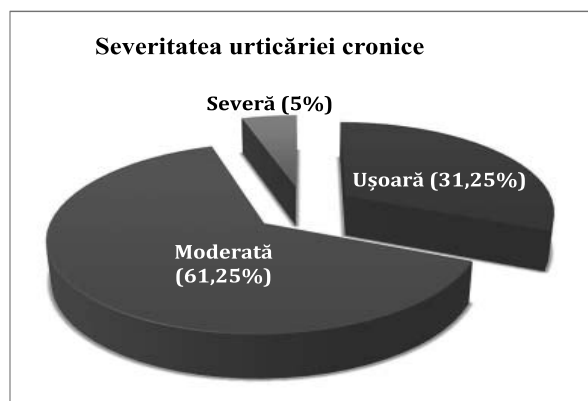


Figura 2. Evoluția urticăriei cronice

La 45% (36) indivizi UC era asociată cu angioedem, în 10% (8) – cu bronhospasm, 3,75% (3) – cu senzație de nod în gât și dereglări de deglutiție. În dependență de ritmicitatea evolutivă cea mai mare reprezentanță au avut pacienții cu evoluție recidivantă 37,5% (30), urmată de indivizii cu evoluție continuă cu exacerbări acute 23,75% (19) și discontinuă în puseuri fugace 17,5% (14) și prelungite 6,25% (5), iar evoluția cvasipermanentă a fost înregistrată la 15% (12) bolnavi.

Din 176 probe scarificate la alergeni menajeri și epidermali (20), polen (20), alimentari (80), efectuate la 44 bolnavi, doar în 9,09% (16) cazuri (menaj – 2, epidermali – 2, polen – 7, alimentari – 5) ele au fost pozitive ("++", "+++", "++++"), 77,27% (136) – negative, iar 13,64% (24) - fals pozitive. De remarcat că din 44 bolnavi cu UC probe scarificate pozitive la alimente

s-au constatat doar în 6,82% (3) cazuri, având grad ușor sau moderat al dermoreacției, restul fiind negative sau fals pozitive.

Valoarea medie a IgE totale $19,28 \pm 1,62$ UI/l la urticarieni cronici a fost chiar semnificativ ($p < 0,01$) mai mică decât la persoanele sănătoase $56,89 \pm 11,9$ UI/l, iar nivelul CIC la contingentul studiat $104,54 \pm 11,48$ UDO a fost similar ($p > 0,05$) lotului martor $104,33 \pm 9,2$ UDO.

Rezumând datele obținute, putem deduce că în etiopatogenia UC comorbide esofagogastroduodenitelor, bolii ulceroase a stomacului și duodenului nu sunt implicate mecanisme alergice de tip atopic și imunocomplex, fapt atestat de concentrațiile serice nemodificate ale IgE totale și CIC, ci mecanisme nonimune de intoleranță alimentară determinată de dereglarea capacităților de barieră ale mucoasei tractului gastrointestinal (micșorarea acidității gastrice, sintezei mucoproteidelor, fermenților proteolitici și diaminoxidazei; infiltrația mastocitară a mucoasei, amplificarea sintezei de histamină, tiramină, feniletilamină cu creșterea permeabilității și absorbției a monoaminelor biologice active, aditivilor și contaminanților alimentari).

Discuții. Supoziția de permeabilitate sporită a mucoasei tractului gastrointestinal la bolnavii cu UC este confirmată de cercetările efectuate de Buhner S, Reese I, Kuehl F et al., 2004 [9], care au stabilit că la bolnavii cu UC și pseudoalergie, indiferent de prezența sau lipsa *H. pylori*, este perturbată funcția barierei gastroduodenale care poate avea un rol patofiziologic important.

Pe de altă parte, în patogenia maladiei un rol însemnat ar putea avea și infiltrarea mastocitară sporită a mucoasei gastroduodenale la bolnavii cu UC, chiar dacă pacienții nu au simptome gastrointestinale, fapt constatat de Minnei F., Wetzels C., De Hertogh G. et al., 2006 [10].

Totodată, o importanță patogenică în edificarea UC ar avea și nivelele plasmatiche mărite ale histaminei și diminuate ale diaminoxidazei comparativ cu subiecții sănătoși, fără diferențe esențiale, mult mai pronunțate la bolnavii cu simptome gastrointestinale versus pacienții fără aceste simptome, dar cu o relație negativă între activitatea diaminoxidazei și concentrației histaminei, rezultat atestat în studiile realizate de Cho HJ, Cho SI, Kim HO et al., 2013 [11].

Absorbția sporită a mucoasei intestinale a alergenilor, aditivilor și contaminanților alimentari și răspunsul imun al mucoasei intestinale sunt interdependente, iar factorii luminal și seros (intrinsec) acționează sinergic în menținerea ciclului de autoperturbare cu posibila pătrundere a antigenilor în mucoasă și inducerea ulterioară a inflamației alergice suplimentare [12].

Opinia noastră, că în patogenia UC sensibilizarea la produsele alimentare, de regulă, nu are semnificație, în timp ce reacțiile pseudoalergice la aditivi alimentari și aminele biogene pot fi implicate, e susținută de Wedi B și Kapp A, 2006 [13].

Deductia, rezultată din investigațiile ale Mușič E, Korošec P, Šilar M et al., 2013 [14], că la bolnavii cu simptome de intoleranță la histamină și manifestări cutanate, gastrointestinale, respiratorii și oculare nivelul diaminoxidazei este veridic mai mic decât la persoanele sănătoase, iar la pacienții cu nivelul diaminoxidazei foarte scăzut dieta fără produse ce conțin sau eliberează histamină duce la dispariția simptomelor de intoleranță la histamină și creșterea veridică a diaminoxidazei, ar fi oportună și în cazul nostru.

Concluzii

La pacienții cu patologia gastroduodenală (esofagogastroduodenite, boala ulceroasă a stomacului și duodenului) și anamneza alergologică agravată în 5% (4) cazuri s-a constatat rinită alergică perenă, în 7,5% (6) – astm bronșic, în 7,5% (6) – polinoză, iar în 100% (80) cazuri - UC.

Patologia tubului digestiv s-a exprimat la 56,25% (45) persoane prin acuze dispeptice, la 41,25% (33) – abdomenalgii, iar la 26,25% (21) persoane - prin tulburări de tranzit intestinal.

pH – metria intragastrală a stabilit la 62,67% (47) bolnavi hipoaciditate, la 10,67% (8) – anaciditate, la 12% (9) – hiperaciditate și doar la 14,67% (11) cerceți valori normale ale acidității stomacale.

Pacienții cu UC erau de vârsta aptă de muncă $38,52 \pm 5,2$ ani cu o durată medie a maladiei $5,11 \pm 1,29$ ani și aveau preponderent 63,75% (51) o evoluție moderată a bolii.

Probele scarificate la alergeni alimentari doar la 6,82% (3) pacienți au demonstrat grad ușor sau moderat al dermoreacției, restul fiind negative sau fals pozitive.

În etiopatogenia UC comorbide patologiei gastroduodenale nu sunt implicate mecanisme imune de tip reagenic și imunocomplex, fapt confirmat prin valori nemodificate ale IgE totale și CIC, ci mecanisme pseudoalergice de intoleranță alimentară condiționată de perturbarea proprietăților de barieră ale mucoasei zonei gastroduodenale (micșorarea acidității gastrice, sintezei mucoproteidelor, fermenților proteolitici și diaminoxidazei; infiltrația mastocitară cu amplificarea sintezei de histamină, tiramină, feniletilamină, creșterea permeabilității și absorbției monoaminelor vasoactive, aditivilor și contaminanților alimentari).

În tratamentul UC comorbide patologiei tractului gastrointestinal în schema de tratament complex este oportună includerea preparatelor ce stabilizează

membrana mastocitară și respectarea dietei hipoalergice fără aditivi și contaminanți alimentari și produse bogate sau eliberatoare de amine biogene.

Bibliografie

1. Рапопорт С.И. «Гастрит». М.: ИД „Медпрактика-М”, 2010; 20 с.
2. „Гастроэнтерология. Национальное руководство». Краткое издание. Под редакцией Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л., 2015; 480 с.
3. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. «Аллергия сегодня». Анализ новых эпидемиологических данных. Российский Аллергологический Журнал, 2014; N 3, стр. 3-11.
4. *Declarația europeană privind imunoterapia*. Journal of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology vol. X, nr. 3, 2013; p. 126-137.
5. www.solidaritatea-sanitară.ro
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy, 2014 Jul;69(7):868-87.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. *The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update*. J Allergy Clin Immunol., 2014 May;133(5):1270-7.
8. Powell RJ, Leech SC, Till S et al. *BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema*. Clin Exp Allergy, 2015 Mar;45(3):547-65.
9. Buhner S, Reese I, Kuehl F et al. *Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability*. Allergy, 2004 Oct;59(10):1118-23.
10. Minnei F, Wetzels C, De Hertogh G et al. *Chronic urticaria is associated with mast cell infiltration in the gastroduodenal mucosa*. Virchows Arch., 2006 Mar;448(3):262-8.
11. Cho HJ, Cho SI, Kim HO et al. *Lack of association of plasma histamine with diamine oxidase in chronic idiopathic urticaria*. Ann Dermatol., 2013 May;25(2):189-95.
12. Heyman M. *Gut barrier dysfunction in food allergy*. Eur J Gastroenterol Hepatol., 2005 Dec;17(12):1279-85.
13. Wedi B, Kapp A. *Current position of the role of allergic and non-allergic food hypersensitivity in urticaria*. Hautarzt, 2006 Feb; 57(2):101-7.
14. Mušič E¹, Korošec P, Šilar M et al. *Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance*. Wien Klin Wochenschr., 2013 May; 125(9-10):239-43.

HOMOCISTEINA LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 1 ȘI INSUFICIENȚĂ PANCREATICĂ EXOCRINĂ

Natalia Porcereanu¹ – doctorand,

Natalia Baltag² – asist. univ.,

Eugen Tcaciuc³ – conf. univ., dr. hab. șt. med.

¹Disciplina de sinteze clinice,

²Disciplina de reumatologie și nefrologie,

³Disciplina de gastroenterologie,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 446302, nataliaporcereanu@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat (DZ) este o patologie cronică, complicațiile căreia afectează calitatea vieții pacienților și influențează pronosticul. Mai multe cercetări demonstrează afectarea funcției pancreasului exocrin la pacienții cu DZ, insuficiența pancreatică exocrină (IPE) fiind găsită la un procent considerabil de pacienți. Scopul cercetării noastre a fost evaluarea funcției exocrine pancreatice la pacienții cu DZ și a corelațiilor IPE cu complicațiile DZ. Am inclus în studiu un lot de 30 de pacienți cu DZ tip 1. Am cercetat valoarea plasmatică a homocisteinei (Hcy), hemoglobina glicozilată (HbA1c). Am evaluat prezența complicațiilor DZ: neuropatie periferică, neuropatie autonomă cardiovasculară (NAC), nefropatie și retinopatie diabetică. *Rezultate*. Am depistat IPE la 53% dintre subiecți (16 cazuri). Hiperhomocisteinemie (HHcy) au 40% dintre pacienții cercetați (12 cazuri). *Concluzii*. Atât IPE cât și HHcy sunt frecvent întâlnite la pacienții cu DZ tip 1. IPE depinde de durata diabetului și există o corelație între IPE și complicațiile DZ.

Cuvinte-cheie: insuficiență pancreatică exocrină, homocisteină, diabet zaharat

Summary. Homocysteine in type 1 diabetes mellitus and pancreatic exocrine insufficiency

Diabetes mellitus is a chronic disease which complications affect the life quality and influence the prognosis. The injury of exocrine pancreatic function in type 1 diabetes mellitus (DM) is proven in more researches, a lot of the patients

with DM having pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Aim.* To establish the exocrine pancreatic function in type 1 DM and its correlation with diabetic complications. 30 patients with type 1 DM were included in research. Plasmatic homocysteine (Hcy), HbA1c were measured. Diabetic complications (peripheral neuropathy, cardiovascular neuropathy (NAC), nephropathy, retinopathy) were evaluated. *Results.* PEI was found in 53% subjects (16 cases). Hyperhomocysteinemia (HHcy) was found in 40% subjects (12 cases). *Conclusions.* Both, PEI and HHcy, are often found in type 1 DM. PEI links to diabetic duration and there is a correlation between PEI and HHcy.

Key words: pancreatic exocrine insufficiency, homocysteine, diabetes mellitus

Резюме. Гомоцистеин у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и экзокринной панкреатической недостаточностью

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, осложнения которого нарушают качество жизни больных и ухудшают прогноз. Множество исследований доказывают нарушения экзокринной функции у пациентов с СД, выявив экзокринную панкреатическую недостаточность (ЭПН) у существенной части пациентов. Целью нашей работы было исследовать экзокринную функцию поджелудочной железы у больных с СД и выявить соотношения ЭПН с осложнениями СД. В исследование были включены 30 пациентов с СД 1-го типа. Был определен уровень плазматического гомоцистеина (Гц) и гликированного гемоглобина. Были исследованы осложнения СД (периферическая нейропатия, кардиоваскулярная автономная нейропатия, нефропатия, ретинопатия). *Результаты.* ЭПН было выявлено у 53% исследуемых (16 случаев). Гипергомоцистеинемия (ГГц) было выявлено у 40% исследуемых (12 случаев). *Вывод.* ЭПН как и ГГц встречаются часто у больных с СД. ЭПН зависит от длительности СД. Существует связь между ЭПН и осложнениями СД.

Ключевые слова: экзокринная панкреатическая недостаточность, гомоцистеин, сахарный диабет

Introducere. Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) este o condiție patologică frecvent întâlnită la pacienții cu diabet zaharat (DZ). Multiple mecanisme patogenice implicate în dezvoltarea IPE sunt prezente la pacienții cu DZ tip 1: lipsa efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină; microangiopatia diabetică; alterarea reflexelor entero-pancreatice; afectarea autoimună a celulelor acinare; inhibarea funcției exocrine pancreatice în acidoza diabetică. Principala cauză a IPE la pacienții cu DZ este considerată neuropatia diabetică autonomă [1].

Datorită metodei neinvazive de depistare a IPE prin evaluarea FEC-1, un test cu o înaltă sensibilitate și specificitate, cercetarea funcției exocrine pancreatice a devenit accesibilă [2]. Mai multe studii au inclus în cercetare subiecții cu DZ. Prezența IPE a fost atestată la 50% dintre pacienții cu DZ tip 2 și la 30-50% dintre pacienții cu DZ tip 1 [3]. Pacienții cu DZ manifestă simptome digestive, mare parte dintre care sunt cauzate de IPE [4]. Aceasta înrăutățește calitatea vieții pacienților, cât și agravează pronosticul pe termen lung. Pacienții cu IPE netratată dezvoltă dezechilibrul al vitaminelor și micronutrienților. Deficitul vitaminei D este o cauză a osteoporozei. IPE este și una dintre cauzele HHcy, datorită dregării absorbției vitaminei B12 [5].

HHcy a ajuns în atenția cercetătorilor în special după ce a fost demonstrat că valoarea majorată a Hcy majorează riscul de boli aterotrombotice [6]. HHcy induce o formarea unei cantități semnificative de radicali liberi în celulele endoteliale, cauzând afectarea vasculară și reducerea biodisponibilității oxidului nitric [7]. Acest fondal proinflamator și protrombotic

este favorabil apariției bolilor cardio-vasculare: infarct miocardic, accident vascular cerebral, tromboze de artere periferice. Stresul oxidativ indus de Hcy este considerat a fi un și factor patogenetic al neuropatiei diabetice [8]. Se cunoaște că pacienții cu nefropatie diabetică au valori elevate ale homocisteinei. HHcy se asociază cu microalbuminuria și reprezintă un factor de risc pentru progresarea disfuncției renale [9].

Ne-am propus evaluarea valorii Hcy plasmatică și evaluarea FEC-1 la un lot de pacienți cu DZ tip 1 și de stabili corelațiile dintre acestea și complicațiile microvasculare ale DZ (neuropatie periferică, nefropatie, retinopatie, NAC).

Material și metode. A fost cercetat un lot de 30 subiecți cu DZ tip 1 (10 femei și 20 bărbați) cu vârsta cuprinsă între 18 și 52 ani (medie 35 ani), cu o durată medie a DZ de 16,5 ani. Criterii de excludere au fost: istoric de boli gastro-intestinale, pancreatita cronică, consum abuziv de alcool, tabagism. A fost cercetată funcția pancreasului exocrin, evaluând FEC-1 prin metoda imunoenzimatică (ELISA). A fost apreciată valoarea homocisteinei (metoda imunoenzimatică cu detecție prin chemiluminiscență). Au fost evaluate complicațiile diabetului: retinopatia diabetică (oftalmoscopic), nefropatia diabetică (valoarea microalbuminuriei >0,03 g), NAC (bateria de teste a lui Ewing și Clarke), neuropatia diabetică periferică (scorul Toronto). Conform rezultatelor testelor lui Ewing pacienții au fost divizați în 4 grupuri: scor 0-1 puncte – lipsa NAC; scor 2-2,5 puncte – NAC ușoară; scor 3-4,5 – NAC moderată; scor ≥5 – NAC severă. A fost apreciată valoarea HbA1c la acești pacienți. Valoarea FEC-1 < 200 mkg/g a fost interpretată cași IPE.

Pentru analiza statistică a fost folosită metoda corelației după Pearson, χ^2 , Student-t test. Valoarea lui $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Rezultate. IPE a fost depistată la 53% (16 cazuri), 43% (14 cazuri) având funcția exocrină pancreatică intactă. În dependență de valorile FEC-1 au fost create 2 loturi: lotul 1 cu valoarea FEC-1 < 200 mkg/g și lotul 2 cu valori normale ale FEC-1 (≥ 200 mkg/g). Pacienții cu IPE au avut o durată mai mare a DZ (18,56 ani), comparativ cu subiecții fără IPE (14,4 ani).

Valoarea HbA1c a fost 8,98% la pacienții din lotul 1 și 8,49% la cei din al doilea lot.

Există o corelație statistic semnificativă dintre IPE și nefropatia diabetică ($p < 0,05$). Dintre pacienții cu FEC-1 < 200 mkg/g au nefropatie diabetică 75% dintre ei, comparativ cu 35,7% de pacienți din lotul fără IPE (Tabelul 1).

Tabelul 1

IPE și nefropatia diabetică

		FEC-1 < 200 mkg/g		FEC-1 ≥ 200 mkg/g		χ^2
		N	%	N	%	
Nefropatie	abs.	4	25,0	9	64,3	4,693
	prez.	12	75,0	5	35,7	

Retinopatia diabetică, de asemenea, a fost depistată într-o proporție mai mare la pacienții cu IPE. Dintre subiecții cu FEC-1 < 200 mkg/g au retinopatie diabetică 75% și doar 57% dintre cei cu FEC-1 normală au modificări retiniene la oftalmoscopie.

NAC se află într-o corelație mai puțin semnificativă cu IPE. Din lotul pacienților fără IPE (lotul 2), la 43% a fost absentă NAC. Dintre pacienții cu FEC-1 < 200 mkg/g (lotul 1), doar la 18% lipsește NAC, restul 82% având NAC de diferit grad.

Pacienții din lotul 1 cu FEC-1 < 200 mkg/g au acumulat un număr mai mare de puncte conform scorului Toronto pentru neuropatia diabetică periferică (8,8) comparativ cu cei fără afectarea pancreasului exocrin (3,2).

Valoarea plasmatică a Hcy a fost normală (≤ 12 mkmol/l) la 18 pacienți și majorată la 12 pacienți. Nu am înregistrat diferențe semnificative ale valorii Hcy la pacienții cu IPE (14,32 mkmol/l) și fără IPE (15,32 mkmol/l).

Valoarea homocisteinei a corelat cu prezența NAC. Dintre subiecții cu valori normale ale Hcy, majoritatea au un grad minimal de NAC 72,2% și doar 5,6% au NAC severă. Grad sever de NAC au avut 41% dintre subiecții cu valoarea homocisteinei majorată ($p > 0,05$) (Tabelul 2).

Tabelul 2

NAC la pacienții cu DZ tip 1 și hiperhomocisteinemie

		Total		Hcy				χ^2
		N	%	≤ 12 mkmol/l		> 12 mkmol/l		
				N	%	N	%	
NAC	1	9	30,0	6	33,3	3	25,0	7,588
	2	11	36,7	7	38,9	4	33,3	
	3	4	13,3	4	22,2	0	0	
	4	6	20,0	1	5,6	5	41,7	
Total		30	100,0	18		12		

Valoarea majorată a homocisteinei plasmatice se află într-o dependență cu neuropatia diabetică periferică (5,44 versus 7,33).

Nefropatia diabetică a fost depistată la 58% dintre pacienții cu HHcy și 55% dintre cei cu Hcy normală.

Retinopatia diabetică a fost gasită la 61% dintre pacienți cu valori normale ale homocisteinei și 58% dintre cei cu hiperhomocisteinemie.

Valoarea medie a FEC-1 a fost 207 mkg/g în lotul cu HHcy și 195 mkg/g în lotul cu Hcy normală.

Există o corelație negativă medie între valoarea HbA1c și Hcy ($r = -0,430$; $p < 0,05$). la subiecții cu valori majorate ale Hcy HbA1c fiind mai mare (9,14%).

Concluzii

Există o corelație între IPE și complicațiile DZ (neuropatie periferică și NAC, nefropatie, retinopatie). Valoarea Hcy plasmatice corelează cu nefropatia, neuropatia, dar nu și cu retinopatia diabetică. Numărul mic de pacienți incluși în studiu nu ne-a permis să găsim o corelație statistic semnificativă între IPE și valoarea Hcy. Cu toate acestea, am putut observa o dependență certă dintre HHcy și complicațiile microvasculare ale DZ.

Bibliografie

1. Hardt PD, Ewald N (2011). *Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes?* Exp Diabetes Res: 761950.
2. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. *Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test.* Gut.1996;39:580-586.
3. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU; S2453112/S2453113 Study Group. *High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients.* Pancreatolog. 2003;3(5):395-402. Epub 2003 Sep 24.
4. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. *Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults.* Arch Intern Med2001;161:1989-96.

5. Pongprasobchai S. *Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency*. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec; 28 Suppl 4:99-102.

6. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes*. J. Am. Med. Assoc. 1995;74:1049-57.

7. Tsen CM, Hsieh CC, Yen CH, Lau YT (2003)

Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells. Chin J Physiol 46: 129-136.

8. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J (2012) *The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications*. Sultan Qaboos Univ Med J 12: 5-18.

9. Tsen CM, Hsieh CC, Yen CH, Lau YT (2003) *Homocysteine altered ROS generation and NO accumulation in endothelial cells*. Chin J Physiol 46: 129-136.

THE PLACE OF MELDONIUM IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC PANCREATITIS AND STABLE CORONARY HEART DISEASE

Liliya Babinets – professor, MD, PhD,
Natalia Melnyk – clinical intern

Department of primary health care and general practice – family medicine,
I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

tel.: +380 673520743, lilyanet@tut.by

Rezumat. Rolul medicamentului Meldonium în tratamentul complex al pacienților cu pancreatita cronică asociată cu boala coronariană stabilă

Terapia metabolică este una dintre puținele metode de restabilire a funcției normale a tuturor organelor și sistemelor vitale. Scopul studiului a fost de a examina eficacitatea cursului de tratament medicamentos metabolic cu Vazonat (meldonium dihidrat) pentru corectarea dereglărilor prooxidant-antioxidante și trophologice la pacienții cu patologie combinată: pancreatită cronică (PC) și boala coronariană stabilă (BCS). Studiul a inclus 90 de pacienți cu PC în asociere cu BCS, care au fost divizați în 2 grupuri în funcție de tratament: grupul I, 45 pacienți, au primit tratament convențional (TC); grupul II, 45 pacienți, suplimentar a fost administrat Vazonat: 5 ml intravenos, 10 zile, urmat de administrarea unei capsule (250mg), de 2 ori pe zi, timp de o lună. S-a demonstrat că adăugarea la tratament a medicamentului Vazonat la pacienții cu patologia asociată PC și BCS îmbunătățește indicatorii de stare trophologică și a sistemului antioxidant-prooxidant.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică, boală coronariană stabilă, terapie metabolică, meldonium, Vazonat

Summary

Metabolic therapy is one of few ways to recreate normal work of all vital organs and systems. The aim of the work was to examine the efficiency of protracted treatment with metabolic medication Vazonat (meldonium dihydrate) on the correction of the prooxidant-antioxidant and trophological violation in patients with comorbide course of chronic pancreatitis (CP) and stable coronary artery disease (SCAD). The study included 90 patients with CP and SCAD who were divided into two groups: I group (45 patients) received standard treatment (ST); II group (45 patients) except ST additionally received meldonium according to the following sketch: 5ml intravenously once a day during 10 days with its succeeding receiving of 250 mg twice a day in capsules during one month. It was proved that adding meldonium to the complex treatment of the patients with CP and SCAD comorbidity greatly assists improving of the indices of trophological and prooxidant-antioxidant in comparison with general basic therapy.

Key words: chronic pancreatitis, stable coronary heart disease, metabolic therapy, meldonium, Vazonat

Резюме. Роль медикамента Мельдоний в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом, ассоциированным со стабильной ишемической болезнью сердца

Метаболическая терапия – один из немногих способов восстановить нормальную работу всех жизненно важных органов и систем. Цель исследования состояла в изучении эффективности курса лечения метаболическим препаратом Вазонат (дигидрат мелдония) для коррекции прооксидантно-антиоксидантных и трофологических нарушений у пациентов с сочетанной патологией: хроническим панкреатитом (ХП) и стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС). Исследование включало 90 пациентов с ХП в сочетании с СИБС, которые были разделены на две группы в зависимости от программы лечения: I группа (45 пациентов) получила традиционное лечение (ТЛ); группа II (45 пациентов), кроме ТЛ, дополнительно получали Вазонит следующим образом: 5мл внутривенно болюсно 1 раз в день в течение 10 дней с последующим приемом 1 капсулы (250 мг), 2 раза в день в течение одного месяца. Было показано, что дополнение лечения пациентов с ХП в сочетании с СИБС препаратом

Вазонат способствует улучшению показателей трофологического статуса и прооксидантно-антиоксидантной системы, чем стандартная базовая терапия.

Ключевые слова: хронический панкреатит, стабильная ишемическая болезнь сердца, метаболическая терапия, мeldonium, Вазонат

Background. CP is one of the most common, rapidly progressive pancreas diseases (increase up to 70.0%) with high cases of temporary incapacity to work and primary invalidity (to 15.0%). CP is characterized by a progressive course with the growing of functional insufficiency of the pancreas, development of trophological insufficiency (TI) and abnormalities in the prooxidant-antioxidant system [1,2,3]. Such epidemiological data are largely derived from the maintenance of the significance of the following main etiological factors of CP: alcohol abuse, presence of the liver and biliary tract diseases, stomach and duodenum diseases, hyperlipidemia which is an atherosclerosis component, and also the increase of the influence of the adverse environmental factors [4,5,6].

CP causes imbalance between the intake of nutrients in the patient's body and his need in them. Under these conditions TI, which is characterized by the syndrome of energy, protein, vitamins, minerals and electrolytes deficiency, especially protein deficiency, secondary immunodeficiency, osteoporotic symptoms, anemia, etc., deepens [7, 8, 9]. In the setting of progressive functional insufficiency of the pancreas and TI enhancement, the reserves of the nutrients in tissues run out; this initially leads to biochemical and functional changes, and subsequently is manifested in numerous and complex clinical symptoms [10,11]. The TI development contributes to the CP progression as well as its complications. Affected by the formed TI, there appears a deficiency in microelements and vitamins, which is an underlying decrease of the antioxidant system (AOS) function with CP and lipid pre-oxidant (LPO) activation, chronic inflammatory process in the pancreas tissue is potentiated, which leads to the progression of fibrosis and atrophy of the parenchyma [12,13].

The activation of the LPO with the simultaneous development of AOS insufficiency occurs in the patients with the comorbid course of CP and SCAD. Thus, the imbalance in the LPO/AOS system is a damaging link in the chain of a metabolic control; it affects the formation and the progression of CP. Besides, the presence and depth of the disturbances in the prooxidant-antioxidant system largely determine the severity of the disease. During oxidative stress free radicals block metabolism in acinar cells, melt lysosome zymogen granules, oxidize lipids of cell membranes, thus an inflammatory reaction with

mast cells degeneration, platelets and complement activation begin, which in turn activates pancreatic proenzymes [14,15].

It is known that CP negatively affects cardiovascular system. It has been found that 15.5% of patients with gastroenterological abnormalities, including pancreatitis, have got SCAD. The mechanisms of the impact of implementation of inflammatory process in the pancreas on the development and progression of SCAD have not been explored sufficiently so far [16]. The combination of CP and SCAD leads to a number of structural and metabolic changes that affect the course of the both diseases, and causes the necessity of the development of a systematic approach to the study of the indicated disorders in this group of patients [17]. The uncertainty of these mechanisms leaves the issue of the drug therapy of such patients unsolved, that generally reduces the effectiveness of the treatment of the patients suffering from SCAD. Therefore, the search for effective treatment regimens in this area is essential for modern medicine [18, 19].

The standard basic comorbidity therapy of CP and SCAD does not include correction of trophological and prooxidant-antioxidant disorders [20]. The prescription of metabolic drugs has become common in medical practice in the recent years. Vazonat, 'Onlinefarm', Latvia, (meldonium dehydrate) is one of the most affordable and the main high-tech metabolic cytoprotector. Vazonat belongs to the partial fatty acid oxidation inhibitors. The mechanism of meldonium action is linked to the return limit of speed of biosynthesis of carnitine with its predecessor – gamma-butyrobetaine. Consequently, carnitine mediated transport of long-chain fatty acids across mitochondrial membranes, without affecting the metabolism of short-fatty acids, slows down, that is why Vazonat is able to influence the changes in trophological and prooxidant-antioxidant statuses.

So, the use of metabolic drugs in a standard basic treatment of comorbidity CP and SCAD is the most appropriate and pathogenically reasonable.

The purpose of the research was to investigate the effectiveness of a course of treatment with metabolic drug Vazonat (meldonium dihydrate) to the correction of trophological and prooxidant-antioxidant disorders in the patients with comorbid course of CP and SCAD.

Materials and methods. In order to achieve our aim, we selected 90 patients with CP concomitant

with SCAD (I-II functional classes of angina of pectoris), who were treated at the day patient department at Ternopil City Municipal Hospital № 2. The groups consisted of 46 men (51.2 %), the overall average age – (49.9±8,7) years old and 44 women (48.8 %), the overall average age – (52.65±6.2) years old. The study did not include patients with acute forms of IHD in amnesia, insulin-dependent diabetes, unstable angina, severe hypertension, severe cardiac arrhythmias and severe comorbidities.

Depending on the treatment programs for patients, they were divided into two groups; I group (45 patients) received the standard treatment (ST) (nitrates, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists II, calcium channel blockers, statins, antiaggregants, antispasmodics, prokinetics, proton pump inhibitors, enzyme preparations); II group (45 patients) except for ST received additional drug Vazonat (meldonium dihydrate) as follows: 5 ml intravenous bolus injection once a day for 10 days followed by 1 capsule (250 mg), two times per day for one month. The control group consisted of 20 healthy individuals aged from 19 to 46 years old, the overall average age – (32.2±1,8) years old. There were 11 men and 9 women among them, 55% and 45% respectively.

The state of POL and AOS before and after treatment was estimated according to the levels of malonic aldehyde (MA), superoxide dismutase (SOD), SH-groups, catalase and caeruloplasmin.

SOD activity was determined on the basis of its ability to compete with nitrotetrazolium blue for superoxide anions, which are formed by the interaction of the reduced form of aerobic NADH2 and phenazine methosulfate. The amount of the enzyme was determined by spectrometric method. The amount of (62.15±2.82) units is considered to be the norm.

The level of catalase activity was determined by the ability of hydrogen peroxide to form a stable colored complex with ammonium molybdate, the intensity of the color depends on the catalase activity in the sample. The norm of catalase activity in blood is (17.48±0.87) %.

The levels of SH-groups, ceruloplasmin and MA were determined by Boyer, H.D. Ravin and V.N. Orehovych's methods with tiobarbiturat acid respectively. The norm of SH-groups in blood is – (60.5±2.13) mmol/L, MA – (2.810±0.085) mcmol/L, ceruloplasmin – 300 mg/l.

To evaluate the trophological status before and after the treatment of CP in combination with SCAD we used the definition of such indicators as: hemoglobin (Hb), erythrocytes (Er), total protein

(TP), serum transferrin (TS) and serum ferritin (FS).

Hb level was determined by photometric method, the number of Er in the blood – by routine method. The norm is considered to be at least 120 g/l for men and 110 g/l for women and $4.0 - 5.0 \times 10^{12}/l$ for men and $3.7 - 4.7 \times 10^{12}/l$ for women respectively. TP in blood was determined by the conventional method, the norm of which is – 65 – 85 g/l. Normal amounts of FS and TS in serum are: 10.0 – 147.0 ng/ml – for women and 22.0 – 346.0 ng/ml – for men and 215.0 – 380.0 mg/dl for women and men respectively.

Statistical significance of differences was assessed by averages Mann – Whitney-criteria ($p < 0.05$).

Results and discussion. In the course of studying the syndrome indicators of LPO and AOS before the treatment, the patients with CP combined with SCAD had MA level, as a marker of intensification of lipid peroxidation, significantly higher in the I and II study groups compared with the control and they were respectively (6.35±0.07) mcmol/l and (6.39±0,09) mcmol/l. After the treatment MA level in I group significantly decreased by 1.40 mcmol/l (22.05 %), while in II group this date significantly decreased by 2.22 mcmol/l (34.75 %). Such changes point to a more significant inhibition of oxidative mechanisms under the influence of meldonium (Vazonat) compared with the results of traditional treatment (table 1).

Also, before the treatment we noted a significant decrease in enzyme activity of AOS by levels of SOD (I group – (39.22±0.47) units, II group – (39.27±0.45) units) and SH-groups (I group – (38.55±0.47) mmol/l; II group – (38.52±0.45) mmol/l) in both study groups compared to the control. After the provided treatment we observed a more considerably significant increase of SOD activity (by 24.98 %) and the increase of SH-groups (by 15.81 %) in the II group, while in the I group, these data increased slightly and unreliably.

The level of catalase in serum before the treatment in I and II groups of patients was significantly higher compared to control ((55.72±1.12) % and (55.77±1.03) % respectively). After the treatment, this indicator significantly decreased by 16.22 % in the I group and by 30.68 % in the II group that again proved the antioxidant properties of the drug Vazonat (meldonium dihydrate). Regarding the ceruloplasmin of blood in the I and II groups, this indicator was increased compared to control; after the treatment the level of ceruloplasmin in the two study groups significantly decreased (by 13.18 % in the I group and by 23.48 % in the II group) (Image 1).

Table 1

Status of indicators of LPO/AOS in patients with CP concomitant with SCAD before and after treatment in two comparative groups

Indicator	Control (n=20)	I group (n=45)		II group (n=45)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
MA, mcmol/l	2.180±0.09	6.35±0.07 *p<0.001	4.95±0.12 **p<0.01	6.39±0.09 *p<0,001	4.17±0.15 **p<0.001 ***p<0.001
SH-groups, mmol/l	68.50±2.13	38.55±0.47 *p<0.001	40.33±0.84 **p>0.05	38.52±0.45 *p<0.001	44.61±0.22 **p<0.01 ***p<0.05
SOD, units	62.15±2.85	39.22±0.47 *p<0,001	42.37±0.53 **p>0.05	39.52±0.45 *p<0,001	49.39±0.31 **p<0.01 ***p<0.05
Catalase, %	17.48±0.87	55.72±1.12 *p<0.001	46.69±0.41 **p<0.01	55.77±1.03 *p<0.001	38.66±0.32 **p<0.001 ***p<0.01
Ceruloplasmin, mg/l	245.60±2.61	591.12±6.08 *p<0.001	512.02±5.96 **p>0.05	593.08±5.01 *p<0.001	453.81±5.01 **p<0.01 ***p>0.05

Notes:

- * probability of difference regarding to such indicators of control;
- ** probability of difference regarding to such indicators of their patients with CP+SCAD before treatment;
- *** probability of difference regarding to such indicators of patients in I group.

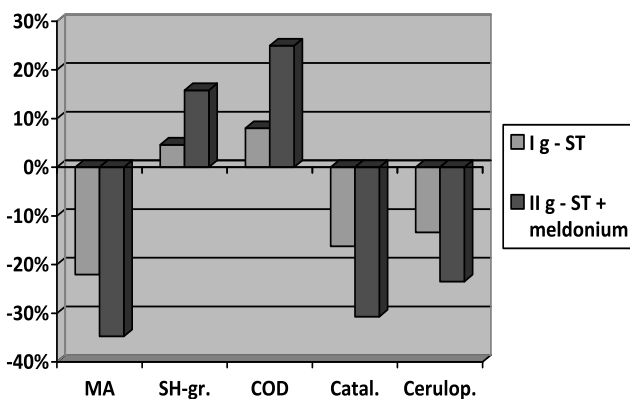


Image 1. Changes indicators of LPO/AOS after treatment in patients with CP concomitant with SCAD in two comparative groups

Based on the data presented in table 2, we can state high efficiency of the proposed treatment regimen that is enhanced by using meldonium compared to conventional therapy. TP level in blood after the treatment in I group grew by 3.41 g/l – 5.4 %; in II group – by 7.90 g/l – 13.8 %, that is by 8.4 % higher compared to this indicator in the I group. Also, we established a significant increase of Hb level in I group from (101.17±1.87) g/l to (107.58±1.28) g/l and increase of Er level in blood (8.48 %), while in II group there was a significant increase of both the level of Hb from (100.64±0.55) g/l to (118.38±1.23) g/l, and the level of Er in blood by 19.69 %.

The higher efficiency of the treatment regimen that is enhanced by using meldonium, in patients with CP combined with SCAD can also be judged by levels of TS and FS. TS level before treatment in I group was – (532,22±16,17) g/l, in II group – (527,99±19,72) g/l. After the treatment, the indicator fell by 8.71 % in I group and by 15.11 % in II group. The improvement of FS level in I and II groups (by 17.72 % and by 35.45 % respectively) was noted, but the growth of this indicator in II group was more significant that underlines the importance of metabolic therapy in patients with comorbidity course of CP and SCAD (Image 2).

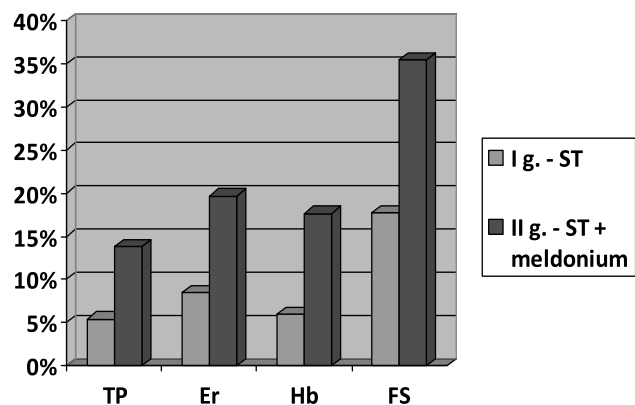


Image 2. Percentage increase of indicators of trophological status in patients with comorbidity of CP and SCAD in two comparative groups

Table 2

State of indicators of trophological status in patients with CP concomitant with SCAD before and after treatment in two comparative groups

Indicator	Control (n=20)	I group (n=45)		II group (n=45)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TP, g/l	74.58±1.96	62.84±0.77 *p<0.001	65.84±0.76 *p<0.001 **p<0.01	62.12±0.76 *p<0.001	70.02±0.85 *p<0.001 **p<0.01 ***p<0.05
Hb, g/l	135.95±1.67	101.17±1.87 *p<0.001	107.58±1.28 *p<0,001 **p<0,01	100.64±.055 *p<0.001	118.38±1.23 *p<0.001 **p<0.01 ***p<0.05
Er, × 10 ¹² /l	4.36±0.08	3.23±0.09 *p<0.001	3.54±0,18 *p<0,001 **p<0,01	3.25±0.12 *p<0.001	3.89±0.36 *p<0.001 **p<0.01 ***p<0.05
TS, g/l	320.51±5.71	532.22±16.17 *p<0.001	485.87±28.93 *p<0.001 **p<0.01	527.99±19.72 *p<0.001	447.78±28.24 *p<0.001 **p<0.01 ***p<0.05
FS, mcmol/l	163.7±15.52	108.05±19.54 *p<0.001	131.31±33.00 *p<0.001 **p<0.01	102.81±16.25 *p<0.001	159.26±37.59 *p<0.001 **p<0.01 ***p<0.05

Notes:
 * probability of difference regarding to such indicators of control;
 ** probability of difference regarding to such indicators of their patients with CP+SCAD before treatment;
 *** probability of difference regarding to such indicators of patients in I group.

Conclusions

1) Using metabolic drug Vazonat (meldonium dihydrate) in treatment of patients with CP concomitant with SCAD contributed to more significant regression of prooxidant-antioxidant disturbances in comparison with standard conventional therapy.

2) Adding drug Vazonat (meldonium dihydrate) to the complex therapy of the patients with comorbid course of CP and SCAD contributed to higher improvement of indicators of trophological status according to the investigated parameters (p<0.05) in comparison with the standard basic therapy.

Bibliography

1. Babinets L.S. *Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis after cholecystectomy biliary origin*. Vestnyk kluba pankreatolohov, 2014; 3:24–30.
2. Babinets L.S. *Vitamin and antioxidant imbalance in the clinical picture of chronic pancreatitis in the practice of family doctor*. Simeyna medytsyna, 2014; 1 (51):122-124.

3. Babinets L.S., L.M. Mihenko, B.A. Mihenko *Role of dyslipoproteinemia in the formation of disorders of carbohydrate metabolism and trophological status in chronic pancreatitis*, Mat-ly nauk.-prakt. konfer. z mizhnar. uchastyu «Tsukrovyy diabet yak intehral'na problema vnutrishn'oyi medytsyny», Kharkov, 2013: 24-25.

4. Forsmark C.E. *Management of chronic pancreatitis*. Gastroenterology, 2013; 144: 1282-91.

5. N.A. Melnyk., L.S. Babinets. *Manifestations of lipid distress syndrome in comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease*. Tsukrovyy diabet yak intehral'na problema vnutrishn'oyi medytsyny, Kharkov, 2015: 82.

6. Buklis E.R., Ivashkin V.T. *Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative therapy*. Rossyyskyy zhurnal gastroenterolohyy, hepatolohyy, koloproktolohyy, 2014; 6: 56-61.

7. L.S. Babinets, N.A. Melnyk, L.S. Tsybulska, M.V. Skrypyuk. *Peculiarities of anemic syndrome as a manifestation trophological insufficiency in chronic pancreatitis against the background of coronary heart*

disease. Zdobutky klinichnoyi ta eksperymental'noyi medytsyny, 2016; 2 (26): 29-32.

8. N.B. Huberhyts, O.A. Bondarenko. *Indicator ultrasonic histography of pancreas in the dynamic of treatment of patients with chronic pancreatitis in the background obesity*. Gastroenterolohiya, 2013; 2: 64-67.

9. N.B. Huberhyts, T.N. Khrystych. *Clinical pancreatology*. Donets'k, 2013.

10. *Khronichnyy pankreatyt*. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. 2014. Novyny medytsyny ta farmatsiyi, 2014; 521: 48-71.

11. Khrystych T.N. *Chronic pancreatitis in geriatric patients: clinical course, the state of lipid peroxidation and antioxidant system*. Visnyk naukovykh doslidzhen', 2015; 4: 42-44.

12. Duggan S.N., Smyth N.D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P.F., Conlon K.C. *The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis*. Nutr Clin, 2014; 29: 48-54.

13. N.V. Kharchenko, G.A. Anokhina and others. *Dietology* – K.: Merydian, 2013: 528 p.

14. Kharchenko N.V. *Free radical oxidation and antioxidant status in patients with chronic hepatitis*.

Hastroenterolohiya: mizhvid. Zbirnyk, 2013; 32: 504-509.

15. Vinokurov M.M., V. Savelyev. *Prognostic value of the state of prooxidant and antioxidant systems of the body in patients with sterile pancreonecrosis*. Khyrurhyya, 2014; 12: 38-52.

16. E.Y. Archiy, T.V. Myshanych, O.N. Muscovite. *Hastroenterolohiya*, 2012; 46: 56-62.

17. Sikkens E.C., Cahen D.L., Van Eijck C., Kuipers E.J., Bruno M. *Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey*. J Pancreatol. 2012; 12: 71-73.

18. Tignor A.S., Wu B.U., Whitlock T.L., Lopez R., Repas K., Banks P.A. et al. *High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis*. J. Gastroenterol, 2010; 105: 80-86.

19. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. *The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease*. J Gastroenterol, 2014; 42: 101-119.

20. Meier R., Ockeng J., Pertkiewicz M., Pap A., Milinic N., Macfie J. et al. *ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas*. Clin. Nutr, 2013; 25: 275-284.

IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR ASUPRA SEVERITĂȚII SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

Victoria Sîrcu – doctorand

Disciplina de pneumologie și alergologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69365905, sircu.victoria@yahoo.com

Rezumat

În ultimii ani sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) a fost definit, de asemenea, ca o tulburare cardio-metabolică. Acesta se consideră a fi un factor de risc important pentru multe boli sistemice, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, accident vascular cerebral, insuficiența cardiacă, astmul bronșic, BPOC etc. Întrădevar, hipoxia intermitentă și deprivarea de somn sau fragmentarea somnului tipice pentru SASO pe termen lung sunt elementele fiziopatologice principale, care induc declanșarea acestor maladii. Scopul acestui studiu a fost de a evalua relația dintre comorbidități și severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn. *Metodele*. 180 de pacienți consecutivi cu suspiciune de apnee obstructivă în somn au fost înrolați în studiu. Au fost analizate: vârsta, sexul, datele antropometrice, datele obținute în urma monitorizării cardio-respiratorii pe parcursul nopții și comorbiditățile. *Rezultatele*. Vârsta medie a pacienților a fost 52.6±12.2 ani, din ei 65% bărbați și 35% femei. Media IMC a fost 36.2±6 kg/m². Au fost 110 pacienți cu obezitate, 68 pacienți cu hipertensiune, 43 pacienți cu diabet zaharat și 43 pacienți cu boala coronariană ischemică. Analiza corelațională Pearson a demonstrat o corelație semnificativ pozitivă între boala coronariană ischemică și indicele de apnee hipopnee ($r=0.44$, $p<0.05$), indicele de desaturare ($r=0.43$, $p<0.05$). Obezitatea și hipertensiunea arterială au corelat mai slab cu acești indici. Analiza de regresie multivariată a demonstrat că hipertensiunea arterială și boala coronariană ischemică sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee obstructivă în somn care explică 28% din indicele de apnee hipopnee. *Concluzie*. Hipertensiunea arterială și boala coronariană ischemică la pacienții cu apnee obstructivă în somn sunt factori de risc independenți pentru severitatea sindromului de apnee în somn tip obstructiv.

Cuvinte-cheie: sindrom de apnee obstructivă în somn, comorbidități

Summary. Impact of comorbidities on severity of obstructive sleep apnoea syndrome

In recent years, obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) has been defined, also as a cardio-metabolic disorder. It is considered to be an important risk factor for many systemic diseases like hypertension, obesity, diabetes, stroke, heart failure, asthma, COPD, etc. Indeed, intermittent hypoxia and sleep deprivation or defragmentation typical of OSAS, in the long term, can entail pathophysiological pathways that induce the onset of these diseases. The aim of this study was to evaluate the relationship between comorbidities and severity of obstructive sleep apnoea syndrome. *Methods.* 180 consecutive patients with obstructive sleep apnoea syndrome were enrolled into the study. Age, gender, anthropometric, overnight cardio-respiratory monitoring data and comorbidities were analysed. *Results.* The mean age of the subjects was 52.6 ± 12.2 years, 65% males and 35% females. The mean BMI was 36.2 ± 6 kg/m². There were 110 patients with obesity, 68 patients with hypertension, 43 with diabetes, and 43 with coronary heart disease. Spearman correlation coefficient analysis demonstrates a significant positive correlation between the coronary heart disease and the apnea hypopnea index ($r=0.44$, $p<0.05$), the desaturation index ($r=0.43$, $p<0.05$). Obesity and hypertension correlated statistically significant weaker with these indexes. The forward stepwise regression analysis shows that the hypertension and coronary heart disease are important predictors of severity of obstructive sleep apnea which explains 28% of the apnea hypopnea index. *Conclusion.* The hypertension and coronary heart disease in patients with obstructive sleep apnea are independent risk factors for severity of obstructive sleep apnea.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, comorbidities

Резюме. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна

В последние годы было показано, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) приводит к кардиометаболическим нарушениям. СОАС является фактором риска для развития таких системных заболеваний как: гипертония, ожирение, диабет, инсульт, сердечная недостаточность, астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др. Действительно, периодическая гипоксия, отсутствие или дефрагментация сна, которые являются типичными симптомами СОАС, могут запустить патофизиологические процессы и привести к этим системным заболеваниям. Целью данного исследования было оценить отношения между сопутствующими заболеваниями и тяжестью СОАС. *Методы.* В исследование были включены 180 пациентов с СОАС, у которых были проанализированы влияние возраста, пола, антропометрических показателей, а также данные кардио-респираторного мониторинга во сне и сопутствующие заболевания. *Результаты.* Средний возраст пациентов был 52.6 ± 12.2 года, 65% были мужчины и 35% – женщины. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) был 36.2 ± 6 кг/м². У 110 пациентов имелось ожирение, у 68-ми – гипертония, 43 пациента имели сахарный диабет, и у 43-х наблюдалась ишемическая болезнь сердца. Корреляционный анализ по методу Спирмана показал значимую положительную корреляцию между ишемической болезнью сердца и индексом апноэ-гипопноэ ($r=0.44$, $p<0.05$), с индексом десатурации ($r=0.43$, $p<0.05$). Ожирение и гипертония коррелировали значительно слабее с этими индексами. Используя метод регрессионного анализа с пошаговым включением данных, было показано, что гипертония и ишемическая болезнь сердца – важные факторы, влияющие на тяжесть СОАС, которые могут объяснить 28% вариабельности индекса гипеопноэ. *Выводы.* Гипертония и ишемическая болезнь сердца у пациентов с СОАС являются независимыми факторами риска, влияющими на тяжесть СОАС.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сопутствующие заболевания

Introducere. Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) se caracterizează prin somnolență excesivă diurnă, neexplicată de alți factori, două sau mai multe simptome (sforăit puternic, apnei semnala-te de anturaj, microtreziri nocturne recurente datorate “gasping-ului” în timpul somnului sau senzației de inecare, somn neodihnit, oboseală diurnă, lipsa de concentrare) și prezența a cel puțin 5 apnei/hipopnei sau microtreziri legate de efortul respirator pe oră de somn la o monitorizare nocturnă a somnului [1]. De asemenea, prezența a mai mult de 15 evenimente obstructive pe ora de somn, stabilește diagnosticul de SAOS, în absența simptomatologiei clinice sugestive, ținând cont de riscul cardiovascular crescut direct proportional cu severitatea SAOS.

Desi apneea obstructivă în somn și afecțiunile cardiovasculare au factori de risc comuni, studiile epidemiologice arată ca apneea în somn crește riscul

de boli cardiovasculare, independent de caracteristicile demografice (de exemplu: vârstă, sex și rasă) sau markerii de risc (de exemplu: fumatul, alcoolul, obezitatea, diabetul, dislipidemia, fibrilația atrială și hipertensiunea) [2, 3]. S-a demonstrat că indicele de masă corporală și distribuția țesutului adipos sunt puternic corelate cu indicele de apnei-hipopnei (AHI), iar femelele obeze au un risc mai mare de SAOS decât bărbații obezi.

Pacienții cu SAOS prezintă un risc crescut de a dezvolta o gamă largă de afecțiuni cardio-vasculare (hipertensiune arterială, hipertensiune pulmonară, boală coronariană, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă, accidente vasculare cerebrale) și comorbidități metabolice (rezistența la insulină, diabet, și sindrom metabolic) [4, 5]. Cu toate acestea, prevalența, factorii de risc, comorbiditățile, distribuția în funcție de vârstă în raport cu SAOS nu sunt bine studiate [6].

Scopul acestui studiu a fost de a evalua relația dintre comorbidități și severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn.

Material și metode. În studiu au fost înrolați 180 de pacienți cu apnee obstructivă în somn. Criterii de includere au fost: pacienții la care în urma efectuării poligrafiei cardio-respiratorii s-au evidențiat tulburări respiratorii în timpul somnului; pacienții la care s-a putut efectua: anamneza, chestionare de somnolență, examenul fizic; vârsta peste 18 ani; acordul informat al pacientului pentru includerea în studiu; pacienți la care calitatea semnalului înregistrărilor poligrafice sau polisomnografice au prezentat o calitate înaltă.

Au fost analizate: vârsta, sexul, datele antropometrice, datele obținute în urma monitorizării cardio-respiratorii pe parcursul nopții.

Toți pacienții au fost supuși unei înregistrări poligrafice, cu înregistrarea continuă, pe durata unei nopți a următorilor parametri:

- *Flux oronazal:* s-a utilizat canula nazală, prin intermediul căreia s-a înregistrat și sforăitul

- *Efortul respirator toracic și abdominal* (util pentru diferențierea apneei centrale, mixte sau obstructive) a fost înregistrat cu ajutorul unor centuri prevăzute cu senzori de întindere

- *Poziția corpului* a fost înregistrată printr-un senzor atașat în dispozitiv

- *Saturația în oxigen* a sângelui arterial periferic a fost înregistrată cu ajutorul unui pulsoximetru încorporat în sistemul de înregistrare

- *Frecvența cardiacă* s-a înregistrat prin intermediul aceluiași dispozitiv (pulsoximetru)

A fost utilizat un soft tip SOMNOLab version V2.19, Weinmann, Germany pentru poligrafie. Indicele de apnee-hipopnee (AHI) reprezintă numărul mediu de apnee și hipopnee înregistrat pe ora de somn și este un criteriu de diagnostic și de apreciere a severității bolii. Se calculează ca raportul dintre numărul total de apnee și hipopnee raportat la durata somnului (exprimată în ore). În funcție de AHI sunt:

- forma ușoară 5-15 episoade/oră;
- forma moderată 15-30 episoade/oră;
- forma severă mai mult de 30 episoade/oră.

Analiza statistică. Analiza datelor a fost realizată utilizând programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Analiza de regresie s-a efectuat în Statistica 6.0 utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Analiza statistică - corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R). Datele sunt prezentate sub formă: valoarea medie ± devierea standard sau n (%). Valoarea

$p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Aspecte etice. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 39/44 din 28.05.2015).

Rezultate. Studiul a fost realizat pe 180 de pacienți cu SAOS cu diferit grad de severitate. Cei 180 pacienți bolnavi cu SAOS dintre care 118 (65%) bărbați și 62 (35%) femei, cu vârsta cuprinsă între 22 și 78, vârsta medie fiind $52,7 \pm 12,2$ ani.

Tabelul 1

Caracteristicile pacienților cu sindromul de apnee obstructivă în somn

	Media	Minimum	Maximum	SD
Vârsta (ani)	52,7	22	78	12,2
Epworth (puncte)	13,4	2	20	5,4
AHI (episoade/oră)	36,7	7	70	7,7
Indice de desaturare (desaturări/oră)	30,2	6	80	27,4
Circumferința gâtului (cm)	43,5	39	51	6,6
Circumferința abdomenului (cm)	124,5	85	150,5	24,6
IMC (kg/m ²)	36,2	20,7	50,1	10,1

AHI - Indicele de apnee-hipopnee
IMC - indicele de masă corporală

La pacienții cu SAOS comorbiditățile au fost înregistrate frecvent. Patologiile asociate cele mai frecvente au fost obezitatea - 110/180 (61%) pacienți, hipertensiunea arterială - 68/180 (38%), diabetul zaharat - 43/180 (24%) și cardiopatia ischemică 43/180 (24%).

Analizând asocierea între comorbidități și unele variabile, s-a constatat că din punct de vedere statistic există o corelație liniară moderată pozitivă între CPI și AHI ($r = 0,44$, $p < 0,05$); la fel o corelație modestă, există între CPI și indice de desaturare ($r=0,43$ $p < 0,05$).

Corelație în sens pozitiv slabă este între diabet zaharat, obezitatea și HTA și AHI, respectiv ($r=0,44$, $p < 0,05$, $r=0,35$, $p < 0,05$, $r=0,31$, $p < 0,05$).

Scopul regresiei multiple este de a evidenția relația dintre o variabilă dependentă și o mulțime de variabile independente. Pentru severitatea SAOS, evaluată cu AHI modelul statistic multivariat de regresie logistică a selectat că factorii de risc independenți sunt HTA și CPI. Coeficientul de determinare R^2 este 0,28 ceea ce înseamnă că 28% din testul AHI este determinată prin prezenta HTA și CPI.

Tabelul 2

Corelațiile între comorbidități și unele variabile

	Epworth	AHI	ID	CA	IMC	DZ	HTA	CPI	Obezitatea
Epworth	1,00	0,86	0,85	0,52	0,46	0,50	0,29	0,43	0,42
AHI	0,86	1,00	0,95	0,48	0,41	0,44	0,31	0,44	0,35
ID	0,85	0,95	1,00	0,61	0,57	0,39	0,31	0,43	0,45
CA	0,52	0,48	0,61	1,00	0,85	-0,4	0,03	-0,2	0,70
IMC	0,46	0,41	0,57	0,85	1,00	0,03	0,27	0,02	0,78
DZ	0,50	0,44	0,39	-0,35	0,03	1,00	0,73	1,00	0,00
HTA	0,29	0,31	0,31	0,03	0,27	0,73	1,00	0,72	0,21
CPI	0,43	0,44	0,43	-0,19	0,02	1,00	0,72	1,00	0,00
Obezitatea	0,42	0,35	0,45	0,70	0,78	0,00	0,21	0,00	1,00

AHI - indicele de apnee-hipopnee

ID - indice de desaturare

CA - circumferinta abdominala

IMC - indice de masă corporală

DZ - diabet zaharat

HTA - hipertensiunea arterială

CPI - cardiopatie ischemica

Tabelul 3

Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SAOS

	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	t(37)	p-level
Intercept			37,8	8,243	4,59	0,000
HTA	-10,1	4,494	-16,2	7,215	-2,24	0,031
CPI	10,4	4,494	16,6	7,185	2,32	0,026
Obezitatea	0,2	0,139	15,5	8,696	1,78	0,084

Notă: R2=0,28

Discuții. Studiul nostru arată dovezi pentru o corelație între SAOS și IMC, diabetul zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie, sindrom metabolic și, prin urmare, între SAOS și bolile cardiovasculare.

Fusseti et al. a demonstrat că hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt mai asociate cu SAOS la femei decât la bărbați. În schimb, SS Epworth, diabetul zaharat și sindromul metabolic par să fie mai asociate cu SAOS la bărbați decât la femei [4].

Studiul nostru susține dovezi recente pentru un impact major al SAOS asupra sănătății publice. Cu toate acestea, mecanismul fiziopatologic prin care SAOS contribuie în mod independent la patologii cardiovasculare și metabolice rămâne neclar.

Epizodele recurente de obstrucție la nivelul căilor respiratorii superioare produc alterarea arhitecturii somnului și superficializarea acestuia, determinând numeroase microtreziri și declanșarea unei cascade de evenimente fiziopatologice: activarea sistemului nervos vegetativ simpatic (cu creșterea nivelului de catecolamine), activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, creșterea secreției de cortizol.

Pacienții cu SAOS sunt întotdeauna expuși hipo-

xemiei intermitente urmate de reoxigenare care rezultă din ciclurile apnee / microtrezire. Studii recente sugerează că epizodele repetate de hipoxie-reoxigenare reprezintă stimulul major pentru declanșarea stresului oxidativ, activarea unor mecanisme celulare și moleculare care duc la apariția unei inflamații sistemice, cu creșteri ale activității antioxidante și producerea de citokine proinflamatorii, inclusiv a factorului de necroză tumorală α și a interleukinelor, care scad după tratamentul cu CPAP [7, 8].

Astfel de modificări participă la producerea disfuncției endoteliale și pot contribui la activarea plachetelor sanguine, niveluri crescute ale fibrinogenului plasmatic și capacitatea fibrinolitică redusă, ceea ce duce la hipercoagulabilitatea sângelui, ateroscleroza, cu riscul crescut al accidentelor și bolilor cardiovasculare la pacienții cu SAOS [9].

Într-un studiu de cohort pe 709 pacienți, publicat de Peppard [10] subiecții cu SAOS au avut probabilitate mai mare de a dezvolta HTA în intervalul de urmărirea, comparativ cu subiecții fără SAOS. Severitatea SAOS a fost în relație cu probabilitatea existenței respective a riscului de apariție a HTA. La pacienții cu SAOS și HTA, nivelul valorilor TA se corelează cu AHI [10].

Multiple studii au demonstrat, ca tratamentul SAOS cu CPAP determină o îmbunătățire obiectivă a simptomelor și a funcției cardiace, scade riscul cardiovascular, îmbunătățește sensibilitatea la insulină și normalizează biomarkeri.

Concluzii

Hipertensiunea arterială și CPI la pacienții cu apnee obstructivă în somn sunt factori de risc independenți pentru severitatea sindromului de apnee în somn tip obstructiv.

Bibliografie

1. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep M., *Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2009; 5(3):263-276.
2. Jean-Louis G., et al., *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Role of the Metabolic Syndrome and Its Components*. Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 2008; 4(3):261-272.
3. Fava C., et al., *Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Diseases*. Semin Thromb Hemost, 2011; 37(03):280-297.
4. Fusetti M., et al., *Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2012; 32(5):320-325.
5. Corlateanu A., *Current Management of Sleep Apnea and Comorbidities*. Current Respiratory Medicine Reviews, 2015; 11(4):258-259.
6. Pinto J.A., et al., *Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study*. International Archives of Otorhinolaryngology, 2016; 20(2):145-150.
7. Smith M.L., et al., *Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation*. Journal of the Autonomic Nervous System, 1996; 56(3):184-190.
8. Zamarrón C., L. Valdés Cuadrado, and R. Álvarez-Sala, *Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Pulmonary Medicine, 2013:521087.
9. Lavie L. and P. Lavie, *Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link*. European Respiratory Journal, 2009; 33(6):1467-1484.
10. Peppard P.E., *Is Obstructive Sleep Apnea a Risk Factor for Hypertension?—Differences between the Wisconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2009; 5(5):404-405.

EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA DIFERITE FENOTIPURI DE BPOC**Alexandru Corlăteanu – conf. univ., dr. șt. med.****Disciplina de pneumologie și alergologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

tel.: +373 79571600, alexandru_corlateanu@yahoo.com

Rezumat

Caracterizarea fenotipică a subiecților cu BPOC se poate baza pe manifestări clinice și fiziologice, date imagistice, evaluarea rezultatelor legate de pacient (calitatea vieții), comorbidităților BPOC, exacerbarilor BPOC și inflamației sistemice. Scopul studiului a fost de a analiza calitatea vieții la pacienții cu BPOC clasificate în diferite fenotipuri. *Metode*. 395 pacienți cu BPOC consecutivi au fost înrolați în studiu. Au fost analizate datele spirometrice (VEMS, CVF, VEMS/CVF). Calitatea vieții a fost evaluată cu chestionarul St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), COPD Assessment Test (CAT) și Clinical COPD Questionnaire (CCQ). *Rezultate*. Cei 395 pacienți cu BPOC au avut vârsta medie de $62,7 \pm 9,4$ ani, 79% dintre ei au fost bărbați. Pacienții au fost împărțiți în 4 grupe conform fenotipurilor: 44% dintre pacienți au fost cu exacerbări rare, 35% cu bronșită cronică cu exacerbări frecvente (BC), 12% fără BC cu exacerbări frecvente, iar 8% au fost pacienți cu sindrom de overlap astm și BPOC (ACOS). Au existat diferențe semnificative statistice în calitatea vieții și a funcției pulmonare între fenotipurile BPOC. Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC și fără BC au avut scoruri similare SGRQ total, CCQ și CAT, iar aceste scoruri au fost mai mici față de pacienții cu exacerbări rare și față de pacienții cu ACOS. *Concluzie*. Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității de viață și o funcție pulmonară mai scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbări rare și pacienții cu ACOS.

Cuvinte-cheie: BPOC, fenotipuri, calitatea vieții**Summary. Assessment of health-related quality of life in different phenotypes of COPD**

Phenotypic characterisation of COPD subjects may rely on clinical and physiological manifestations, imaging, assessment of patient-related outcomes (health related quality of life), COPD comorbidities, COPD exacerbations and systemic inflammation. The aim of the study was to evaluate and to analyze the health-related quality of life in COPD patients classified into different phenotypes. *Methods*. 395 consecutive COPD patients were enrolled into the study. Spirometric data were analyzed (FEV1, FVC, FEV1/FVC). Health-related quality of life was assessed by the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), COPD Assessment Test (CAT) and Clinical COPD Questionnaire (CCQ). *Results*. The cohort consisted of 395 COPD patients with mean age 62.7 ± 9.4 years, 79% were males. Patients were divided in 4 groups according to phenotypes: 44% of the patients were non-exacerbators, 35% frequent exacerbators with chronic bronchitis (CB), 12% frequent exacerbators without CB, and 8% were patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). There were statistically significant differences in health-related quality of life and lung function between COPD

phenotypes. Frequent exacerbators with chronic CB and without CB had the similar total SGRQ scores, CCQ scores and CAT, and these scores were worse in comparison with HRQL of non-exacerbators and patients with ACOS. *Conclusion.* Frequent exacerbators with chronic CB and without CB have a more severe deterioration of the HRQL and worse lung function than non-exacerbators and patients with ACOS.

Key words: COPD, phenotypes, health related quality of life

Резюме. Оценка качества жизни у пациентов с разными фенотипами ХОБЛ

Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) могут зависеть от клинических и физиологических проявлений, данных радиологии, оценки качества жизни пациентов, сопутствующих заболеваний, количества обострений и системного воспаления. Цель данной работы изучить и проанализировать качество жизни пациентов с ХОБЛ в зависимости от их фенотипов. Методы. В исследование были включены 395 пациентов с ХОБЛ. Были проанализированы данные спирометрии (ОФВ1, ЖЕЛ, ОФВ1/ЖЕЛ). Была произведена оценка качества жизни пациентов, используя опросники St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), COPD Assessment Test (CAT) и Clinical COPD Questionnaire (CCQ). Результаты. Исследуемая группа состояла из 395 пациентов со средним возрастом 62.7 ± 9.4 лет, 79% из которых были мужчины. Пациенты были поделены на 4 группы, в соответствии с их фенотипами: 44% без обострений, 35% с частыми обострениями и хроническим бронхитом (ХБ), 12% с частыми обострениями и без ХБ, и 8% с синдромом сочетания ХОБЛ и астмы. Между этими группами пациентов была найдена статистически значимая разница в качестве жизни и в функции лёгких. Пациенты с частыми обострениями и ХБ, а также без ХБ, имели схожие результаты SGRQ, CCQ, CAT и их показатели были хуже в сравнении с пациентами без обострений или синдромом сочетания ХОБЛ и астмы. Выводы. У пациентов с частыми обострениями и ХБ, а также без ХБ, показатели качества жизни ниже и функции лёгких хуже в сравнении с пациентами без обострений или синдромом сочетания ХОБЛ и астмы.

Ключевые слова: ХОБЛ, фенотипы, качество жизни

Introducere. Bronhopneumopatia cronică obstructivă este o maladie caracterizată de limitarea fluxului aerian, care este incomplet reversibilă, progresivă și se asociază de un răspuns inflamator anormal al plămânului la particule nocive sau noxe și asociat cu unele efecte sistemice [1,2]. Această definiție propusă de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) aduce o abordare nouă prin prisma acceptării caracterului incomplet reversibil și accentuează latura inflamatorie și multisistemică a acestei patologii. BPOC are consecințe extrapulmonare semnificative, care pot contribui la severitatea bolii la unii pacienți și permit caracterizarea unor fenotipuri clinice și terapeutice.

De-a lungul timpului, societățile de pneumologie: Societatea Toracală Americană (American Thoracic Society), Societatea Europeană de Spirologie (European Respiratory Society), Societatea Britanică Toracală (British Thoracic Society) și altele au utilizat în definiția gradelor de severitate a obstrucției bronșice diferite valori prag ale VEMS exprimat ca valoare % din prezis. Necesitatea unei abordări unitare a BPCO, a dus în 1998, din inițiativa US National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) și a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) la înființarea unui grup de lucru ce a avut ca efect apariția în 2001 a primului raport privind strategia globală pentru bronhopneumopatie cronică obstructivă (GOLD), raport revizuit anual din 2003 [3].

Spirometria este standardul de aur în diagnosticul BPCO, dar valoarea sa este limitată de existența la pacienții cu BPCO a unei mari variabilități interin-

dividuale: clinice, funcționale, fapt susținut de rezultatele unor studii numeroase care au susținut lipsa de corelație a VEMS cu simptomele (dispneea, considerat simptomul dominant); frecvența exacerbărilor; toleranța la efort (evaluată prin distanța parcursă la testul de mers în 6 minute); calitatea vieții (evaluată prin chestionarul St. George, SGRQ); riscul postoperator; riscul de mortalitate [4,5].

Abordarea multidimensională a afecțiunilor respiratorii cronice a impus apariția cuantificării calității vieții în condițiile în care evaluarea strict funcțională nu se corelează puternic cu gradul de dispnee și calitatea vieții de zi cu zi a pacienților [6].

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) reprezintă la ora actuală cel mai utilizat chestionar în evaluarea calității vieții în afecțiunile respiratorii cronice. Administrarea chestionarului SGRQ poate detecta modificări în calitatea vieții în lipsa modificărilor semnificative ale VEMS. Studiile efectuate au dovedit că acest instrument este reproductibil, valid și sensibil. Scorurile chestionarului SGRQ se corelează semnificativ cu diverși parametri, astfel: scorul simptome cu frecvența wheezingului ($r = 0,32$, $p < 0,0001$), scorul de activitate cu distanța de mers în 6 minute.

Scopul studiului a fost de a evalua și de a analiza calitatea vieții la pacienții cu BPOC clasificată în diferite fenotipuri.

Material și metode. Studiul a fost realizat pe 395 pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) de diferită severitate. Criterii de includere pentru pacienții cu BPOC:

- 1) vârsta > 50 ani;
- 2) istoricul de BPCO peste 10 ani;
- 3) VEMS/CVF ≤ 70%;

4) rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol (200 μg) ≤ 15% sau 200 ml.

5) Pacienții la care se putea efectua: anamneza, completarea chestionarelor, examenul fizic, investigații paraclinice

6) Acordul informat al pacientului pentru includerea în studiu.

Au fost analizate datele spirometriei, toleranța la efort fizic și calitatea vieții evaluată cu St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), COPD Assessment Test (CAT) and Clinical COPD Questionnaire (CCQ).

Analiza statistică. Analiza datelor a fost realizată utilizând programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Analiza de regresie s-a efectuat în Statistica 6.0 utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Analiza statistică - corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R). Datele sunt prezentate sub formă: valoarea medie ± devierea standard sau n (%). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

Aspecte etice. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015).

Rezultate. Cei 395 pacienți bolnavi cu BPOC, dintre care 312 (79%) bărbați și 83 (21%) femei, au avut vârsta cuprinsă între 51 și 74, vârsta medie fiind 62.7 ± 9.4 ani.

Tabelul 1

Repartiția pacienților cu BPOC în funcție de fenotipul bolii

Fenotipul	Numărul de pacienți	%
Exacerbări rare	175	44
Sindrom de overlap astm și BPOC	33	8
Bronșită cronică cu exacerbări frecvente	138	35
Fără bronșită cronică cu exacerbări frecvente	49	12

Pacienții au fost împărțiți în 4 grupe conform fenotipurilor (tabelul 1): 44% dintre pacienți au fost cu exacerbări rare, 35% cu bronșită cronică cu exacerbări frecvente (BC), 12% fără BC cu exacerbări frecvente, iar 8% au fost pacienți cu sindrom de overlap astm și BPOC (ACOS).

Tabelul 2

Evaluarea funcției pulmonare în diferite fenotipuri BPOC (testul ANOVA)

Variabile	Fenotipul			
	exacerbări rare	sindrom de overlap astm și BPOC	bronșită cronică cu exacerbări frecvente	fără bronșită cronică cu exacerbări frecvente
VEMS, %	45,7±17,2	54,2±14,2	37,1±12,1	38,6±13,9
CVF, %	59,5±17,1	68,3±13,3	51,2±17,2	51,7±13,8
VEMS/CVF, %	58,6±13	61,8±9,6	55,4±11,9	57,2±10,5

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,01$

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (VEMS 37,1±12,1%) și fără BC (VEMS 38,6±13,9%) au o funcție pulmonară mai scăzută (tabelul 2) în comparație cu pacienții cu exacerbări rare (VEMS 45,7±17,2%) și pacienții cu ACOS (VEMS 54,2±14,2%).

Calitatea vieții evaluată cu chestionarele CAT, SGRQ, CCQ a fost afectată semnificativ la exacerbatorii frecvenți (tabelul 3). Astfel scorul total al testului CAT la cei cu exacerbări frecvente cu BC era 27,3±6,96 puncte, la cei cu exacerbări fără BC era 29,9±5,36 puncte, iar la pacienții cu exacerbări rare și la pacienții cu ACOS calitatea vieții era mai puțin afectată.

Analizând datele obținute după prelucrarea chestionarului spitalului “Sfântul Gheorghe”, am evidențiat că calitatea vieții legată de sănătate este sever afectată de maladie în lotul pacienților cu BPOC cu exacebări frecvente. Astfel, această deteriorare severă a fost demonstrată prin afectarea tuturor domeniilor chestionarului SGRQ la pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (scorul total SGRQ 72,2±13%) și fără BC (73,1±10,9%) în comparație cu pacienții cu exacerbări rare (60,2±15%) și pacienții cu ACOS (62,1±16,6%). Afectarea manifestă a calității vieții la exacebatorii frecvenți este demonstrată și prin creșterea tuturor domeniilor chestionarului CCQ.

Analiza statistică arată o corelație moderată între fenotipul BPOC și MRC ($r = 0,34$, $p < 0,01$), între fenotip și indicele BODE ($r = 0,38$, $p < 0,01$). O corelație în sens negativ a fost depistată între fenotipul BPOC și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute: coeficientul de corelație Pearson a constituit $-0,32$, $p < 0,05$.

Discuții. În multiple studii s-a dovedit că VEMS singur nu poate prezice răspunsul la tratament și evoluția pe termen lung a pacienților cu BPOC și că

Tabelul 3

Evaluarea calităţii vieţii cu ajutorul chestionarelor CAT, SGRQ, CCQ în diferite fenotipuri BPOC (testul ANOVA)

Variabile	Fenotipul			
	exacerbări rare	sindrom de overlap astm și BPOC	bronșită cronică cu exacerbări frecvente	fără bronșită cronică cu exacerbări frecvente
CAT	24,1±7,21	24,2±7	27,3±6,96	29,9±5,36
SGRQ SYM%	69,4±14,6	68,6±16,7	83,2±11,7	84,9±10,9
SGRQ ACT%	65±18,5	66,4±16,2	72,5±17,8	73,7±19,7
SGRQ IMP%	54,5±17,8	54,7±19,5	68,6±13,8	62,5±11
SGRQ TOTAL%	60,2±15	62,1±16,6	72,2±13	73,1±10,9
CCQ SYM	3,4±0,98	3,58±1,3	3,91±0,89	3,82±0,88
CCQ FUN	2,69±0,9	2,76±1,22	3,1±0,95	3,74±0,98
CCQ MEN	3,83±1,29	3,37±1,17	4,39±1,02	4,6±1,27
CCQ Total	3,2±0,87	3,23±1,14	3,67±0,86	3,72±0,89

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,01$

trebuie să se țină cont de o multitudine de alți parametri specifici pacienților care continuă să fie atât de diferiți: statusul nutrițional, toleranța la effort fizic, hiperreactivitatea bronșică, rata exacerbărilor, factorii genetici, vârsta, poate și alții.

Recent s-au publicat mai multe studii, majoritatea retrospective, care prin analiza caracteristicilor clinice ale unor populații mari de pacienți cu BPOC și gruparea lor statistică au condus la identificarea mai multor fenotipuri de BPOC.

Burgell et al, in studiul Initiative BPCO study group, a analizat statistic 322 pacienți cu BPOC, între care, prin mijloace de grupare statistică, a reușit să identifice 4 fenotipuri de BPOC. Grupurile au fost numite, după caracteristicile lor: „tânăr/sever”, „bătrân/ușor”, „tânăr/moderat” și „bătrân/sever” [7].

Studiul Eclipse, publicat în 2011, a relevat existența unui alt fenotip de BPOC foarte important ca prognostic: exacerbatorul frecvent. Cel mai important factor de prognostic pentru o nouă exacerbare este o exacerbare anterioară, acești pacienți având neșansa unui declin rapid al VEMS și un risc crescut de mortalitate.

Unul dintre scopurile studiului nostru a fost de a investiga impactul fenotipurilor BPOC asupra calității vieții. Datele noastre sugerează că BPOC este o cauză majoră a deteriorării severe de calitate a vieții, activității fizice și statusului funcțional la pacienții cu BPCO și această influență depinde de frecvența exacerbărilor. A fost demonstrată înrăutățirea calității vieții și diminuarea activității fizice la exacerbatori frecvenți: pacienții cu exacerbări frecvente au avut

calitatea vieții mai deteriorată în comparație cu pacienții cu exacerbări rare sau cu ACOS.

Concluzie

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității de viață și o funcție pulmonară mai scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbări rare și pacienții cu ACOS.

Bibliografie

1. Celli B., *Update on the Management of COPD*. CHEST, 2008; 133(6):1451-1462.
2. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017*. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
3. Rodriguez-Roisin R., C. Rabe, and A. Anzueto. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary*. www.goldcopd.com/Guidelineitem.aspx?l1=2&l2=1&intId=996 Date last updated: January 2008. Date last accessed: November 7, 2008].
4. Celli B.R., C.G. Cote, and J.M. Marin, *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2004; 350:1005-12.
5. Cazzola M., et al., *The Challenges of Precision Medicine in COPD*. Molecular Diagnosis & Therapy, 2017:1-11.
6. Jones P.W., et al., *Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations*. Respir Med, 2014; 108(1):129-35.
7. Burgel P.R., et al., *Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses*. European Respiratory Journal, 2010; 36(3):531-539.

CÂT NE COSTĂ PNEUMONIA COMUNITARĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA?

Victoria Brocovschii^{1,2} – asist. univ., competitor

¹Disciplina de pneumologie și alergologie,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”
tel.: +373 22 205507, victoria.brocovschii@usmf.md

Rezumat

Pneumonia comunitară (PC) este o cauză frecventă de morbiditate, dar și o povară economică importantă pentru sistemul medical, atât în Republica Moldova, cât și la nivel mondial. Costurile generate de cazurile de pneumonie tratate în spital sunt semnificativ mai mari comparativ cu cele tratate ambulator. În acest studiu ne-am propus să evaluăm costurile medicale directe generate de pacienții cu PC internați în spital de nivel secundar în Republica Moldova. În studiu au fost incluși 129 de pacienți consecutivi cu PC, internați în 3 spitale de nivel secundar. În medie pentru un pacient sejurul de spitalizare a costat sistemul de sănătate 1 333,64 lei, ceea ce reprezintă 37% din costul total mediu de 3 575,78 lei (202,2 €) al unui pacient internat pentru un episod de PC. Medicamentele au consumat 49% din resursele financiare, iar investigațiile 14% din costuri. Pentru tratamentul pacienților din lotul de studiu, internați în staționar de nivel secundar, impactul economic a fost de 468 427,85 lei (26 232 €). Costuri ce pot fi diminuate prin evitarea internărilor nejustificate a pacienților care nu au criteriile pentru internare, reducerea numărului zilelor de spitalizare, dar și vaccinarea antigripală și antipneumococică a persoanelor din grupele de risc.

Cuvinte-cheie: costuri, pneumonii comunitare

Summary. How much does community-acquired pneumonia cost in the Republic of Moldova?

Besides the fact that community-acquired pneumonia (CAP) is associated with a high morbidity rate, it also has a significant economic burden for the healthcare system in the Republic of Moldova as well as worldwide. The costs of inpatient CAP management are considered to be much higher than those in outpatient. This study assessed the direct costs associated with inpatient CAP care in the second level medical institutions in the Republic of Moldova (RM). We included 129 patients with CAP admitted to three second level hospitals in the RM. The average direct CAP healthcare costs were 3 575,78 MDL (202,2 €) per hospitalized patient. Of these, 1 333,64 MDL (37%) were assigned for hospital stay, 49% consumed medicines of all expenses, while diagnostic tests - only 14%. The overall costs for all patients included in the present study were 468 427,85 MDL (26 232 €). These costs may be reduced by avoiding admissions of patients who do not meet the hospitalization criteria for CAP, by reducing the length of hospital stay and by annual pneumococcal and influenza vaccination in persons with high risk for lower airways infection.

Key words: costs, community-acquired pneumonia

Резюме. Стоимость внебольничной пневмонии в Республике Молдова

Внебольничная пневмония (ВП) является частой причиной заболеваемости и лежит тяжелым экономическим бременем для системы здравоохранения, как в Республике Молдова, так и во всем мире. Стоимость лечения пневмонии в условиях стационара значительно превышает аналогичную при амбулаторном лечении. В данном исследовании нами преследовалась цель оценить прямые медицинские затраты у больных с ВП, госпитализированных в больницах второго уровня Республики Молдова. В исследование были включены 129 пациентов с ВП, получавших лечение в трех больницах второго уровня. Средняя продолжительность госпитализации больного обходится системе здравоохранения в 1333,64 леев, что составляет 37% от средней общей стоимости 3575,78 лей (202.2 €) пациента, госпитализированного по поводу ВП. На лекарственные препараты были использованы 49% финансовых ресурсов, исследования потребовали 14% затрат. Лечение пациентов в исследуемой группе, госпитализированных в больницах второго уровня, обошлось в экономическом плане в 468427,85 лей (26 232 €). Затраты могут быть уменьшены путем сокращения числа госпитализированных пациентов за счет пациентов без наличия четких показаний для госпитализации, уменьшения длительности пребывания в стационаре, а также благодаря вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции лиц из группы риска.

Ключевые слова: стоимость, внебольничная пневмония

Introducere. Pneumonia comunitară (PC) este o cauză frecventă de morbiditate la vârstele extreme, care implică costuri foarte mari, însă este o povară economică și mai mare pentru persoanele în vârstă aptă de muncă [1-9]. Unii pacienți, cei cu pneumonii comunitare ușoare (PCU), pot beneficia și de trata-

ment ambulator, ceea ce ar scădea mult costurile adiacente îngrijirii acestor pacienți. Semnificative fiind însă resursele consumate de către pacienții cu PC care necesită internare în spital, sau în secție de terapie intensivă (SATI).

Costurile totale ale pneumoniei pentru sistemele de sănătate din Europa, în 2011, au fost de 2,5 miliarde € pentru costuri directe (asistența medicală primară, cheltuieli de spitalizare sau îngrijire la domiciliu, medicamente sau oxigen), dar și costuri indirecte (790 000 zile pierdute pe an cu o valoare estimată în bani la 43,5 miliarde €) ajungând la un cost anual total de 46 miliarde € [10, 11]. Costurile pentru tratamentul PC la un pacient spitalizat pot fi de 15-20 de ori mai mari comparativ cu episodul tratat ambulator [10, 12-14]. Evitarea spitalizărilor nejustificate, cât și reducerea perioadei de spitalizare cu 3 zile, ar putea reduce costurile cu 17,4% [14]. Costurile pentru tratamentul pacienților cu PC anual se estimează la 441 milioane lire sterline în Marea Britanie și 8,4 miliarde dolari în SUA [15].

Stoicescu și colegii au evaluat costurile pneumoniilor pneumococice în România, la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani, pe o perioadă de 5 ani. Costul global asociat îngrijirii acestor pacienți a fost estimat la 30 milioane RON (8,3 milioane €), din care 86% au fost cheltuieli pentru cazurile spitalizate și 14% pentru cazurile tratate în ambulatoriu [16]. Evaluările efectuate în țările vest-europene au arătat că vaccinarea antipneumococică în rândul vârstnicilor este eficientă din punct de vedere al costurilor, întrucât previne îmbolnăvirile prin infecții cu *S.pneumoniae* [16, 17].

În baza informațiilor OMS, costurile estimate pentru un sejur în spital de 10,6 zile, variază între 1197 \$ și 7691 \$ într-un spital de nivel secundar și între 1547 \$ și 9945 \$ într-un spital de nivel terțiar. Pacienții cu vârsta aptă de muncă implică costuri de ~ 20 ori mai mari, prin pierderea productivității din cauza bolii, astfel generând și costuri indirecte semnificative [15, 18, 19].

În Republica Moldova nu există studii care să reflecte cifre exacte referitor la costul unui caz tratat în condiții de staționar a pacienților cu pneumonie. Din raportul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, referitor la eficientizarea măsurilor de profilaxie și combatere a PC în rândul persoanelor vârstnice, impactul financiar pentru tratamentul staționar al pacienților cu PC cu vârsta de peste 65 de ani a fost estimat la circa 17,9 milioane lei. Acestea reprezintă o evaluare pentru anul 2012, având în vedere costul aprobat al unui caz de pneumonie tratat în staționar de profil terapeutic (3043 lei), specificat în Ordinul Ministerului Sănătății Nr.979 din 16 decembrie 2011,

dar și ținând cont de numărul total al populației cu vârsta de peste 65 de ani (353609 persoane) și incidența pneumoniei la persoanele vârstnice (166,2 cazuri la 10 mii populație) [20].

Costul total al bolii se calculează din costul direct, costul indirect și costul intangibil [21, 22]:

- *Costurile directe* sunt costurile fixe și variabile ale tuturor resurselor medicale și nemedicale consumate în timpul tratamentului (consultații, medicamente, spitalizări, transportul pacientului la consult, îngrijirea pacientului sau a copilului acestuia pe perioada bolii).

- *Costurile indirecte* sunt costurile generate de pierderea zilei de muncă sau de studii, zile de concediu medical, scăderea productivității din cauza bolii, incapacității sau morții.

- *Costurile intangibile* sunt costurile durerii fizice și a suferinței, estimarea cărora în bani este extrem de dificilă.

Obiective. Evaluarea costurilor medicale directe, generate de pacienții cu pneumonie comunitară, internați în spital de nivel secundar în Republica Moldova.

Material și metodă. În studiu au fost incluși 129 de pacienți consecutivi cu PC, internați în 3 spitale de nivel secundar (spitale municipale) în ianuarie 2010. S-au analizat zilele de spitalizare, inclusiv zile în secția de terapie intensivă (SATI), investigațiile efectuate în timpul spitalizării, tratamentul administrat (antibiotice și alte medicamente). Această metodă poate subestima valoarea reală a costurilor directe, evaluarea fiind efectuată doar din datele disponibile în fișa de observație a pacienților, și nu au fost incluse în calcul costul echipamentelor, oxigenului, cheltuieli de personal sau materiale sanitare, cât și a consultațiilor și tratamentelor efectuate anterior internării. Costurile indirecte (de exemplu, zile de concediu medical, scăderea productivității, incapacitate fizică, afectarea financiară a membrilor familiei) și intangibile (durerea fizică și suferința), nu au fost scopul acestui studiului, acestea fiind foarte dificil de cuantificat.

Costurile pentru ziua de spitalizare cât și costul investigațiilor, au fost calculate conform „*Catalogului de tarife unice pentru serviciile medico-sanitare prestate contra plată de către instituțiile medico-sanitare publice, precum și pentru serviciile acoperite din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală, prestate de instituțiile medico-sanitare publice*” [23]. Costul medicamentelor s-a calculat în baza „*Catalogului național de prețuri de producător la medicamente*”, elaborat de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova [24]. Toate costurile au fost calculate în lei. Pentru calcul în euro s-a utilizat rata medie de schimb BNM din ianuarie 2010: 1 leu = 0,056 euro.

Rezultate. Conform recomandărilor Protocolului clinic național pentru pneumonii comunitare la adult, în spital urmează a fi tratați pacienții care întrunesc criteriile pentru internare (pacienții cu vârsta peste 60 ani, comorbidități importante indiferent de vârstă, ineficiența tratamentului administrat la domiciliu, imposibilitatea îngrijirii la domiciliu și a îndeplinirii prescripțiilor medicale la domiciliu, prezența a cel puțin a unui criteriu de spitalizare în SATI) [25]. Pacienții care nu au nici unul dintre aceste criterii, sunt pacienți catalogați ca și pacienți cu PC ușoare, care pot fi tratați ambulator.

Au fost analizate 129 de foi de observație a pacienților cu PC, internați consecutiv în ianuarie 2010, în 3 spitale municipale din mun. Chișinău. Vârsta medie a pacienților a fost $48 \pm 1,3$ ani. Raportul femei/bărbați a fost ușor în favoarea sexului feminin - 54,2%.

Per total pacienții au acumulat 1380 zile de spitalizare (între 2-30 zile, sejur mediu de 10,6 zile). Din totalul zilelor de internare, 20 dintre pacienți au acumulat și 112 zile de internare în SATI (între 2 și 22 zile, în medie sejur de 5,6 zile).

PC este inclusă în lista maladiilor care necesită asistență medicală finanțată din mijloacele asigurării obligatorii de asistență medicală din cadrul Programului Unic al asigurărilor obligatorii de asistență medicală (AOAM). Conform Catalogului de tarife unice pentru serviciile medico-sanitare, o zi în secție de profil terapeutic (în care se încadrează și pacienții pneumologici) costa 144 lei (dintre care medicamentelor le revine 38 lei), iar o zi în SATI costa 533 lei (dintre care 197 lei sunt alocați pentru medicamente). Astfel impactul economic asupra sistemului de sănătate creat de plata pentru zilele de spitalizare (servicii de cazare) a pacienților cu PC din lotul nostru de studiu, a fost de 172 040 lei, ceea ce reprezintă 37% din totalul cheltuielilor pentru îngrijirile acestor pacienți. Prin urmare, în medie, pentru un pacient sejurul de spitalizare a costat sistemul de sănătate 1 333,64 lei, doar serviciile de cazare, ceea ce reprezintă 37,3% din costul total mediu de 3 575,78 lei al unui pacient internat pentru un episod de PC în spital de nivel secundar.

Tratamentul pacienților cu PC include medicamente antibacteriene și alte medicamente (antiinflamatorii, expectorante etc.). Pacienții din lotul de studiu au fost internați în perioada pandemiei de gripă, astfel că, o parte dintre ei, au necesitat și tratament antiviral.

Pentru tratamentul a 129 de pacienți cu PC internați, au fost consumate resurse financiare în valoare de 230 652,85 lei, ceea ce reprezintă 49% din costurile totale. Costurile adiacente tratamentului antibacterian au constituit 145 719,66 lei, pentru tratamentul

antiviral s-au consumat 32954,8 lei, iar 51978,44 lei au fost cheltuiți pentru alte medicamente. Nici un pacient din lotul examinat nu a fost vaccinat antigripal sau antipneumococic. Impactul financiar al investigațiilor efectuate acestor pacienți a fost de 65 735 lei. Conform datelor reprezentate în Figura 1, putem remarca că pentru tratament sunt consumate 49% din resursele financiare consumate de un pacient cu PC (ATB 31%, antivirale 7%, alte medicamente 11%), urmat de sejurul de spitalizare (37%), investigațiile consumând 14% din totalul costurilor de spitalizare. Pentru lotul nostru, impactul economic a fost de 468 427,85 lei, cheltuieli de cazare, medicamente și investigații. În medie pentru un pacient cu pneumonie spitalizat au fost consumate resurse în valoare de 3 575,78 lei.

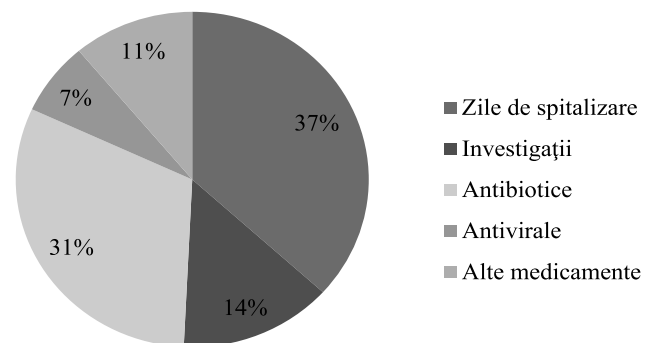


Figura 1. Repartizarea costurilor directe generate de pacienții cu PC internați în spital de nivel secundar din Republica Moldova

Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, numărul de pacienți adulți internați anual cu pneumonii variază între 9800-12000. Astfel, dacă pentru un pacient adult cu PC, costul pentru spitalizare a fost în medie 3575,78 lei, se poate estima că povara economică a sistemului medical variază între 34 și 43 milioane lei anual doar pentru pacienții adulți internați cu PC. Dacă se sumează și costurile atribuite copiilor internați cu pneumonii, atunci povara economică a sistemului medical se dublează sau chiar se triplează, ajungând până la 114 milioane lei pe an, costuri care variază în dependență de anii cu epidemii sau pandemii gripale.

Dacă se ține cont de recomandările ghidului național pentru PC la adult, și se vor trata ambulator pacienții care nu au criteriile pentru internare în spital (pacienții cu PC ușoare), atunci costurile vor fi indiscutabil mai mici, în primul rând pe seama costurilor zilei de spitalizare (care consumă 37% din resurse).

Conform datelor prezentate în Tabelul 2, putem remarca că 28% dintre pacienți erau cei care nu aveau criteriile pentru internare (fiind pacienții cu PC ușoare).

Tabelul 1

Repartizarea costurilor directe ale îngrijirilor medicale pentru pacienții spitalizați cu PC

N 129 pacienți cu PC	Cost mediu per pacient (lei)	Costuri totale (lei)	Costuri totale (%)
Sejur spitalizare			
Zile profil terapeutic (1268 zile)	1 041,9	134 408	37
Zile SATI (112 zile)	3 421,09	37 632	
Total zile de spitalizare (1380 zile)	1 333,64	172 040	
Investigații	509,57	65 735	14
Tratament			
Antibacterian	1 129,60	145 719,66	49
Antiviral	302,34	32 954,8	
Alte medicamente	402,93	51 978,44	
Total medicamente	1 788	230 652,85	
TOTAL	3 575,78	468 427,85	100

Tabelul 2

Repartizarea costurilor conform gradelor de severitate a PC

Severitatea PC	Zile de spitalizare	Costuri zi spitalizare	Medicamente + investigații	Mediu per pacient	Costuri totale
PCU 36 (28%)	354	37 524	73 108	3 073	110 632
PCGM 75 (58%)	756 (5 zile ATI)	81 286	127 630	2 785	208 916
PCS 18 (14%)	270 (107 zile ATI)	53 230	95 649	8 271	148 879

*PCU – pneumonie comunitară ușoară, PCGM – pneumonie comunitară de gravitate medie, PCS – pneumonii severe.

Acești pacienți au acumulat 354 de zile de spitalizare, ceea ce înseamnă costuri de 37 524 lei, costuri care puteau fi evitate prin administrarea tratamentului în condiții de ambulator, așa cum recomandă ghidul. La fel se pot remarca costurile medii per pacient la cei cu PCU (3073 lei) mai mari, comparativ cu pacienții cu PCGM (2785 lei). Aceasta se explică prin costul tratamentului antibacterian mai scump, administrat pacienților cu PCU comparativ cu cei cu PCGM. La 46% dintre pacienții cu PCU s-a administrat ceftazidim sau ciprofloxacina, fiind antibioterice scumpe, și doar la 13 dintre pacienți au fost administrate macrolidele sau penicilinele, costul lor fiind semnificativ mai mic. Acești pacienți nu aveau indicații pentru ceftazidim sau ciprofloxacina. Pentru pacienții cu PC ușoare, administrarea antibioticelor care fac parte din "artileria grea" nu este justificată, și poate duce la creșterea rezistenței. Uneori însă, administrarea antibioticelor este dependentă de disponibilitatea lor la acel moment în secție. Pacienții cu PC severe au acumulat cele mai mari costuri medii per pacient (8271 lei), ei fiind și pacienții care au acumulat cele mai multe zile de spitalizare în ATI (cumulativ 107 zile). Menționăm că aceste costuri sunt calculate fără a include și costurile adiacente echipamentelor și tratamentele

specifice secțiilor de terapie intensivă (de exemplu oxigen, intubare oro-traheală și toate manevrele adiacente intubării și îngrijirii pacientului, cateterizări venoase sau vezicale etc.). De facto, costurile directe reale ar fi semnificativ mai mari pentru tratamentul acestor pacienți.

Dar cum putem remarca în Tabelul 2, și unii pacienți cu PCGM au fost internați în terapie intensivă (cumulativ 5 zile), deși nu aveau criteriile pentru internarea în secția de ATI. Dacă ținem cont de faptul că studiul a fost efectuat în ianuarie 2010, perioada de pandemie de gripă, internările nejustificate, atât în spital, cât și în terapie intensivă, ar putea fi explicate prin teama de o eventuală evoluție severă, având în vedere și mediatizarea de care a avut parte pandemia de gripă la acel moment.

Povara economică pentru sistemul de sănătate a fost de 468 427,85 lei pentru 129 de pacienți, în medie pentru un pacient 3 575,78 lei. Dacă ținem cont de faptul că pentru un caz tratat în secție terapeutică au fost alocate resurse în valoare de 3 044 lei, din Figura 2 putem observa că 42,6% (55/129) dintre pacienți au depășit această sumă. Cei 55 de pacienți au acumulat costuri de 316674,92 lei, ceea ce reprezintă aproximativ 2/3 (67,6%) din resursele financiare acumulate de pacienții lotului de studiu (468427,85). Sunt și pa-

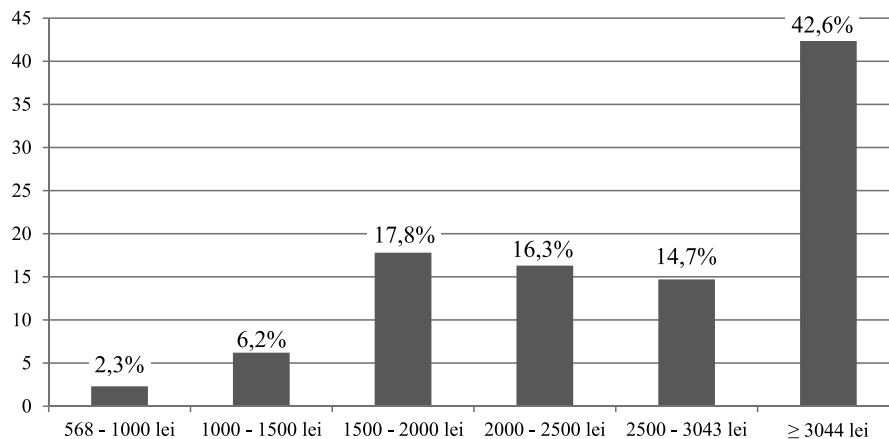


Figura 2. Repartizarea resurselor financiare consumate de pacienții cu PC incluși în lotul de studiu

cienți care depășesc costuri de 10 000 lei (4/55 pacienți), dar și 2 pacienți care au depășit 20 000 lei.

Discuții. Analiza costurilor directe generate de pacienții cu PC internați în spital în Republica Moldova este utilă pentru evidențierea impactului economic al PC asupra sistemului de sănătate. Costurile rezultate în urma îngrijirii în spital al unui pacient cu PC variază între 568,2 și 21 428,2 lei, în dependență de durata de spitalizare, secția în care a fost internat (secție de profil general sau SATI), tratamentul administrat sau investigațiile efectuate.

Costurile totale directe pentru 129 de pacienți internați cu PC în 2010 au fost 468 427,85 lei (26 232 €), costul mediu pentru un pacient fiind de 3 575,78 lei (202,2 €). Costurile estimate anuale pot ajunge la 114 milioane lei (6,4 milioane €), dintre care 34 - 43 milioane lei (1,9 - 2,4 milioane €) anual sunt costurile generate de pacienții adulți cu PC internați. Resursele financiare estimate pentru anul 2010 (90,6 milioane lei), consumate pentru pneumoniile internate în spital, au reprezentat 3,6% din bugetul de stat alocat pentru ocrotirea sănătății [26].

Costurile pentru cazare sunt cele care consumă circa 1/3 din resursele unui caz de PC tratat în spital. În studiul nostru, 37% dintre cheltuieli au fost costurile sejurului de spitalizare. Terapia antibacteriană consumă 31% dintre resursele financiare, examenul de laborator sau alte medicamente reprezintă 7-14% din costuri. Rezultate similare au fost descrise și în studii care au evaluat costurile PC tratate în spital în România, Spania, Turcia sau Germania [16, 18, 27, 28].

La 2/3 dintre pacienți a fost depășită valoarea alocată unui caz tratat în secție de profil terapeutic (3044 lei). Impactul financiar asupra sistemului de sănătate poate fi redus prin tratamentul ambulator al pacienților cu PC fără criteriile de spitalizare. Anesi și colegii menționează o rată de spitalizări nejustificate de 15,7% în rândul pacienților cu PC [14]. În

studiul nostru putem estima o rată a spitalizărilor nejustificate la 28% (pacienții cu PCU), cu mențiunea că nu se cunoaște statutul social al acestor pacienți, care puteau fi cei fără posibilități de tratament la domiciliu. În studiul efectuat de Stoicescu și colegii în România, pe o perioadă de 5 ani, în care au fost incluși 10000 de pacienți cu pneumonie pneumococică tratați în spital și 38200 pacienți tratați ambulatoriu, costul total pentru îngrijirile medicale fiind estimat la 30 milioane RON (8,3 milioane €), dintre care 86% pentru cazurile spitalizate și doar 14% pentru cele tratate ambulator [16].

Vaccinarea antigripală și antipneumococică a pacienților din grupele de risc ar reduce numărul cazurilor de pneumonii, și implicit ar reduce costurile atribuite acestor cazuri.

Din anul 2012, în Republica Moldova, sistemul de plată pentru caz tratat a fost înlocuit cu sistemul DRG (Diagnostic Related Group), sistem care a oferit o nouă soluție de finanțare, care se bazează pe mecanisme de contractare orientate pe rezultat. Schimbarea a venit din necesitatea de a omogeniza costurile. Dezavantajele sistemului de plată pe caz tratat pe profil, fiind faptul că el permitea disproporții mari între costurile diferitor patologii din cadrul aceluiași profil. Astfel, aveau de suferit instituțiile care tratau cazurile complicate și respectiv mai costisitoare.

Concluzii

PC sunt o povară economică semnificativă pentru sistemul de sănătate. Internarea nejustificată a pacienților cu PC ușoare, crește semnificativ costul final al unui caz tratat. Reducerea numărului zilelor de spitalizare poate reduce povara economică a sistemului medical. Administrarea tratamentului antibacterian conform recomandărilor ghidurilor, dar și evitarea polipragmaziei ar putea scădea costurile aferente cazului de pneumonie internat în spital.

Prin vaccinarea populației din grupele de risc cu vaccin antipneumococic și antigripal, ar fi de așteptat

să se reducă incidența cazurilor de pneumonie, precum și numărul de spitalizări în rândul acestor pacienți, cu scăderea ulterioară a costurilor.

Bibliografie

1. Broulette J. and Holly Yu., *The incidence rate and economic burden of community-acquired pneumonia in a working-age population*. Am Health Drug Benefits J, 2013. **6(8)**: p. 494-503.
2. Macfarlane J., *British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults* 2004, 2009 update.
3. Brar N.K. and Niederman M.S., *Management of community-acquired pneumonia: a review and update* In Ther Adv Respir Dis, 2011. **5(1)**: p. 61-78.
4. Nair G.B. and Niederman M.S., *Community-acquired pneumonia: an unfinished battle*. Med Clin North Am, 2011. **95**: p. 1143-1161.
5. Mertz D. and Johnstone J., *Modern management of community-acquired pneumonia: is it cost-effective and are outcomes acceptable?*. Curr Infect Dis Rep, 2011. **13**: p. 269-277.
6. Niederman M.S. and Luna C.M., *Community acquired pneumonia guidelines: a global perspective*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2012. **33(3)**: p. 298-310.
7. Ramirez J.A. and Anzueto A.R., *Changing needs of community-acquired pneumonia*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66(suppl 3)**: p. iii3-iii9.
8. Welte T., Torres S., and Nathwani D., *Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe*. Thorax, 2012. **67**: p. 71-79.
9. Чучалин А. Г., Синопальников А.И., and Козлов Р.С., Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. 2010: p. 82.
10. Borg S. and Townsend J., *The economic burden of lung disease* European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe. Sheffield, European Respiratory Society, 2013: p. 16-27.
11. Tichopad A., Roberts C., and Gembula I., *Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia*. PLoS One 2013. **8**: p. e71375.
12. Arnold F.W., Ramirez J.A., and McDonald L.C., *Hospitalization for community-acquired pneumonia: the Pneumonia Severity Index vs clinical judgement* Chest 2003. **124**: p. 121-124.
13. Society, E.R. and E.L. Foundation., *Pneumonia. in: European lung white book. 2nd end. European Respiratory Society/European Lung Foundation* 2003: p. 55-65.
14. Annesi-Maesano I., Lundbäck B., and Viegi G., *Respiratory Epidemiology*. ERS Monogr, 2014. **65**.
15. Colice G., Morley M., and Asche C., *Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population* Chest, 2004. **125**: p. 2140-2145.
16. Stoicescu I.P., Mihaescu T., and Azoicai D., *Impactul medical și economic al pneumoniei pneumococice în România: evaluare preliminară*. Pneumologia, 2007. **56(3)**: p. 118-23.
17. Sisk J.E., Whang W., and Butler J.C., *Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race*. Ann Intern Med, 2003. **138(12)**: p. 960-8.
18. Bonafede M.M., Suaya J.A., and Wilson K.L., *Incidence and cost of CAP in a large working-age population* Am J Manag Care, 2012. **18**: p. 380-387.
19. Polsky D., Bonafede M., and Suaya J.A., *Comorbidities as a driver of the excess costs of community-acquired pneumonia in U.S. commercially-insured working age adults*. BMC Health Serv Res, 2012. **12**: p. 379.
20. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, *Propunere de politică publică. Eficientizarea măsurilor de profilaxie și combatere a pneumoniilor comunitare în rândul persoanelor vârstnice*. 2012.
21. *Glosar de termeni folosiți în evaluarea tehnologiilor în îngrijirile de sănătate*. <http://www.cmb.ro/hta/glosar.html>.
22. Strâmbu I. and Stoicescu I.P., *Evaluarea costurilor medicale directe ale bronhopneumopatiei cronice obstructive pe 12 luni*. Pneumologia, 2013. **62 (2)**: p. 86-92.
23. *Catalogul Tarifelor Unice pentru serviciile medico-sanitare prestate contra plată de către instituțiile medicosanitare publice, precum și pentru serviciile acoperite din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală, prestate de instituțiile medico-sanitare publice și cele private. Anexa nr.3 la Hotărîrea Guvernului nr.1020 din 29 decembrie 2011*. <http://old.ms.md/>.
24. *Catalogul național de prețuri de producător la medicamente (reactualizat la data de 07.05.2015)*. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. <http://www.amed.md/>.
25. Botnaru V. and Rusu D., *Pneumonia comunitară la adult. Protocolul Clinic Național*. 2008, update 2012, 2014: p. 44.
26. *L E G E A bugetului de stat pe anul 2010 nr.133-XVIII din 23.12.2009 Monitorul Oficial nr.193-196/619 din 29.12.2009*.
27. Bauer T.T., Welte T., and Ernen C., *Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital prospective*. Chest, 2005. **128**: p. 2238-2246.
28. Reyes S., Martinez R., and Valles J.M., *Determinants of hospital costs in community-acquired pneumonia*. Eur Respir J 2008. **31**: p. 1061-1067.

CONSECINȚELE ÎN TIMP AL DERMATOMIOZITEI: STUDIU DE CAZ

**Natalia Loghin-Oprea¹ – doctorand,
Minodora Mazur¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Viorel Vetrilă³ – conf. univ., dr. șt. med.,
Lucia Mazur-Nicorici² – conf. univ., dr. șt. med.,
Snejana Vetrilă² – conf. univ., dr. șt. med.**

¹Disciplina de medicină internă-semiologie,

²Disciplina de cardiologie,

Departamentul Medicină Internă,

³Catedra de ortopedie și traumatologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69592207, loghin_n@yahoo.com

Rezumat

Introducere. Dermatomiozita (DM) este componenta miopatiilor inflamatorii idiopatice (MII), consecințele cărora pot fi diverse, iar fiecare pacient necesită abordare individuală. *Prezentare de caz.* Pacienta AO, 44 ani, diagnosticată cu dermatomiozită în 2007, în baza criteriilor Bohan și Peter, s-a prezentat cu multiple acuze din partea sistemului osteoarticular, fiind în perioada de recuperare după artrodeza articulației talocrurale stângi. Concomitent acuză labilitate psihoe-moțională datorată dependenței fizice de persoanele apropiate. Prin examen clinic și paraclinic am stabilit un grad redus al activității bolii, confirmat prin instrumentele aplicate: evaluarea globală de către medic (MDGA) și pacient (PGA) prin scala vizual analogică, care au indicat sprăaprecierea de către pacientă. Testarea musculară manuală a forței musculare a indicat o putere musculară scăzută cu un scor de 48 din 80 puncte. Evoluția policiclică a bolii a determinat o serie de modificări ireversibile cuantificate prin Indicele lezării în miozite așa ca sisteme muscular, scheletal, cutanat, pulmonar, cardiovascular, ocular. Un alt aspect important al determinării impactului bolii asupra bolnavei a fost calitatea vieții, prin care am identificat valori joase atât a componentului fizic cât și mental. *Concluzie.* Dermatomiozita pe termen lung are un impact major asupra abilității funcționale și calității vieții pacienților, inclusiv în condițiile când activitatea bolii este controlată. Cunoașterea spectrului de consecințe în timp a miopatiilor necesită o abordare multidisciplinară esențială în prevenirea acestora și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Cuvinte-cheie: dermatomiozită, consecințe, miopatii inflamatorii idiopatice

Summary. The long-term outcomes of dermatomyositis: clinical case

Introduction. Dermatomyositis (DM) is a component of idiopathic inflammatory myopathies, which outcomes can vary widely and each patient requires individual approach. *Case presentation.* The patient AO, 44 years old, with the diagnosis of dermatomyositis from 2007, established according to the Bohan and Peter criteria, came to medical consultation with multiple complaints of the musculoskeletal system, being in the stage of recovery from arthrodesis of the left ankle joint. Simultaneously, the patient accused psycho-emotional lability due to physical dependence of loved ones. Performing clinical and laboratory assessments we have established a reduced level of disease activity, confirmed by the tools applied: patient and physician global assessments, evaluated by visual analog scale, which indicated patient's overestimation. Manual muscle testing of muscle strength showed lower muscle power with a score of 48 out of 80 points. Polycyclic disease course caused an array of irreversible changes, quantified by the myositis damage index, in such domains as muscle, skeletal, skin, lungs, cardiovascular, ocular. Another important aspect determining the impact of disease was the appreciation of the patient's quality of life, which identified low levels of both physical and mental components. *Conclusion.* Long-term dermatomyositis has a major impact on patient's functional ability and quality of life, even when disease activity is controlled. The spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies outcomes requires a multidisciplinary approach for preventing them and improving patient's quality of life.

Key words: dermatomyositis, outcomes, idiopathic inflammatory myopathies

Резюме. Долгосрочные последствия дерматомиозита: клинический случай

Введение. Дерматомиозит (ДМ) является компонентом идиопатических воспалительных миопатий, последствия которых могут варьировать в широких пределах, и каждый пациент требует индивидуального подхода. *Клинический случай.* Пациентка О., 44 лет, с диагнозом дерматомиозит, установленным в 2007 году, в соответствии с критериями Бохан и Питер, поступила с множественными жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата, находясь в периоде восстановления после артродеза левого голеностопного сустава. В то же время жалуется на психоэмоциональную лабильность вследствие физической зависимости от близких. При проведении клинического и лабораторного исследования мы установили низкую степень активности заболевания, подтвержденную примененными инструментами: глобальная оценка состояния врачом и пациентом по визуальной

аналоговой шкале, которые обозначили повышенную оценку со стороны пациента. Оценка мышечной силы с помощью „ручного” мышечного теста показала сниженную мышечную силу - 48 баллов из 80 возможных. Полициклическое развитие болезни определило ряд необратимых повреждений таких систем как мышечной, костной, кожной, легочной, сердечно-сосудистой, глазной, с помощью индекса повреждения при миозитах. Другим важным аспектом определения влияния заболевания на пациента является качество жизни, в данном случае мы определили низкие оценки как физического так и умственного компонента. *Выводы.* Длительное течение дерматомиозита оказывает значительное влияние на функциональную способность и качество жизни пациентов, в том числе, когда активность заболевания находится под контролем. Знание спектра последствий при миопатиях требует основательного междисциплинарного подхода, необходимого для их предотвращения и улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: дерматомиозит, последствия, идиопатические воспалительные миопатии

Introducere. Miopatiile inflamatorii idiopatice reprezintă un grup heterogen de boli autoimune, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate. Din acest grup fac parte polimiozita, dermatomiozita (DM) și miozita cu corpi de incluziune. În dermatomiozită se asociază și manifestări cutanate patognomonice: papule și semnul Gottron, rash heliotrop etc. [1]. Boala se poate instala la orice vârstă, peak-ul fiind 40-50 ani, cu predilecție la femei într-un raport de 2:1. Deși DM este considerată patologie ce se supune tratamentului, pronosticul bolii rămâne insuficient elucidat. În literatura de specialitate datele referitor consecințele bolii și factorii de pronostic variază datorită studiilor clinice efectuate pe grupuri mici de pacienți și utilizarea criteriilor de diagnostic și clasificare a bolii variate, ce a generat imperfecțiuni metodologice [2,3,4]. Toate acestea dictează necesitatea abordării complexe și holistice a pacientului cu dermatomiozită.

Caz clinic. Pacienta O.A., 44 de ani, diagnosticată cu DM în 2007, s-a adresat pentru o consultație curentă la reumatolog în ianuarie 2017 prezentând acuze la eritem facial persistent, fatigabilitate progresivă, slăbiciune musculară simetrică în centura scapulară și pelvină, dureri articulare talocrurale pe dreapta, genuchiul drept și scapulo-humeral bilateral cu limitarea mobilității articulare, disfagie moderată, disfonie intermitentă, anxietate și cefalee.

Din anamnezic se cunoaște că boala a debutat prin apariția eritemului facial heliotrop, dificultăți de ridicare a brațelor și de urcare a scărilor, fatigabilitate, artralgie, subfebrilitate. Diagnosticul de dermatomiozită a fost confirmat în baza criteriilor de diagnostic Bohan și Peter (1975) prin prezența nivelului crescut al creatinfosfokinazei, date sugestive la electromiografie și modificări specifice la biopsia musculară [5,6]. A fost instituit tratamentul cu glucocorticoستيроиди (GCS) în doză de 1 mg/kg/zi – tab. Prednisolone 50 mg/zi în asociere cu puls-terapie programată cu Sol. Metilprednisolone 250 mg i/v 3 zile consecutiv și tab. Ca D3. De menționat că evoluția bolii de la

debut a fost policiclică, cu multiple acutizări, ceea ce a necesitat asocierea la tratament a medicației de linia a doua: Sol. Cyclofosfamidă 200 mg (după schemă), tab. Hydroxiclorochină 200 mg/24 ore, heparine cu densitatea moleculară joasă. La momentul adresării este pe tratament de întreținere cu Metilprednisolone 8 mg/zi, tab Hydroxiclorochină 200 mg/zi, tab Ca-Vit D3 500 mg/zi, tab Aspirină 75 mg/zi și tab. Ac. Ibandronic 150 mg/lună, tab. Losartan 50 mg/zi, tab. Atorvastatină 5 mg/zi și sol. Enoxiparin 20 mg-0,2 ml, s/c programat.

Obiectiv la momentul vizitei am constatat, că pacienta utilizează baston, tegumentele feței cu modificări maculo-papulare, preponderent zonele malare, multiple erupții vasculare pe membre.

Examenul *sistemului musculoscheletal* a relevat atrofie musculară mai accentuat în membrele inferioare, calcinoză nodulară în mușchii fesieri. Am determinat forța musculară prin testul muscular manual a 8 grupe de mușchi unilateral (MMT-8) și am obținut 48 din 80 puncte, interpretată ca forță musculară moderată. Numărul articulațiilor dureroase – 4, inclusiv articulația talocrurală stângă imobilizată cu langhetă postoperator după artrodeză (fig. 1). Am aplicat scala Rankin pentru evaluarea dizabilității, care a indicat scorul 3, ce semnifică dizabilitate moderată.

Gradului de activitate a bolii fost evaluat prin instrumente clinice: activitatea globală a bolii de către pacient prin scala VAS -PGA - 60 mm și de către medic –MDGA, ce a indicat-50 mm, ce relevă tendința de supraapreciere a bolii de către pacientă.

Cu scopul de a cuantifica consecințele bolii la pacientă am aplicat instrumentul de evaluare a Indicelui Lezării în Miozite (MDI), ce presupune identificarea leziunilor anatomice, fiziologice sau funcționale persistente pe o perioadă de cel puțin 6 luni de la debutul bolii, repartizată pe 11 domenii: muscular, scheletic, cutanat, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular, vascular periferic, endocrin și ocular (Tab. 1).



Fig. 1. Radiografia articulațiilor talocrurale
 a,b: preoperator: semne de necroză avasculară a talusului pe stânga
 c. postoperator: artrodeza după Adams a articulației talocrurale stângi

Tabelul 1

Distribuția consecințelor bolii după domenii conform indicelui lezării în miozite

Domeniul cercetat	Lezarea depistată
Muscular	Atrofie musculară
	Disfuncție musculară
Scheletal	Necroză avasculară osoasă difuză
	Osteoporoză fără fractură clinică
Cutanat	Calcinoză nodulară superficială
Gastrointestinal	Disfagia persistentă
	Dismotilitate gastrointestinală cu tendință spre diaree
Pulmonar	Disfonie
Cardiovascular	Hipertensiune arterială
Endocrin	Miom uterin operat, amenoree secundară
	Dislipidemie
Vascular periferic	Claudicație
Ocular	Cataractă operată bilaterală

Afectarea musculară lezională s-a manifestat prin atrofie și disfuncție musculară demonstrată prin scăderea toleranței la exerciții fizice aerobice. Lezarea cutanată s-a manifestat prin calcinoză nodulară superficială la nivelul mușchilor fesieri.

Implicările vasculare persistente în cadrul bolii au generat leziuni ireversibile în sistemul osos prin dezvoltarea necrozei avasculare multiple: a capului femural bilateral, tratată prin artroplastie totală de șold în 2010 și 2011 (fig. 2), a femurului – rezolvată prin debredare artroscopică a genunchiului cu înlăturarea fragmentelor cartilajului, a talusului, care a fost indicație pentru artrodeza articulației talocrurale stângi. Scanarea duplex a vaselor cerebrale intra/extracranene a depistat o placă de aterom la nivelul bifurcației arterei carotide comune hemodinamic neimportantă. Pentru evaluarea osteoporozei s-a efectuat osteodensitometria DEXA, cu scorul T-3,0, ce confirmă osteoporoza fără fractură clinică. Aparatul digestiv este implicat prin disfagie și dismotilitate gastrointestinală cu tendință spre diaree. Consecințele ireversibile ale aparatului respirator sunt manifestate prin disfonia persistentă. Hipertensiunea arterială prezentă timp de 6 luni și tratamentul antihipertensiv continuu este criteriu de lezare a sistemului cardiovascular. Lezarea sistemului endocrin s-a manifestat prin amenoree secundară histerectomie din cauza miomului uterin. Un alt aspect al lezării endocrine este dislipidemia cu valori maxime ale colesterolului total până la 7,1 mmol/l. Lezarea oculară a inclus cataractă la ambii ochi a necesitat înlocuire cu cristalin artificial.



Fig. 2. Radiografia articulațiilor coxofemorale:
 a. preoperator: necroză avasculară a capului femoral
 b. postoperator: artroplastia totală de șold bilateral

Am fost interesați să apreciem calitatea vieții prin chestionarul SF-8, care a constatat impactul negativ semnificativ asupra calității vieții pacientei atât pe componentul fizic, cu scorul de 32,57 puncte, cât și pe cel mintal -18,51 puncte.

Discuții. Cazul clinic al pacientei diagnosticată și tratată cu dermatomiozită timp de 9 ani prezintă interes prin consecințele nefaste ale bolii asupra sistemelor și organelor. Am analizat modificările ireversibile prin prisma bolii propriu zise și ca urmare a tratamentului de durată. Consecința determinată de activitatea bolii este atrofia musculară cu limitarea funcției sistemului osteoarticular și limitarea mobilității pacientei, ce este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, ce relatează că doar 80% din pacienții cu MII își recapătă complet forța musculară. Lezarea cutanată, gastro-intestinală, disfonia precum și lezarea vasculară periferică deasemenea se încadrează în modificări datorate activității bolii. Necroza avasculară multiplă se explică prin două mecanisme: afectarea vasculară persistentă și tratament de durată cu GCS. Hipertensiunea arterială, cataracta, osteoporoza, hiperlipidemia sunt lezări, care au influențat semnificativ cursul bolii în pofida tratamentului complex administrat de la debutul dermatomiozitei. De remarcat, că în cazul prezentat boala nu este activă, dar modificările constatate la ora actuală, ce provin din lezarea ireversibilă au un efect cumulativ ce implică semnificativ calitatea vieții pacientei și a familiei acesteia.

Concluzii

Dermatomiozita pe termen lung are un impact major asupra abilității funcționale și calității vieții pacienților, inclusiv în condițiile când activitatea bolii este controlată. Cunoașterea și studierea spectrului de consecințe în timp a miopatiilor necesită o abordare multidisciplinară esențială în prevenirea acestor și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. Lundberg I., Cooper R., Chinoy H. *Polymyositis and Dermatomyositis*, EULAR Textbook Rheum Dis, 2012; p. 568-593.
2. Benveniste O., Rider L. G., *ENMC Myositis Outcomes Study Group. 213th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies*, Heemskerk, The Netherlands, 18-20 September 2015, *Neuromuscul Disord*, 2016; 26(8), p. 523-34.
3. Ponyi A., *Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44(1), p. 83-8.
4. Bronner IM., *Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis*, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(11), p. 1456-61.
5. Bohan A., Peter J. B., *Polymyositis and dermatomyositis (first part)*, *N Engl J Med*, 1975; 292, p. 344-347.
6. Bohan A., Peter J. B., *Polymyositis and dermatomyositis (second part)*, *N Engl J Med*, 1975; 292, p. 403-40.

PANICULITA – ELEMENT DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL DIFICIL AL PATOLOGILOR SISTEMICE

**Victoria Sadovici-Bobeică¹ – doctorand,
Maria Garabajiu¹ – doctorand,
Natalia Loghin-Oprea¹ – doctorand,
Minodora Mazur¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Snejana Vetrilă² – conf. univ., dr. șt. med.,
Lucia Mazur-Nicorici² – conf. univ., dr. șt. med.**

¹Disciplina de medicină internă–semiologie,

²Disciplina de cardiologie,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 60344394, victoriasadovici@gmail.md

Rezumat

Introducere. Paniculita este o manifestare cutanată ce se poate identifica în numeroase situații clinice, inclusiv la pacienții cu maladii sistemice autoimune. Cu referire la lupusul eritematos sistemic (LES), paniculita este o prezentare atipică a acestei boli, în special în stadiile de debut. *Prezentare de caz.* Pacienta de 63 ani cu antecedente de LES de 10 ani, s-a prezentat cu cicatrice extinse pe trunchi, membrele superioare și membrele inferioare. Din anamneza bolii am

stabilit că printre primele simptome a fost apariția formațiunilor nodulare eritematoase, indolore cu localizare pe trunchi, fese, membre superioare și inferioare. Evoluția leziunilor timp de 5-6 luni de la debut a fost marcată prin creșterea în dimensiuni a formațiunilor nodulare eritematoase și ulcerare. Diagnosticul diferențial dificil a presupus absența semnelor și simptomelor sistemice la debut și absența modificărilor testelor autoimune. Persistența leziunilor cutanate timp de 12 luni, în absența unui diagnostic cert a presupus efectuarea biopsiei cutanate care a evidențiat semne specifice pentru paniculita lupică. Totodată, testele imunologice au înregistrat devieri abia după 12 luni de la apariția primelor simptome. Astfel, în cazul pacientei, diagnosticul de LES a fost stabilit peste un an de la debutul real al maladiei, ceea ce a presupus progresul paniculitei spre ulcerare cu cicatrizare atrofică extinsă. **Concluzie.** Cazul clinic prezentat demonstrează debutul LES cu paniculita lupică, o afectare cutanată care presupune diagnostic diferențial dificil, stabilit abia peste 12 luni de la debutul propriu-zis al maladiei. Totodată, cunoașterea semnelor clinice de afectare cutanată cronică specifică ar direcționa gândul la o afectare sistemică, inclusiv în cadrul lupusului.

Cuvinte-cheie: paniculită, lupus eritematos sistemic

Summary. Panniculitis – an element of difficult differential diagnosis in systemic diseases

Introduction. Panniculitis is a cutaneous manifestation, which can be identified in many clinical situations, including systemic autoimmune diseases. Regarding systemic lupus erythematosus (SLE), panniculitis is an unusual variant of the disease, especially in early stages. **Case presentation.** A 63 years woman with a history of SLE for 10 years presented extensive scarring on the trunk, upper limbs and lower limbs. The first symptoms of the disease were nodular erythematous, painless lesions localized on the trunk, buttocks, upper and lower limbs. The evolution of lesions for 5-6 months after the onset was marked by an increase in size and progression to ulcerations. The difficulty of differential diagnosis was explained by the lack of systemic signs and symptoms at the onset and absence of changes in autoimmune tests. The persistence of skin lesions for 12 months, without a definite diagnosis, explained the necessity of skin biopsy, which showed specific signs for lupus panniculitis. The immunoassays showed abnormal values only after 12 months after the onset of the disease. In conclusion, in this case the diagnosis of SLE was established more than a year after the appearance of the first clinical signs that lead to a rapid progression to scarring ulceration. **Conclusion.** The clinical case demonstrates an atypical onset SLE with lupus panniculitis, a skin manifestation that led to a difficult differential diagnosis. The awareness about clinical presentation of chronic skin manifestations would raise the suspicion about a systemic disease, including lupus.

Key words: panniculitis, systemic lupus erythematosus

Резюме. Панникулит – элемент трудной дифференциальной диагностики при системных заболеваниях

Введение. Панникулит представляет собой кожное проявление, которое может быть идентифицировано во многих клинических ситуациях, в том числе системных аутоиммунных заболеваниях. В случае системной красной волчанки (СКВ), панникулит является атипичным проявлением заболевания, особенно на ранней стадии. **Представление случая.** Пациентка 63 лет с СКВ в анамнезе в течение 10 лет, была представлена с обширными рубцеваниями на туловище, верхних и нижних конечностях. Из истории заболевания мы установили, что первыми симптомами заболевания были безболезненные узелковые эритематозные образования, локализующиеся на туловище, ягодицах, верхних и нижних конечностях. В течение 5-6 месяцев с начала заболевания была отмечена эволюция этих образований за счет увеличения в размерах и изъязвления. Трудный дифференциальный диагноз был обоснован отсутствием системных признаков и симптомов в начале, и отсутствием изменений в аутоиммунных тестах. Сохранение поражений кожи в течение 12 месяцев, без установленного диагноза, предполагает выполнение биопсии кожи, которая показала специфические признаки для волчаночного панникулита. Тем не менее, иммунологические отклонения были выявлены всего через 12 месяцев после появления первых симптомов. Таким образом, у пациентки диагноз СКВ был установлен более чем через год после дебюта заболевания, что означало прогрессирование панникулита в изъязвление и диффузные атрофические рубцевания. **Вывод.** Клинический случай демонстрирует атипичный дебют СКВ волчаночным панникулитом, повреждениями кожи, которые ведут к сложному дифференциальному диагнозу, установленному всего через 12 месяцев после начала заболевания. Тем не менее, знание клинических признаков специфического хронического повреждения кожи могло бы предположить системное заболевание, в том числе и волчанку.

Ключевые слова: панникулит, системная красная волчанка

Introducere. Paniculita – inflamația țesutului adipos subcutanat – presupune o provocare diagnostică din considerentele heterogenității cauzelor posibile cu prezentări clinice similare. Reieșind din cele menționate, rolul de bază în identificarea etiologiei paniculitei îl are biopsia cutanată, care permite diferențierea paniculitei lobulare de cea septală. Pa-

niculita lobulară, la rândul său, poate fi manifestare a maladiilor sistemice autoimune, mai cu seamă în prezența infiltrației limfocitare locale. Astfel, dovada morfopatologică a paniculitei nodulare cu infiltrație limfocitară sugerează diagnosticul posibil de paniculită lupică [1].

Paniculita lupică este o manifestare atipică a lu-

pusului eritematos sistemic și se caracterizează prin leziuni nodulare localizate pe față, scalp, piept, brațe, coapse și fese care au potențialul de a evolua spre ulcerarea și cicatrizare. Frecvența paniculitei la pacienții cu LES este rară și variază de la 2% la 5%. Este de menționat că în situații excepționale paniculita poate fi primul semn al LES, iar în literatura de specialitate sunt raportate 6 prezentări de cazuri similare [2].

Prezentare de caz. Pacienta B. E., 63 de ani, s-a adresat pentru consultație la reumatolog în decembrie 2016, având bilet de trimitere de la medicul de familie. La momentul consultului medical specializat, pacienta acuza prezența cicatricelor extinse pe trunchi, membrele superioare și membrele inferioare.

Anamnestical bolii: primele semne ale bolii au debutat în 1996 odată cu apariția formațiunilor nodulare eritematoase, indolore cu localizare pe trunchi, fese, membre superioare și inferioare. Evoluția leziunilor nodulare, în absența unui diagnostic cert și a tratamentului medicamentos țintit, timp de 5-6 luni de la debut a fost marcată prin creșterea progresivă în dimensiuni a acestora, urmată de ulcerare. Este de remarcat faptul că tabloul clinic al maladiei la debut nu a presupus prezența altor semne sau simptome patologice cu excepția căderii recente a părului. Cu scopul de a stabili diagnosticul clinic, au fost indicate examene clinice și de laborator care au inclus examenul general al sângelui, sumarul urinei și examenul biochimic al sângelui – fără modificări patologice. Absența semnelor și simptomelor specifice unei maladii sistemice și rezultatele testelor imunologice specifice, care au confirmat prezența anticorpilor antinucleari ANA 1:100 (norma <1:100) și anti-ADNdc 7 UI/ml (norma <15 UI/ml), nu permis stabilirea diagnosticului de LES prin criteriile valabile la momentul vizitei ACR, 1997. Diagnosticul presupus la acea etapă a fost de paniculită nodulară idiopatică.

Totodată, persistența modificărilor patologice tegumentare timp de aproximativ 12 luni a presupus efectuarea biopsiei cutanate cu descrierea tabloului morfopatologic (1997). Rezultatul examenului a evidențiat atrofia epitelului pavimentos cu hipercheratoză, dezorganizarea și bazofilia fibrelor de colagen în stratul dermal subepitelial, focare de infiltrație limfocitară în țesutul adipos subdermal, atrofia și dispariția totală a anexelor pielii. În baza modificărilor regăsite a fost suspectat diagnosticul de lupus eritematos sistemic, paniculita lupică. Au fost efectuate repetat testele imunologice care au identificat ANA 1:100 și anti-ADNdc 133 UI/ml. Astfel, în prezența 3 criterii ACR, 1997 a fost stabilit diagnosticul de lupus erite-

matos sistemic probabil. Tratamentul de fond administrat: GCS în doză de 10 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 400 mg/zi.

Anamnestical vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor rural, pensionară. Dintre factorii de risc identificați, au fost menționați: expunerea la razele UV.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 24,1 kg/m², tegumente roz-pale cu cicatrici și zone de atrofie pe trunchi, fese, membrele superioare și membrele inferioare, alopecie difuză non-cicatricială. Temperatura în fosa axilară: 36,6°C. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice absente. Examenul cardiopulmonar, digestiv și reno-urinar nu a înregistrat modificări patologice. Semnele vitale: FCC 60 b/min, TA – 118/70 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-0, NAD-0, mialgii difuze. Aparatul urogenital fără patologie. Sistemul nervos central: conștiința clară, orientarea temporo-spațială păstrată, deficit senzitivomotor absent.

Examenul paraclinic efectuat la momentul vizitei a identificat lipsa sindromului inflamator biologic (VSH 8 mm/h, PCR 6mg/dl), Ac anti-ANDc 18 U/ml, ANA <1:100, iar fracțiile libere a complementului C3 și C4 în limitele normei. Analiza generală a sângelui și a urinei nu au înregistrat devieri de la limitele normale.

Rezultatul aplicării instrumentelor clinice: SLE-DAI a fost de 4 puncte (în baza alopeciei, și creșterii Ac anti-ADN), iar SLAM a fost de 5 puncte, astfel activitatea maladiei a fost considerată joasă prin ambele instrumente. Indicele de lezare SLICC/ACR IL a fost de 1 punct prin prezența cicatricilor extinse/paniculită. Evaluarea de către pacientă PGA a fost de 56 mm, iar MDGA 17 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală.

Afectarea cutanată cercetată prin CLASI a demonstrat un scor de activitate CLASI-A de 1 de punct, interpretat drept afectare cutanată activă ușoară, atunci când scorul de lezare CLASI-L a fost egal cu 24 puncte, afectare cutanată lezională severă (Figura 1).

Calitatea vieții, apreciată prin chestionarul autoadministrat SF-8, a demonstrat componentul fizic normal (52,0 puncte), atunci când componentul mental a fost jos (28,3 puncte).

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor validate a permis stabilirea diagnosticului prin prisma criteriilor noi de clasificare a LES SLICC, 2012: Lupus eritematos sistemic, evoluție cronică, activitate înaltă SLEDAI - 4 puncte,

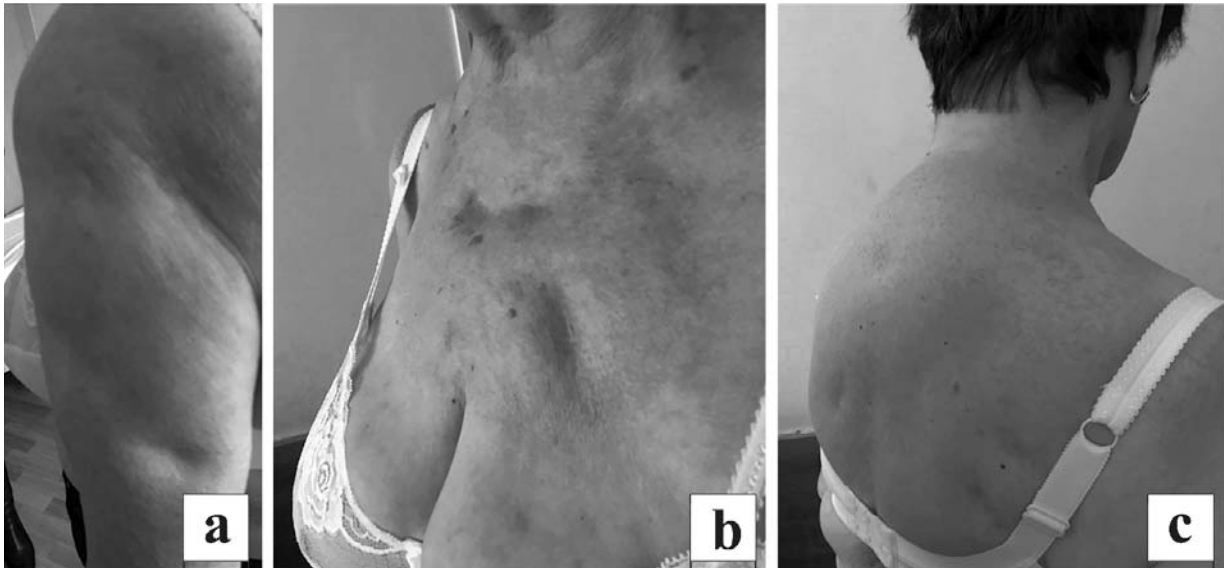


Fig. 1. Sechelele afectării cutanate prin paniculita lupică.
 Cicatrizare atrofică la nivelul brațului
 Cicatrizare atrofică la decolteului
 Cicatrizare atrofică la spatelui

SLAM – 5 puncte, SLICC/ACR IL - 1 punct, cu afectarea tegumentelor (paniculită lupică, alopecie difuză non-cicatriceală) și modificări imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc).

Tratament: GCS în doză de 5 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 200 mg/zi.

Concluzie

În cazul pacientei B.E., diagnosticul de LES a fost stabilit peste un an de la debutul real al maladiei, ceea ce a presupus progresia paniculitei spre ulcerare cu cicatrizare atrofică extinsă. Aceste modificări sunt sechele ireversibile pe termen lung, notate prin indicele de lezare SLICC/ACR IL cu 1 punct și CLASI lezare cu 24 puncte, ceea ce indică leziune tegumentară severă. Prezența manifestărilor cutanate a influențat negativ nivelul calității vieții pacientei prin componentul mental al SF-8 doar de 28,3 puncte, raportat la media din populația generală de peste 50 puncte.

Cazul clinic rezentat demonstrează debutul lupusului eritematos sistemic cu paniculita lupică, o afec-

tare cutanată care presupune diagnostic diferențial dificil, stabilit abia peste 12 luni de la debutul propriu-zis al maladiei. Totodată, cunoașterea semnelor clinice de afectare cutanată cronică specifică ar direcționa gândul la o afectare sistemică, inclusiv în cadrul lupusului. În cazuri neclare indicarea în timp util a biopsiei cutanate este importantă pentru diagnostic deoarece paniculita lupică se poate fi rar primul semn al bolii. O altă problemă ce rezultă din diagnosticul tardiv al LES, inclusiv tratamentul întârziat, sunt manifestările tegumentare cronice care au potențial de a progresa spre modificări ireversibile, așa ca cicatrizare și hipertrofii/atrofii tegumentare.

Bibliografie

1. Velter C., Lipsker D. *Cutaneous panniculitis*. Rev Med Interne, 2016; 37(11): p 743-750.
2. Raksha M. P., Marfatia Y. S. *Lupus panniculitis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus*. Indian Journal of Dermatology, 2010. p 99–101.

SINDROMUL EVANS – MANIFESTARE ÎNȚĂLĂ NESPECIFICĂ A LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC

Maria Garabajiu¹ – doctorand,
Minodora Mazur¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Victoria Sadovici-Bobeică¹ – doctorand,
Elena Caun³ – conf. univ., dr. șt. biol.,
Lucia Mazur-Nicorici² – conf. univ., dr. șt. med.

¹Disciplina de medicină internă-semiologie,

²Disciplina de cardiologie,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF “Nicolae Testemițanu”;

³Catedra de kinetoterapie, IP USEFS

tel.: +373 79976903, mariapashaly@gmail.com

Rezumat

Introducere. Lupus eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică, afectarea hematologică fiind caracteristică bolii. Sindromul Evans este o manifestare hematologică rară a LES, această asocieră presupunând pronostic rezervat. Această manifestare hematologică poate tergiversa stabilirea diagnosticului de lupus. Drept exemplu este cazul pacientei M., 31 ani, care la internare a prezentat acuze la fatigabilitate, fotosensibilitate, mialgii, cefalee periodică, depresie, dispnee ușoară și echimoze solitare pe gambe. Din anamneză am constatat că pacienta se consideră bolnavă de 10 luni, cu acuze la dispnee, apariția peteșilor și echimozelor, epistaxis, sîngerare menstruală abundentă. Peste 1,5 luni a fost stabilit diagnosticul de sindromul Evans și a inițiat tratament cu prednisolon. Persistența manifestărilor sindromului Evans, precum și apariția semnelor noi a necesitat consultația reumatologului. *Rezultatele investigațiilor* au permis stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic conform criteriilor SLICC 2012, prin prezența a 7 criterii clinice și 3 criterii imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc, scăderea C3, C4). Debutul sindromului Evans a necesitat tratament doar cu glucocorticosteroizi, însă, la confirmarea LES, tratamentul a presupus necesitatea antimalaricelor de sinteză, conform ghidului treat to target [1]. *Concluzie.* Anemia hemolitică cu trombocitopenie autoimună – sindromul Evans, fiind manifestare inițială a LES, poate conduce la întîrzierea diagnosticului, dar inducerea promptă a terapiei cu glucocorticosteroizi, care sunt de bază în ambele patologii, permit scăderea oportună a activității maladiei cu îmbunătățirea stării generale a pacientului și, de asemenea, pronosticul bolii pe termen lung.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, sindromul Evansg

Summary. Evans syndrome – nonspecific initial manifestation of systemic lupus erythematosus

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a palindromic autoimmune disease and haematological implication is common for the disease. Evans syndrome is a rare hematologic manifestation of SLE and the combination of these pathologies presuppose varied prognosis. In cases of lupus onset with these symptoms the diagnosis of disease may be delayed. As an example we present a case of patient M., 31 years old, presented at admission complaints of fatigue, photosensitivity, myalgia, recurrent headache, depression, mild dyspnea and unique bruises on legs. From the history of disease, we detect that the patient is considered ill for 10 months, when appeared dyspnea, petechiae, ecchymosis, epistaxis and heavy menstrual discharges. In a 1,5 month was established the diagnosis of Evans syndrome and started treatment with prednisolone. The persistence of Evans syndrome as well as new symptom's appearance required rheumatologist consultation. *Examination results* confirm the diagnosis of systemic lupus erythematosus conform SLICC 2012 classification criteria by the presence of 7 clinical and the 3 immunological criteria (presence of ANA și anti-dsDNA, C3, C4 lowering). The onset of Evans syndrome required treatment only with glucocorticosteroids, however, after the confirmation of SLE treatment involved antimalarials, according to treat to target guideline [1].

Conclusion. Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia - Evans syndrome, as early presentation of SLE, may lead to delay in diagnosis, but prompt inducing glucocorticosteroid therapy, which is basic in both pathologies, allow opportune lowering of disease activity with improving patient's general condition, and also, it's long-term prognosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, Evans syndrome

Резюме. Синдром Эванс - неспецифическое раннее проявление системной красной волчанки

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) является полисиндромным, аутоиммунным заболеванием и гематологические проявления являются характерными для болезни. Синдром Эванса является редким гематологическим проявлением СКВ и сочетание этих патологий подразумевает разноречивый прогноз. В случаях дебюта волчанки такими гематологическими проявлениями, диагноз заболевания может задерживаться. В качестве примера представлен случай пациентки М., 31 год, которая поступила с жалобами на усталость, фоточувстви-

тельность, миалгию, рекуррентную головную боль, депрессию, одышку; и единичными гематомами на ногах. Из истории болезни мы выявили, что пациентка считается больной в течение 10 месяцев, когда появились одышка, петехии, гематомы, носовые кровотечения и обильные менструальные кровотечения. Через полтора месяца был установлен диагноз синдрома Эванса и начато лечение преднизолоном. Персистентность синдрома Эванса, а также появление новых симптомов потребовали консультацию ревматолога. Результаты исследований позволили установить диагноз системной красной волчанки в соответствии с критериями SLICC 2012 по наличию 7 клинических и 3 иммунологических критериев (наличие ANA и анти-дцДНК, снижение C3, C4). Дебют синдрома Эванса требовал лечения только глюкокортикостероидами, однако, подтверждение СКВ лечение вовлекает необходимость противомаларийных средств, в соответствии с руководством treat to target [1]. *Вывод.* Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения - синдром Эванса, как раннее проявление СКВ, могут привести к задержке в диагностике, но своевременное начало глюкокортикостероидной терапии, которая является основой при обеих патологиях, позволяет своевременно снизить активность болезни с улучшением общего состояния пациента, а также, ее долгосрочный прогноз.

Ключевые слова: системная красная волчанка, синдром Эванса

Introducere. Lupus eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimuna polisindromica de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [2]. Manifestările hematologice sunt unele din cele mai frecvente semne la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) și sunt întâlnite în până la 65% cazuri ca manifestare inițială a maladiei [3,4,5]. Sindromul Evans prezintă o asociere simultană sau consecutivă a anemiei hemolitice autoimune cu trombocitopenie. Pentru prima dată a fost descris de către Evans în 1951 și se întâlnește în 0.8-3.7% pacienți cu anemia hemolitică autoimună sau purpura trombocitopenică idiopatică [6]. În cazuri rare, sindromul Evans este o manifestare a LES și uneori precede și întârzie diagnosticul.

Am fost interesați de cazul pacientei cu anemia hemolitica autoimună și trombocitopenie autoimună care inițial nu s-a suspectat diagnosticul LES, și totuși acesta a fost stabilit în timp mediu pentru perioada după anii 2000. Timpul mediu între debut și diagnosticul stabilit pentru această perioadă constituie 9 luni, comparând cu 15 luni - în rândul pacienților diagnosticați între 1990-1999 [7]. Mai mulți autori menționează că timpul între debutul simptomelor și stabilirea diagnosticului în ultimii ani s-a scurtat [8], și totuși sugerează, că perioada de 9 luni nu este suficient de scurtă. Stabilirea precoce a diagnosticului de LES, debutat cu sindromul Evans, este important din considerente a pronosticului variat, deseori rezervat, în asocierea acestor patologii. Astfel datorită detectării precoce a bolii și introducerii timpurii unui tratament adecvat putem obține rezultate mai bune în controlul activității maladiei și preveni lezarea organică [9].

Prezentare de caz. Pacienta M., 31 ani, a fost internată în secția de reumatologie a Institutului de Cardiologie în februarie 2017. La internare a prezentat acuze la fatigabilitate, fotosensibilitate, mialgii, cefalee periodică, depresie, dispnee și echimoze unice pe gambe.

Anamnestical bolii: pacienta se consideră bolnavă din iunie 2016, când a început să simtă dispnee moderată la efort fizic, apariția peteșilor și echimozelor pe corp, cu preponderența pe gambe și coapse, și persistența acestora timp îndelungat, epistaxis, sângerări menstruale abundente. La sfârșitul lunii iulie s-a adresat la medicul de familie, care a decelat o anemie în hemoleucograma pacientei (Hb - 65 g/l, Er - $2,6 \times 10^9$ /l). Pacienta a fost îndreptată la consultația hematologului. A fost efectuată analiza generală a sângelui desfășurată, care a evidențiat schimbări majore: Hb - 63g/l, Er - $2,5 \times 10^9$ /l, Tr - 15×10^9 /l și prezența reticulocitelor în cantitatea de 17%, leucocite - $3,5 \times 10^9$ /l, VSH fiind 73 mm/ora. Totodată, a fost menționată creștere moderată a bilirubinei indirecte - 23 mmol/l (norma 3,4-12,0 mmol/l). Medicul hematolog a presupus anemia hemolitică autoimună cu trombocitopenie - sindromul Evans, și a inițiat tratamentul cu prednisolon 45 mg pe zi. După administrarea tratamentului treptat starea generală a pacientei s-a ameliorat și analiza generală de sânge cu dinamica pozitivă. Peste 5 luni doza de GCS s-a diminuat conform schemei. Însă peste o lună starea generală a pacientei din nou s-a agravat și doza GCS a fost crescută din nou. Totodată, persistența sindromului Evans, precum și apariția semnelor noi - cefalee, dispnee și psihoze periodice, a presupus consultația reumatologului pentru diagnosticul diferențial cu maladiile autoimune care se pot asocia cu acest sindrom. Ulterior, pacienta a fost consultată de reumatolog care a remarcat alopecie, fotosensibilitate, mialgii, cefalee periodică, toate aceste simptome fiind apărute cu câteva luni. Rezultatele probelor imunologice au relevat: anticorpi antinucleari ANA pozitivi >1:160 (norma <1:100), anti-ADNdc 21.2 UI/ml (norma <15 UI/ml), scăderea fracțiilor complementului C3 - 56.6 (norma 75-135), C4 - 8.0 (norma 9-36). A fost stabilit diagnosticul prezumptiv de lupus eritematos sistemic, conform criteriilor SLICC 2012 și internată în Institutul de Cardiologie pentru confirmarea diagnosticului.

Anamnesticul vieții: din datele prezentate, am constatat că pacienta este locuitor rural, periodic este expusă la raze ultraviolete, copil de 3 ani, alte antecedente nu prezintă.

Examenul obiectiv: stare generală de gravitate medie, atitudine activă, constituție normostenică, IMC – 31,9 kg/m², tegumente roz-pale, eritem cu interesarea aripilor nazale și pomeților, pe membre inferioare livedo reticular, echimoză pe gamba stângă cu diametru de 4×5 cm, în involuție. Temperatura în fosa axilară: 36,6°C. Ganglionii limfatici periferici - nepalpabili. Edeme periferice lipsesc. Aparatul respirator, cardio-vascular, gastro-intestinal, genito-urinar, endocrin fără patologie vizibilă sau palpabilă. Semne vitale: FCC - 68 b/min, TA – 120/75 mmHg. Sistemul musculoscheletal: NAT-0, NAD-0, mialgii difuze. Sistemul nervos central: conștiința clară, se orientează în timp și spațiu.

Examenul paraclinic efectuat în secție a identificat lipsa sindromului inflamator biologic (VSH 12 mm/h, PCR 6 mg/dl). Analiza generală a urinei nu a înregistrat devieri de la limitele normale. Analiza generală a sângelui a decelat prezența trombocitopeniei - 175,5×10⁹/l (norma 180-320×10⁹/l) și reticulocitozei – 50% (norma 2-10%). A fost efectuat test Coombs direct – rezultat pozitiv. Ro cutiei toracice, USG organelor interne nu au înregistrat modificări specifice patologiei. ECOCG - prezența lichidului în cavitatea pericardului în cantitate minimală - 5,0 mm.

Activitatea maladiei a fost apreciată conform indicelui SLEDAI-2K, care a constituit 9 puncte (din contul prezenței alopeciei ușoare, pericarditei, scăderii complementului, creșterii titrului anti-ADNdc și trombocitopeniei) și SLAM – 8 puncte, astfel fiind apreciată ca activitatea înaltă a maladiei. Evaluarea globală a stării generale de către pacientă, PGA, a fost de 41 mm, iar MDGA, de către medic, - 27 mm, ceea ce semnifică că pacienta și-a supraapreciat starea sa globală. Lezarea organelor conform indicelui SLICC/ACR IL nu a fost prezentă – 0 puncte, deoarece durata bolii este scurtă și tratamentul nu a avut impact negativ asupra lezării organice. Calitatea vieții a fost apreciată cu ajutorul chestionarului SF8, care a marcat componentul fizic normal - 55,6 puncte, dar componentul mental a constituit 27,8 puncte – jos.

Rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice și aplicarea instrumentelor clinice validate au permis stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic conform criteriilor SLICC 2012, prin prezența a 7 criterii clinice și a 3 criterii imunologice. Diagnosticul clinic final: Lupus eritematos sistemic, activitate SLEDAI - 9 puncte (înaltă), SLAM – 8 puncte, cu afectarea tegumentelor (alopecie difuză non-cicatricială, rash malar, fotosensibilitate), seroaselor (peri-

cardita), vaselor (livedo reticular), sistemului nervos (cefalee, depresie, psihoze), afectarea hematologică (anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie (sindromul Evans), leucopenie) și modificări imunologice (prezența ANA și anti-ADNdc, scăderea C3, C4).

Tratament: GCS în doză de 30 mg/prednisolon/echivalent pe zi și hidroxiclorochină 200 mg/zi.

Discuții. Dereglările hematologice sunt caracteristice pentru lupus eritematos sistemic. Acest fapt se reflectă în criteriile de clasificare a LES, SLICC 2012, fiind introduse ca și criterii clinice independente - anemia hemolitică, trombocitopenia și prezența leucopeniei/limfopeniei cel puțin o dată în evoluția bolii. Cea mai frecventă manifestare hematologică este considerată anemie, manifestându-se în până la 65% cazuri [10]. Anemia hemolitică autoimună ocupă un rol important în diagnosticul maladiei, în pofida faptului, că este mai rară în cadrul LES, detectată în medie la 10% pacienți [11]. O altă manifestare hematologică importantă, notată și la pacienta prezentată este trombocitopenie, menționată de unele cohorte cu frecvența de până la 30% [12]. Aceste manifestări, care în 1951, au fost unite în definiția unui sindrom – Evans, sunt pericol pentru pacient cu lupus eritematos sistemic. Prezentarea inițială a acestui sindrom presupune diagnostic diferențial dificil, cu posibilitatea stabilirii diagnosticului de sindromul Evans primar, situație care s-a întâmplat și cu pacienta dată. Cunoașterea altor cauze, care pot duce la apariția secundară a acestei patologii prevede stabilirea precoce a diagnosticului de LES, fiind una din cele mai frecvente cauze a sindromului Evans. În cazul prezent stabilirea diagnosticului de lupus eritematos sistemic nu a fost precoce din considerente că una din manifestări – căderea părului, prezentă și la debutul primelor simptome nu a fost luată în considerare, și numai la apariția altor simptome, așa ca manifestări neurologice (cefalee, dereglări de dispoziție), mialgii au presupus prezența unei patologii care poate fi asociată cu sindromul Evans. Termenul de 10 luni de la adresarea la medic, debutul maladiei fiind cu mult mai devreme, până la stabilirea diagnosticului, a constituit 10 luni, perioadă destul de lungă pentru stabilirea diagnosticului de lupus. Totodată, importanța stabilirii precoce a diagnosticului se explică prin necesitatea inițierii tratamentului în timp oportun la pacienți cu lupus pentru ameliorarea pronosticului bolii. În acest caz, debutul cu manifestări hematologice – sindromul Evans, a necesitat tratament adecvat în stadiile precoce, ce a indus o ameliorare a stării generale a pacientei și elementelor figurate a sîngelui. Totodată această terapie a avut impact pozitiv asupra evoluției lupusului eritematos sistemic.

Concluzie

Anemia hemolitică cu trombocitopenie autoimună – sindromul Evans, fiind manifestare inițială a LES, pot conduce la întârzierea diagnosticului, dar inducerea promptă a terapiei cu glucocorticoizi, care sunt de bază și în ambele patologii, permit scăderea oportună a activității maladiei cu îmbunătățirea stării generale a pacientului, și, de asemenea, pronosticul bolii pe termen lung.

Bibliografie

1. Van Vollenhoven R. F., Mosca M., *Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force*. Ann Rheum Dis, 2014; 73(6), p. 958-967.
2. Mazur M., *Lupusul eritematos sistemic*. Chișinău: Prut internațional., 2011, p. 163.
3. Pons-Estel B. A., *The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients with Systemic Lupus Erythematosus Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics"*, Medicine, 2004; 83, p. 1-17.
4. Aleem A., *Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus*, Acta Reumatol Port, 2014; 39(3), p. 236-241.
5. Sebastiani G., *Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset*. Lupus, 2015; 24, p. 1276-1282.
6. Pasangna J., *Significance of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus*, Malays J Pathol, 1994; 16(1), p. 79-82.
7. Chakravarty E., Bush T., *Prevalence of Adult Systemic Lupus Erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: Estimates Using Hospitalization Data*, Arthritis Rheum, 2007; 56(6), p. 2092-2094.
8. Cervera R., Khamashta M., *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients*. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus, Medicine, 2003; 82(5), p. 299-308.
9. Doria A., *Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus*, Am J Med, 2006; 119, p. 700-706.
10. Aamer A. L., Abdurahman S. A., *Haematological abnormalities in Systemic lupus erythematosus*, Acta Reumatol Port, 2014; 39, p. 236-241.
11. Kam Newman., Owlia M., *Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus – Old and new*, Autoimmun Rev, 2013; 12(7), p. 784-791.
12. Font J., Cervera R., *Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center*, Semin Arthritis Rheum, 2004; 33(4), p. 217-230.

GUTA ȘI AFECTAREA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Larisa Rotaru^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
 Liliana Groppa^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
 Svetlana Agachi² – conf. univ., dr. șt. med.,
 Eugeniu Russu² – conf. univ., dr. șt. med.,
 Lia Chișlari² – conf. univ., dr. șt. med.,
 Alina Popescu² – rezidentă

¹Laboratorul de Reumatologie, IMSP Spitalul Clinic Republican,

²Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicina Internă,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: 079193230, loric.ro@gmail.com

Rezumat

Afectarea sistemului cardiovascular în gută este determinat de ateroscleroza vaselor și hipertensiunea arterială, acestea fiind determinate de sindromul metabolic și hiperuricemie. Scopul lucrării a fost studierea factorilor de risc, particularităților clinico-evolutive și de diagnostic la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare în gută. În perioada 2013-2016 au fost analizați 80 de pacienți cu gută, dintre care 10 au fost de sex feminin și 70 de sex masculin. A fost depistat că pe fon de gută: HTA - este stabilită la 73% din pacienți, dislipidemiile la 60% din pacienți. Diagnosticarea afectărilor cardiovasculare precoce permite profilaxia complicațiilor care apar în cadrul gutei.

Cuvinte-cheie: gută, sistemul cardio-vascular, dereglări

Summary. Gout and involvement of the cardio-vascular system

Impairment of the cardio-vascular system in gout is caused by atherosclerosis of the vessels and hypertension, which are determined by metabolic syndrome and hyperuricemia. The purpose of this work was to study the risk factors, features of the clinical picture, evolution, and feasibility of diagnostic tests in patients with cardio-vascular involvement in

gout. In the 2013-2016 period, 80 patients with gout were analyzed, of which 10 were females and 70 were males. It was found that: 73% of the patients had hypertension, 60% of patients had dyslipidemia. Early diagnosis of cardio-vascular involvement allows the prevention of complications that arise in the context of gout.

Key words: gout, cardio-vascular system, disorders

Резюме. Подагра и поражение сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы при подагре определяется атеросклерозом сосудов и артериальной гипертензией, которые обусловлены метаболическим синдромом и гиперурикемией. Целью исследования было изучение факторов риска, особенностей клинического течения, эволюции и диагностики у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при подагре. За период 2013-2016 были проанализированы 80 пациентов с подагрой, из которых 10 женщин и 70 мужчин. Было выявлено, что на фоне подагры: гипертензия у 73% пациентов, дислипидемия у 60% пациентов. Ранняя диагностика поражения сердечно-сосудистой системы позволяет проводить профилактику осложнений, возникающих в ходе подагры.

Ключевые слова: подагра, сердечно-сосудистая система, нарушения

Introducere. Guta este o afecțiune cronică determinată de tulburarea metabolismului acidului uric și care se manifestă clinic în primul rând prin artrită acută recidivantă și formarea nodulilor guțoși subcutanați (tofi) formați din acumulări de microcristale de monourat de sodiu. Disfuncția endotelială este amplificată de condițiile specifice ale gutei, cum sunt stresul oxidativ, generator de compuși care lezează endoteliul (produși finali de glico-oxidare avansată, respectiv oxidare proteică avansată, particule LHL oxidate), unele toxine uremice, de hiperhomocisteinemie, de inflamație și dislipidemie. Niveluri crescute serice de acid uric sunt o constatare frecventă la pacienții cu tensiune arterială crescută, rezistența la insulină, obezitatea și a bolilor cardiovasculare. În plus, acidul uric ca un factor de risc a aterosclerozei și bolilor cardiovasculare a fost abordat în numeroase studii de prospectivă.

Materiale și metode. A fost efectuat un studiu

retrospectiv și prospectiv asupra bolnavilor internați în secția reumatologie și artrologie IMSP SCR în perioada 2013-2016, diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR. Dintr-un număr total de 80 de pacienți 10 au fost de sex feminin și 70 de sex masculin. S-a apreciat prezența factorilor de risc, tipul afectării articulare și s-au evaluat statusul metabolic, cardiac și renal pri investigații clinice și paraclinice. Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri: I grupa – bărbați, II grupa – femei. Pacienți diagnosticați cu gută conform criteriilor ACR (Tabelul 1).

Rezultate. Au fost stabiliți factori de risc cardiovasculari, (Tabelul 2).

O singură pacientă cu gută la vârsta de 48 ani, avea anamneza eredocolaterală agravată, tatăl fiind diagnosticat cu gută și hipertensiune arterială, la această pacientă s-a observat o evoluție mai gravă a bolii (Fig.1).

Cauza esențială în etiologia afecțiunilor cardio-

Tabelul 1

Criteriile de clasificare ale artritei guțoase acute (ACR)

Criteriile	B n=70	P ₁ ±ES ₁ %	F n=10	P ₂ ±ES ₂ %
1. Inflamație articulară care atinge apogeul într-o singură zi	52	74,0±7,15	3	30,0±8,43
2. Mai mult de 1 acces de artrită acută în anamneză	70	100,0±0,0	10	100,0±0,0
3. Monoartrită acută	17	24,0±6,12	1	10,0±9,15
4. Hiperemie deasupra articulației afectate	67	95,0±5,43	7	70,0±4,65
5. Tumefiere și dureri în articulația metatarsofalangiană I	48	68,0±7,67	5	50,0±5,53
6. Afectarea unilaterală a articulației metatarsofalangiene I	41	58,0±4,28	7	70,0±7,25
7. Afectarea unilaterală a tarsului	41	58,0±4,28	7	70,0±7,25
8. Suspecție de tofi guțoși	37	52,0±8,57	4	40,0±8,51
9. Hiperuricemie	70	100,0±0,0	10	100,0±0,0
10. Tumefierea asimetrică a unei articulații	53	75,0±7,14	8	80,0±6,23
11. Imagini chistice subcondrale fără eroziuni la examinarea radiologică	27	38,0±6,58	5	50,0±5,53
12. Culturi negative pentru bacterii în lichidul sinovial	Nu s-au efectuat			

Tabelul 2

Factorii de risc stabiliți la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare în gută

Factorii	Femei, n=10	%	Bărbați, n=70	%	Total N/%
Hipertensiunea arterială	7	8,75	51	63,75	58/72,5
Diabetul zaharat	3	3,75	18	22,5	21/26,3
Obezitatea	3	3,75	48	60	51/63,8
Consumul excesiv de alcool	1	12,5	41	51,25	42/63,8
Fumatul	6	7,5	55	68,75	61/76,3
Dislipidemia:					
LDL -colesterol mărit	5	6,25	38	47,5	43/53,8
HDL -colesterol scăzut	3	3,75	27	33,75	30/37,5
Trigliceride mărite	7	8,75	58	72,5	65/81,0

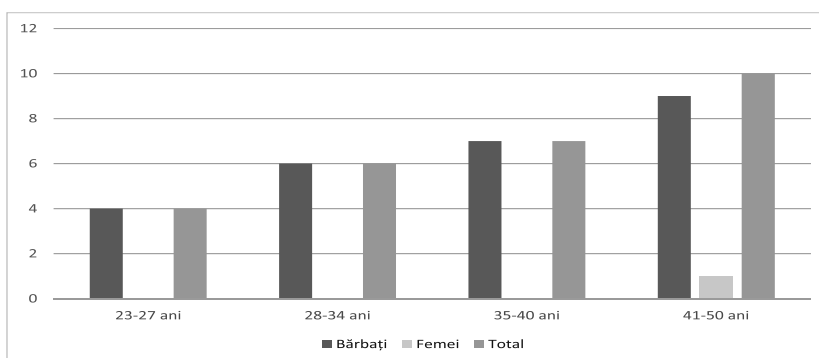


Fig. 1. Repartizarea pacienților cu anamneză eredocolaterală în conformitate cu vârsta

vasculare este determinată de HTA care alcătuiește 58 pacienți (72,5%) iar ateroscleroza cuprinde eșantionul în număr de 22 de pacienți (27,5%), din cei 58 de pacienți, dislipidemiile se încadrează într-un număr de 46 de bolnavi iar la 12 din aceștia predomină factorul etiologic-hiperuricemia (Fig. 2).

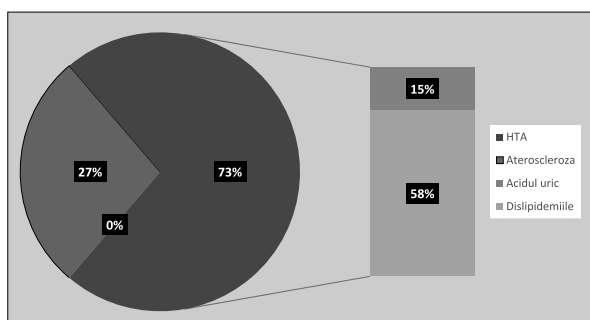


Fig. 2. Repartizarea pacienților în conformitate cu etiologia afecțiunilor cardiovasculare în gută

La examenul obiectiv a fost depistat că numărul medie de articulații afectate la femeii era 6.0±1.2 articulații, dar la bărbați – 5.0±1.4 articulații (p>0.05), durata medie ultimei acutizării la femeii a fost 3.0±0,8 săptămâni, dar la bărbați – 2.0±0,9 (p>0.05). Frecvența medie acutizărilor în an la femeii – 2 ori, la bărbați – 4 ori. Tofi au fost depistat mai des la bărbați – 18 (72.0±9.17%) cazuri, decât la femeii – 5 (20.0±8.16%) persoane (p<0.001) (Tabelul 3).

Tabelul 3

Sindrom articular

Indicii	Femei, n=10	Barbați, n=70	p
Numărul medie de articulații afectate la bolnavi	6.0±1.2	5.0±1.4	>0.05
Durata medie ultimei acutizări (în săptămâni)	3.0±0.8	2.0±0.9	>0.05
Frecvența medie acutizărilor în ultimul an	2.0±0.9	4.0±0.5	>0.05

Tabelul 4

Riscul maladiilor cardiovasculare fatale pe o perioadă de 10 ani

Categorie SCORE	Numărul bolnavilor
<1%	22
1%	4
2%	8
3-4%	10
5-9%	14
10-14%	12
≥15%	10

Hipertensiunea arterială se înregistrează la 58 de bolnavi din numărul total, dintre care, se numără 4 pacienți cu HTA de gradul III, HTA gradul II-26 bol-

navi, HTA gradul I-18 și 10 dintre ei cu HTA normal înaltă. Aceasta fiind asociată cu alți factori de risc, crează un risc sporit a bolilor cardiovasculare. Pentru a putea calcula riscul și a preciza un plan individual de iradicare a triggeri-ilor se folosește indicele SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Pentru estimarea riscului mortalității cardiovasculare trebuie să se cunoască vârsta, sexul, nivelul tensiunii arteriale sistolice, a colesterolului total sanguin și dacă persoana respectivă este sau nu fumătoare. Datorită schemei SCORE se poate determina riscul individual, el fiind divizat în 6 categorii SCORE: <1%, 1%, 2%, 3-4%, 5-9%, 10-14%, ≥15% deces pe parcursul următorilor 10 ani. Astfel datele despre riscul cardiovascular a bolnavilor hipertensivi sunt reprezentate în (Tabelul 4).

La examinarea analizei generale a sângelui – la toți pacienții au fost depistată creșterea nivelurilor de leucocite și VSH cu diferite valori. La examinarea analizei generale a urinei a fost depistat prezența sărurilor de acid uric la 6 femei și la 49 bărbați. Analize-

le biochimice au arătat următoarele schimbări: nivelul mediu de acid uric în sânge la femei - $0,43 \pm 0.04$ mmoli/l, la bărbați - $0,64 \pm 0.07$ mmoli/l ($p < 0.05$), nivelul mediu de acid uric în urină la femei – $2,8$ mmoli/24 ore, la bărbați – $3,5$ mmoli/24 ore. Glucoza în sânge a jeun era mai mare la bărbați - $6,1 \pm 0.52$ mmoli/l, decât la femei - $5,5 \pm 0.86$ mmoli/l ($p > 0.05$). În lipidogramma s-a depistat că trigliceridele în sânge la femei era $2,4$ mmoli/l, dar la bărbați – $3,2$ mmoli/l, în comparație cu colesterolul – la femei invers nivelul era mai mare - $6,7 \pm 0.24$ mmoli/l, decât la bărbați - $5,9 \pm 0.14$ mmoli/l ($p < 0.01$) (Tabelul 5).

Nivelul ureei în sânge a fost mărit la 2 femei și 18 bărbați, la restul era în limitele normei (Tabelul 6).

Rezultatele creatininei serice au arătat că la 8 femei și 31 bărbați au fost în limitele normei și numai la 2 femei și 39 bărbați au fost mărite mai mult de 115 mmoli/l (Tabelul 7).

Radiografia articulațiilor afectate au arătat că la 7 femei au fost depistați chisturi subcondrale și la 39 bărbați (Tabelul 8).

Tabelul 5

Analize biochimice

Indicii	Femei, n=10	Bărbați, n=70
Acid uric în sânge (mmoli/l)	$0,43 \pm 0.04$	$0,64 \pm 0.07^{**}$
Acid uric în urină (mmoli/l/24 ore)	2,8	3,5
Glucoza în sânge (mmoli/l)	$5,5 \pm 0.86$	$6,1 \pm 0.52^*$
Trigliceride în sânge (mmoli/l)	2,4	3,2
Colesterol în sânge (mmoli/l)	$6,7 \pm 0.24$	$5,9 \pm 0.14^{***}$

* $p > 0.05$ ** $p < 0.05$ *** $p < 0.01$

Tabelul 6

Datele ureei în sânge

Ureea în sânge (mmol/l)	Femei, n=10	%	Bărbați, n=70	%
2,5-7,5	2	2.0 ± 10.13	11	$14.0 \pm 7.48^*$
7, 6- 10,0	0	-	7	$8.0 \pm 9.79^*$
10,1-20,0	0	-	0	-
20,1- 40	0	-	0	-

* $p > 0.05$

Tabelul 7

Datele creatininei serice

Creatinina in sânge (mkmol/l)	Femei, n=10	%	Bărbați, n=70	%
57-115	8	10.0 ± 8.16	31	$38.0 \pm 7.48^*$
până la 500	2	2.0 ± 8.16	39	$48.0 \pm 7.48^*$
500-1000	0	-	0	-
pește 1000	0	-	0	-

* $p > 0.05$

Tabelul 8

Schimbări radiologice

Indicii	Femei, n=10	Bărbați, n=70	p	
Chisturi subcondrale	7	8.0 ± 10.19	39 48.0 ± 8.72	<0.05
Scleroza marginală	5	6.0 ± 5.54	51 64.0 ± 7.48	>0.05

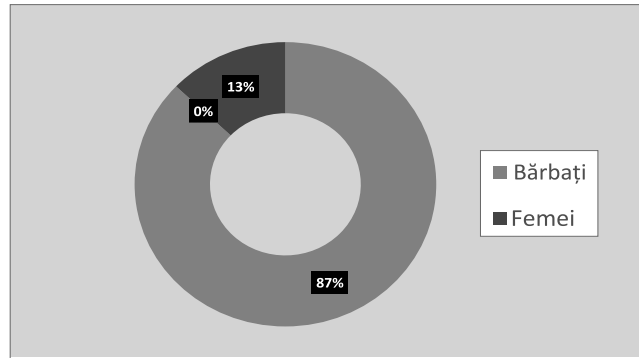


Fig. 3. Repartizarea pacienților conform indicelui Sokolov-Lyon

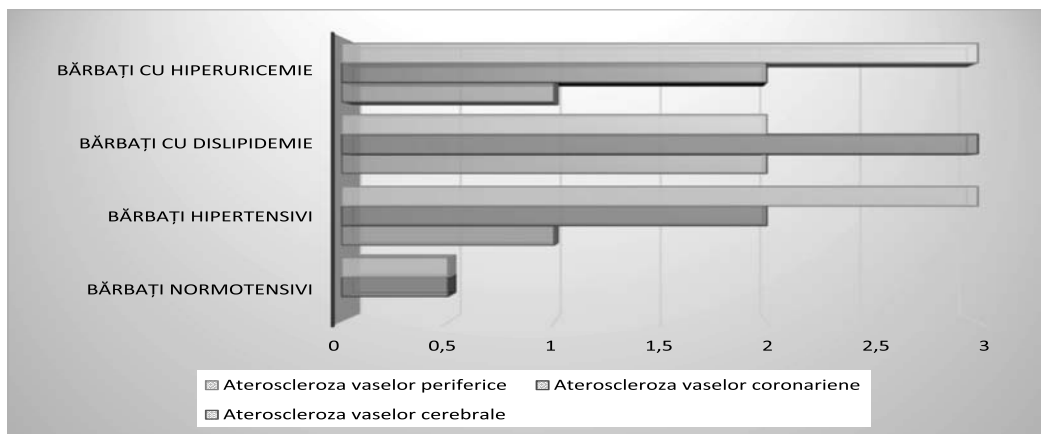


Fig. 4. Repartizarea aterosclerozei la bărbați în conformitate cu vasele alterate

În urma efectuării electrocardiografei și Doplerografie s-a înregistrat (Fig. 3-4).

Concluzii

- 1) A fost depistat că pe fon de gută:
 - HTA - este stabilită la 73% din pacienți
 - dislipidemiile la 60% din pacienți
 - diabetul zaharat la 56% din pacienți.

2) A fost depistat că la pacienții de sex masculin schimbările din partea aparatului cardiovascular în asocierea cu gută se începe încă din vârsta tânără – la 7 bolnavi (8,75%) și cu progresarea gutei este în creștere - la 28 bolnavi (35%).

3) A fost depistat următoarele schimbări morfologice cardiovasculare pe fon de gută:

- hipertrofiie ventriculară stângă - la 43 (54%) bărbați și la 7 (8%) femei
- ateroscleroza vaselor cerebrale la 3 (4%) bolnavi
- ateroscleroza vaselor coronariene la 8 (10%) bolnavi
- ateroscleroza vaselor periferice la 8 (10%) bolnavi.

4) Diagnosticarea afectărilor cardiovasculare precoce permite profilaxia complicațiilor care apar în cadrul gutei.

Bibliografie

1. Nakajima H, Matsuzawa Y. [Introduction of the new guideline for the management of hyperuricemia and gout with special reference to its policy]. [Japanese]. Nippon Rinsho. Japanese J Clin Med 2003;61(Suppl. 1):442-9.
2. Parasca I. *Artropatii microcristaline*. Cluj-Napoca, Casa Cartii de Stiinta, 2004, 248p.
3. Roemjinders AC, Gorter KJ. *Dutch general practitioners gout guidelines*. Ned Tijd Genees 2002;146:309-13.
4. Royal College of Physicians. *Concise guideline to good practice - a new series of evidence-based guidelines for clinical management, notes on rational, methodology and development*. Clinical Effectiveness & Evaluation Unit; 2003. <http://www.rcplondon.ac.uk/college/ceeu/conciseGuidelineDevelopmentNotes.pdf>
5. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Avaltroni D, Blasetti P, Brecciaroli D et al. *Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study*. I. The MAPPING study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005;23:819-28.
6. Zhang W., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Guerne P.-A., Janssen T.L., Leeb B.F., Perez-Ruiz F., Pimentao J., Punzi L., Richette P., Sivera F., Uhlig T., Watt I., Bardin T. *EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition*. Part II. Management. *Ann Rheum Dis* 2011;70:638-41.
7. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne P-A, Jansen T et al. *EULAR evidence based recom-*

mendations for calcium pyrophosphate crystal associated arthritis. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2010.

8. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P et al. *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT)*. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.

9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative up-*

date of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99.

10. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P et al. *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics(ESCSIT)*. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.

11. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual T, Barskova V, Conaghan P et al. *EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis*. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1301-11.

12. <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/>

MANAGEMENTUL ANESTEZIC ÎN CHIRURGIA LAPAROSCOPICĂ

Victoria Rusu – asist. univ., doctorand

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79521374, victoria_rusu@mail.ru

Rezumat

Introducere. În ultimii ani, chirurgia laparoscopică ocupă un loc central în progresul actului chirurgical, oferind posibilități noi în tratamentul minim-invaziv, dezvoltarea chirurgiei de o zi și recuperarea postoperatorie precoce a pacientului. O data cu evoluția chirurgiei laparoscopice apare necesitatea adaptării managementului anestezic al pacientului supus chirurgiei laparoscopice. Studiile recente, confirmă legătura strânsă dintre modificările fiziologice ale organismului în cadrul pneumoperitoneum și ajustarea tehnicii anestezice. **Material și metode.** Au fost evaluate datele literaturii disponibile în baza de date PubMed, cuprinse între anii 2002-2017. Tatonarea a fost efectuată utilizându-se cuvintele cheie “chirurgie laparoscopică”, “management anestezic”, “pneumoperitoneum”. Informația articolului a inclus analiza calitativă și sinteza recomandărilor literaturii de specialitate în vederea managementului anestezic în chirurgia laparoscopică. **Rezultate.** O importanță deosebită în managementul anestezic al pacientului în chirurgia laparoscopică o are stratificarea riscului perioperator de rând cu patologia concomitentă a acestuia. Deasemenea dereglările fiziologice în organe și sisteme cu importanță vitală legate de pneumoperitoneum și poziționarea pacientului, influențează stratificarea riscului și modifica rezultatul scontat. **Concluzii.** Modificările în fiziologia organelor vitale, legate de pneumoperitoneu, necesită un management anestezic subtil, care ar oferi siguranța maximă a pacientului pe durata intervenției, o restabilire postanestezică precoce și minimizarea complicațiilor postanestezice. Odata cu tendințele dezvoltării chirurgiei de o zi, reintegrarea pacientului în postoperator necesită o tactică anestezică optimă.

Cuvinte-cheie: chirurgia laparoscopică, management anestezic, pneumoperitoneum, CO₂

Summary. Anaesthetic management in laparoscopic surgery

Introduction. During the last years, laparoscopic surgery has gained a central place in the development of surgery, giving possibilities of minimally-invasive treatment, one-day surgery, and fast-track recovery of surgical patient. Once laparoscopic surgery has developed, the necessity to adapt anaesthetic management for these patients arises. Recent studies confirm the connection between physiologic changes during pneumoperitoneum and anaesthesia adapting. **Material and methods.** There has been scientifically evaluated data from PubMed, 2002-2017. Key words used in search: “laparoscopic surgery”, “anaesthetic management”, “pneumoperitoneum”. The article contains a qualitative analysis and synthesis of the recommendation, concerning anaesthetic management in laparoscopic surgery. **Results.** Risk stratification in perioperative period in the same time with comorbidities of the patient has a central role in anaesthetic management in laparoscopic surgery. In addition physiologic changes in vital organs and systems, related to pneumoperitoneum and patient’s position can influence risk stratification and change the result. **Conclusions.** Changes in vital organs physiology related to pneumoperitoneum require a delicate anaesthetic management that ensures intraoperative patient safety, a fast-track recovery and minimize postanesthetic complications. Developing of one – day laparoscopic surgery, requires an optimal anaesthesia tactics.

Key words: laparoscopic surgery, anaesthetic management, pneumoperitoneum, CO₂

Резюме. Анестезиологический менеджмент в лапароскопической хирургии

Введение. В последние годы лапароскопическая хирургия занимает центральное место в общей хирургии, которая, в свою очередь, преподносит новые возможности в мини-инвазивном лечении, развитии хирургии одного дня и раннее послеоперационное восстановление больного. Актуальные исследования подтверждают тесную связь между физиологическими изменениями в организме в условиях пневмоперитонеума и подбором анестезиологической техники. Материалы и методы. Были обработаны данные литературы, представленные базой данных PubMed за период 2002-2017 гг. Ключевые слова, использованные в поиске: «лапароскопическая хирургия», «анестезиологический менеджмент», «пневмоперитонеум», «CO₂». Составляющими статьи являются качественный анализ и синтез литературных рекомендаций по специальности, относительно анестезиологического менеджмента в лапароскопической хирургии. Результаты. Особое место в анестезиологическом менеджменте больного в хирургической лапароскопии отводится стратификации, наряду с хирургическим риском и сопутствующей патологии. В то же время, изменения в физиологии жизненно важных органах и системах, связанные с пневмоперитонеумом и положением больного, несомненно могут влиять на стратификации риска и модификацию ожидаемого результата. Заключение. Изменения в физиологии жизненно важных органах связанные с пневмоперитонеумом, требуют сбалансированного анестезиологического менеджмента, который обеспечит максимальную защиту больного на протяжении всей операции, быстром послеоперационном восстановлении и минимализации осложнений. Одновременно с развитием хирургии одного дня, реинтеграция пациента требует оптимальной анестезиологической тактики.

Ключевые слова: лапароскопическая хирургия, анестезиологический менеджмент, пневмоперитонеум, CO₂

Introducere. În ultimii ani ca urmare a avantajelor aduse prin reducerea traumei chirurgicale, obținerea unor rezultate terapeutice bune și reintegrarea în societate rapidă este asumată chirurgiei laparoscopice.

Utilizarea laparoscopiei s-a extins foarte rapid pornind de la procedee în bazinul mic, a continuat cu cele pe abdomen superior. Actualmente, această metodă și tehnică chirurgicală se aplică într-o varietate de proceduri abdominale cum sunt: chirurgia hepato-biliară, gastroesofagiană, genitourinară, cât și în intervenții care implică organe: splină, rinichi, glande suprarenale. Cu succese este aplicată în chirurgia toracică, și nu în ultimul rând în chirurgia estetică. Reducerea dimensiunilor instrumentarului a dus la obținerea unor rezultate cosmetice bune, cât și a minimizării traumatismului operator.

Micșorarea duratei de spitalizare a făcut ca chirurgia minim-invazivă să fie atractivă și pentru chirurgia de o zi, unde este utilizată într-o varietate de intervenții. Actualmente indicațiile către chirurgia endoscopică nu se limitează doar la bolnavii tineri și sănătoși cu riscul anestezic ASA I și II, dar se extinde și la pacienții vârstnici cu riscul ASA III și IV.

Material și metode. În cadrul cercetării, au fost evaluate detele literaturii disponibile în baza de date PubMed, cuprinse între anii 2002 – 2017, cu privire la dezvoltarea chirurgiei laparoscopice, în lume și în Republica Moldova. Criterii de includere în căutarea materialului primar au constituit studiile clinice prospective randomizate, ghidurile practice în managementul anestezic din chirurgia laparoscopică. Drept criterii de excludere au constituit prezentările de caz clinic și datele retrospective. În baza cuvintelor cheie a fost realizată căutarea materialului primar, fiind

utilizate următoarele cuvinte-cheie: Chirurgia laparoscopică, Management anestezic, Pneumoperitoneum, CO₂. La necesitate pentru precizarea unor tehnici utilizate în cadrul intervențiilor a fost consultată literatură de specialitate din chirurgia minim – invazivă. Textul final a inclus analiza calitativă și sinteza recomandărilor literaturii de specialitate în vederea managementului anestezic în chirurgia laparoscopică.

Rezultate

Modificările legate de pneumoperitoneum. Primul pas în chirurgia laparoscopică îl constituie instalarea PP, care crează „camera de lucru”. În acest scop se utilizează CO₂, gaz preferat oxigenului, azotului sau aerului, deoarece exclude riscul exploziilor pe timpul cauterizării. Pe de altă parte, prin solubilitatea sa rapidă în sânge, probabilitatea și gravitatea emboliei gazoase este mult mai mică, comparativ cu heliu și azotul care nu modifică pH-ul sanguin și nici nivelul de CO₂, însă au potențial emboligen mai mare decât CO₂ [5].

Nivelul maxim de insuflare a CO₂ în cavitatea peritoneală nu trebuie să depășească 14-15 mmHg. Presiunea mai înaltă poate fi rezultatul emboliei gazoase cu CO₂, prin vasele de sânge în timpul disecției tisulare intraoperatorii. O dată cu insuflarea de CO₂ în cavitatea peritoneală apar modificări homeostatice neînsemnate cum ar fi: echilibrul acido-bazic, echilibrul gazos, fiziologia sistemului cardio-vascular cât și pulmonar [3].

Creșterea presiunii intraabdominale prin insuflarea de gaz în vederea realizării pneumoperitoneum, are, paradoxal două efecte: un prim efect de evacuare a sângelui din țesuturile splanhnice cu o creștere consecutivă a întoarcerii venoase prin vena cavă inferioară, efect ce determină în același timp creșterea

debitului cardiac [5]. Această primă influență asupra hemodinamicii se produce la presiuni intraperitoneale mici de 5 mm Hg.

Avantajele chirurgiei laparoscopice. Trauma chirurgicală și incizia redusă, prezervarea funcției diafragmatice, funcției gastrointestinale cu scăderea ileusului postoperator, mobilizarea precoce și reintegrarea socială rapidă, justifică avantajele chirurgiei laparoscopice, și răspândirea pe larg în chirurgia de azi [5].

Durerea și discomfortul determinat de întinderea peritoneului și dereglările hemodinamice și respiratorii cauzate de pneumoperitoneum sunt factorii ce explică răspunsul metabolic la stresul chirurgical, fiind similar cu cel din infecțiile chirurgicale clasice [11].

Trauma chirurgicală redusă determină o durere postoperatorie și disfuncție pulmonară redusă. Durerea nu este atât de intensă, ca în cazul intervențiilor clasice, este mai mult de tip visceral. O problemă majoră o prezintă neuropraxia consecință a compresiei și ischemiei la nivelul nervului Frenic cauzată de distensia abdominală și influențată acidoza peritoneală, volumul de gaz insuflat, de umeditatea gazului, prezența drenajelor. Dereglările pulmonare sunt întâlnite foarte rar, excepție sunt intervențiile chirurgicale laparoscopice pe abdomen superior. Scăderea CFR, FEV, a capacității pulmonare totale sunt mai mici în chirurgia laparoscopică, ca urmare a inciziei mici se evită disfuncția de tip restrictiv, însă funcția diafragmului este alterată semnificativ [11].

Staza venoasă este consecință a creșterii presiunii intraabdominale care este accentuată în poziția anti-Trendelenburg și astfel sporește riscul de tromboză venoasă sau chiar a emboliei pulmonare. Aceste considerente necesită utilizarea tehnicilor de reducere a stazei venoase la nivelul membrilor inferioare, prin instalarea dispozitivelor pneumatice antistază. Studiile din ultimii ani în ceea ce privește utilizarea gazului de Helium, Xenon, aer atmosferic și chiar a protoxidului de azot în chirurgia laparoscopică oncologică, presupun că aceste gaze suprimă creșterea tumorală [17-19].

Utilizarea tehnicii „GASLESS” a minimalizat modificările cardiovasculare și respiratorii produse de pneumoperitoneu, datorită utilizării dispozitivelor de ridicare a peretelui abdominal, care permit presiuni intraabdominale de 1-4 mm Hg și insuflarea de volume reduse de gaz (2-6 L) sau chiar fără insuflarea gazului.

Cu regret obezitatea și distensia colonului limitează accesul chirurgical și cresc durata intervenției chirurgicale, pe de altă parte această tehnică necesită și o experiență chirurgicală bogată [18].

La pacienții cu șunt ventriculo-peritoneal, perito-

neo-jugular, sechele ale traumatismului cranio-cerebral sau de accident vascular intracranian complicat cu hipertensiune intracraniană, chirurgia laparoscopică este limitată.

Dezavantajele chirurgiei laparoscopice. În timpul inserției acului Veress sau a trocarelor (tehnică oarbă) pot fi provocate leziuni vasculare majore, complicate cu hemoragie masivă acută. Ca cauză de sîngerare masivă în colecistectomia celioscopică poate fi avulsia sau descoperirea arterei hepatice sau cistice. Un mare pericol prezintă sîngerarea ascunsă în spațiul retroperitoneal care întârzie diagnosticul lezării vasculare și/sau viscerale, mai ales în cazul unei hipotensiuni neexplicabile. Sîngerarea necontrolată necesită imediat convertirea la laparotomie [19].

Lezările gastrointestinale se asociază cu un procent înalt de morbiditate și letalitate. Una din complicațiile specifice a colecistectomiei laparoscopice poate fi lezarea căilor biliare, datorată identificării greșite, rezectării sau clipării. Trecerea CO₂ insuflat abdominal la nivelul hiatusurilor esofagian și aortic, în mediastin și ulterior în pleură, pasajul gazului la nivelul unor defecte anatomice de la nivelul diafragmului sau defecte congenitale sunt cele două mecanisme determinante a pneumotoracelui. Ruptura unei bule de emfizem datorată problemelor ventilatorii poate cauza pneumotorace sub tensiune, independent de pneumoperitoneu [20].

Pneumotoracele detectat intraoperator se manifestă prin: creșterea presiunilor în căile aeriene, scăderea complianței pulmonare, hipoxemie cu scăderea sat O₂, hipercapnie, emfizem chirurgical, chiar colaps cardiovascular, în derivațiile precordiale a ECG scade amplituda complexelor QRS. La suspiciunea de pneumotorace pe diagnosticare este obligatorie radiografia toracică pentru confirmare [21].

Pneumomediastinul este cauzat de gazul difuzat cefalad care determină emfizemul subcutanat la nivelul gîtului și feței în cazul manevrelor îndelungate și cu poziție anti-Tredelenburg.

Una din cele mai severe dar mai rar întâlnite complicații este embolia gazoasă, care este consecință a plasării inadecvate a acului Veress într-un vas, pasajul CO₂ în peretele abdominal și în vasele peritoneale în timpul insuflației. Embolia cu bioxid de carbon determină scăderea RVP și hipotensiunea (mai rapid ca embolia cu aer sau O₂), nu determină bronhoconstricție sau complianță pulmonară, se modifică raportul V/Q, crește ventilația spațiului mort și se instalează hipoxemia. Semnele și severitatea sunt variate. Primele modificări apar la 0,5 ml/kg gaz, sunt detectate prin ecodopler transesofagian sau precordial și constau în creșterea presiunii intratoracice. La 2 ml/kg apar dereglări de ritm cardiac, tahicardii,

hipotensiune, cianoză, modificări la ECG, scăderea end-tidal CO₂ (la capnografie). Managementul emboliei gazoase presupune stoparea imediată a insuflării gazului și exuflarea abdomenului, pacientul se plasează în Trendelenburg înclinat spre stânga, se oxigenează (O₂ 100%) pentru contracararea hipoxemiei și se hiperventilează pentru excreția CO₂. Dacă efectul scontat nu este obținut, este necesară aspirația gazului pe cateter venos central, în caz de necesitate aplicarea tehnicilor de resuscitare [21].

Emfizemul subcutanat extins la nivel abdominal, torace, gât și regiunea inghinală este consecință a insuflării inadecvate extraperitoneale a CO₂. Creșterea absorbției de CO₂ cauzează o creștere bruscă a end-tidal CO₂ cu acidoză și hipercapnie semnificativă, care nu necesită contracarare avansată terapeutică, emfizemul se resoarbe odată exuflat abdominal [21].

Evaluarea preoperatorie. Toți pacienții cu teren somatic cardiac compromis sever necesită o evoluare clinico-paraclinică cardiologică atentă (ECG, ecografia cordului etc.), deoarece insuflarea de gaz și poziția pe masa de intervenție obligatoriu va influența funcția cardiacă. Sa constată că pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai predispuși complicațiilor decât cei cu ischemie, ca urmare a prăbușirii DC [21,22].

La pacienții cu afecțiuni pulmonare evoluarea funcțională preoperatorie este obligatorie, considerentele fiind, acești bolnavi cu volum pulmonar și FEV scăzut sunt foarte receptivi la hipercapnie și acidoză intraoperatorie.

Pacienților cu risc crescut de regurgitare preoperator se utilizează antacide și antisecretoarii.

La pacienții cu potențial crescut de tromboză venoasă se aplică dispozitive pneumatice antistatice.

Pacienților cu traumatism craniocerebral complicat cu hipertensiune intracraniană, sunt peritoneo-jugular, sunt ventriculoperitoneal, laparoscopia „gasless” este contraindicată.

Principii de monitorizare. Monitorizarea intraoperatorie este standart și include: TA, ECG, pulsoxi-metria, capnografia. În intervențiile de lungă durată, monitorizarea relaxării musculare și temperaturii corporale.

Prioritate monitorizării invazive se oferă pacienților cu teren somatic, cardiovascular și pulmonar compromis sever. Acestei categorii de pacienți se instalează cateter arterial, venos central, cateter în artera pulmonară sau chiar ecocord transesofagian.

În cursul insuflării de gaz la pacienții cu disfuncții respiratorii se produce o creștere a PaCO₂ reflectată de creșterea end Tidal CO₂, sau modificări în traseul grafic al undei CO₂ fapt care justifică monitorizarea atentă a acestuia, pentru a evita hipercapnia și/sau acidoza. Hipercapnia persistentă, refractară servește

ca criteriu de reducere a presiunii de insuflare, exuflare abdominală sau chiar convertirea în laparatomie [22].

Particularitățile poziționării. Pentru evitare dereglărilor respiratorii și pulmonare, modificările de poziție trebuie să fie cât mai limitate (să nu depășească 15° înclinare), lente și progresive. Presiunea de insuflare să fie ≤ 12 mm Hg. Instalarea pneumoperitoneului și exuflarea abdomenului să se efectueze progresiv. Modificările de poziție justifică verificarea amplasării tubului endotraheal. Cu scop de a evita leziunile accidentale la inserția instrumentariului și pentru golirea conținutului gastric se plasează sonda nazogastrică. În chirurgia laparoscopică urologică și ginecologică și în intervențiile chirurgicale de durată (cura herniei hiatale) este necesară plasarea cateterului urinar.

Metode și tehnici de anestezie. În cadrul dezvoltării chirurgiei laparoscopice, care este adeseori asociată cu chirurgia de o zi, au fost selectate tehnici de anestezie care oferă siguranța maximă a pacientului intraoperator și recuperare postoperatorie cât mai precoce cu minimizarea complicațiilor postanestezice. Cercetările în domeniu denotă faptul că au existat tentative de utilizare atât a tehnicilor de anestezie generală cât și utilizarea metodelor de anestezie loco-regională. Ambele metode au avut avantaje și dezavantaje. Dacă tehnicile de anestezie loco-regională au oferit posibilități de rulare precoce a pacienților în sala de operație, de rând cu risc scăzut de greață și vomă în postoperator, tehnica anesteziei generale a oferit siguranța căilor respiratorii în cadrul intervenției laparoscopice asociată cu diferite poziții a pacientului: Trendelenburg, Anti-Trendelenburg etc. Un alt avantaj al anesteziei generale în cadrul intervențiilor laparoscopice este posibilitatea dirijării situațiilor de fluctuații a hemodinamicii, un alt factor important este disconfortul resimțit de pacient în cadrul intervențiilor laparoscopice, ceea ce adeseori induce necesitatea de a aboli conștiința acestuia.

Actualmente standardul de bază de anestezie în chirurgia laparoscopică revine anesteziei generale cu intubație traheală și protezare pulmonară. Această metodă și tehnică de anestezie asigură o ventilație controlată pentru menținerea normocapniei, o relaxare musculară adecvată, analgezie bună și reduce riscul de aspirație în căile aeriene.

Anestezia generală cu mioplegie și ventilație controlată este recomandată în intervențiile de durată lungă, chirurgia laparoscopică pe etaj superior abdominal (cura herniei ventrale).

La pacienții cu teren pulmonar compromis sever (procese pulmonare obstructive, emfizem, pneumotorace spontan etc.), menținerea adecvată a ventilației

se realizează prin creșterea frecvenței respiratorii și mai puțin prin creșterea volumului curent.

Cele două tipuri de mască laringiană sunt la fel de eficiente pentru ventilația controlată ca și tubul traheal, reeșind ca o alternativă a intubației traheale, cu condiția că sunt plasate corect. Nu determină o distensie gastrică importantă iar riscul de aspirație gastrică este minim. Foarte important este selectarea pacienților, risul mai mare se atribuie obezilor și pacienților cu reflux gastroesofagian. Regurgitarea pasivă apare la o presiune intragastrică de 9-15 mm Hg, fiind mai mică decât presiunea la nivelul măștii laringiene (20 mm Hg).

Masca laringiană nu se recomandă în chirurgia laparoscopică a abdomenului superior, dar este populară în chirurgia ginecologică.

Utilizarea măștii Pro-Seal permite un ermetism bun a căii aeriene, iar prezența a celui de a 2-lea tub, în afara tubului pentru protezare pulmonară care se deschide la nivelul esofagului, permite drenarea conținutului gastric și mai ales aplicarea sondei gastrice. Masca Pro Seal plasată corect separă căile aeriene de esofag și asigură realizarea unei presiuni mult mai mari în calea aeriană (60 cm H₂O), fără pierderi de gaze anestezice. La pacienții cu patologii respiratorii, obezi și chiar la pacienții cu reflux gastroesofagian utilizarea măștii Pro Seal acoperă necesitatea de presiuni crescute în căile aeriene pentru o ventilație adecvată.

Pneumoperitoneul nu crește riscul de regurgitație, doar dacă pacientul are sfincter gastroesofagian incomplet, cu atât mai mult că insuflarea intraabdominală declanșează reflex o creștere a presiunii sfincterului esofagian inferior la valorile peste 30 cm H₂O, fapt care recomandă presiunii de insuflare < 12 mm Hg. Distensia gastrică în timpul ventilației pulmonare poate crește riscul regurgitării dacă nu este selectată o mască laringiană potrivită ca dimensiune sau dacă e plasată incorect, cauzând în final obstrucția căilor aeriene.

În chirurgia laparoscopică ambulatorie o largă utilizare o are anestezie de tip balansat și TIVA.

Substanțele populare pentru inducție sunt: propofolul, midazolamul, etomidatul, mai rar tiopentalul. Ca substanțe volatile se utilizează: izofluranul, sevofluranul, disfluranul, protoxidul de azot rămâne subiect de controverse. Protoxidul de azot crește distensia intestinală și influențează incidența grețurilor și vărsăturilor postoperatorii. Incidența grețurilor și vărsăturilor în chirurgia laparoscopică este mai mare comparativ cu cea clasică, însă dovezi clare, că responsabil este protoxidul de azot nu sunt.

Relaxantele musculare atracurium, mivacurium sau rocuronium utilizate, asigură o stabilitate car-

diovasculară bună și sunt admise în chirurgia de o zi. În caz când este exclus miorelaxantul se utilizează o asociere de volatil (sevofluran) cu analgeticul (fentanil, remifentanil), asociere ce asigură condiții bune pentru intubare. Izofluranul va fi evitat la pacienții cu funcție cardiovasculară compromisă. Influența redusă asupra disfuncțiilor mentale postoperatorii la vârstnici, mai ales în cazul când intervenția laparoscopică este de durată lungă justifică utilizarea sevofluranului.

În anestezia de tip TIVA se pot utiliza propofolul, midazolamul, ketamina iar fentanilul, alfentanilul, remifentanilul, ca analgetic opioid, care continuă să rămână componența importantă a anesteziei. Pentru a reduce necesitățile perioperatorii sau chiar a înlocui opioidele se utilizează ketorolac sau parecoxib (AINS).

Anestezia loco-regională și locală. Anestezia loco-regională și locală cu avantajele lor, constituie o alternativă a anesteziei generale, însă aplicarea este mai redusă, utilizându-se doar în cadrul chirurgiei de o zi. Probabilitatea de aplicare doar în proceduri scurte, presiuni de insuflare reduse, modificări de poziție limitate, necesitatea unei bune colaborări cu bolnavul, durerea în umăr, ca rezultat a iritației diafragmului constituie limitele utilizării acestor tehnici. Aceste considerente justifică instalarea unui bloc anestezic înalt (Th4-Th5), însă acesta determină discomfortul pacientului [24].

La pacienții cu afecțiuni pulmonare severe (BPOC sever), în chirurgia ginecologică (tratamentul infertilității), în chirurgia laparoscopică urologică s-a dovedit a fi eficientă aplicarea anesteziei epidurale.

Un rol important revine anesteziei spinale selective hipobare, care este utilizată actualmente mai frecvent în chirurgia pelviană. Această tehnică determină bloc senzitiv de bună calitate, instalat rapid, iar blocul motor și simpatic este minim. Totodată asigură anelgezie adecvată și diminuează incidența durerii în umăr [24].

Anestezia locală în varianta clasică nu asigură necesitățile chirurgiei laparoscopice, de aceea este nevoie de sedare intravenoasă, care poate determina depresia respiratorie asociată cu pneumoperitoneul.

Etapa postoperatorie. În chirurgia laparoscopică sindromul algic postoperator este mai redus comparativ cu laparatomia, însă poate necesita utilizare de opioid. Multitudinea de factori ce determină durerea postoperatorie necesită aplicarea metodelor și tehnicilor de contracarare: injectarea anestezicului local în locul inserției troacarelor, utilizarea intraperitoneală de anestezic local la finele intervenției, menținerea presiunilor de insuflare mici, evitarea vârfurilor de presiune, insuflații prelungite, evacuarea completă a gazului la sfârșit de intervenție.

Abordarea cea mai frecventă este multivectorială, asocierea anestezicului local cu opioid și AINS. Cele mai comune și supărătoare simptome în postoperator și chiar servesc drept motiv întârziere a externării sunt grețurile și vomelile, contracararea cărora se realizează, utilizând antiemeticele.

Discuții. Chirurgia laparoscopică câștigă teren datorită faptului că este o chirurgie miniinvazivă cu beneficii incontestabile pentru pacient și evoluție postoperatorie facilă. Însă și ea fiind grevată de alterări considerabile ale fiziologiei cardiopulmonare, neuroendocrine, imunologice, poate expune bolnavul la complicații severe. Această motivație este deosebit de pregnantă în selectarea unei tehnici anestezice adecvate, care minimizează efectele negative ale pneumoperitoneului cu CO₂.

Cu toate avantajele sale, chirurgia endoscopică nu este lipsită de riscuri. Acestea sunt: comprimarea pulmonară, scăderea capacității reziduale pulmonare, mărirea spațiului mort și hipercapnia; compresia venei cave inferioare cu repercusiuni în bazinul venos; dereglări circulatorii în arterele organelor cavității abdominale; perturbări ale funcției cardiace prin scăderea debitului și al indexului cardiac, creșterea rezistenței periferice sistemice. Cercetările noi efectuate duc la cunoașterea și înțelegerea mai profundă a modificărilor fiziologice pe parcursul aplicării pneumoperitoneului și utilizării anesteziei.

Concluzii

Studiile recente au demonstrat că o anestezie balansată, selectată în canformitate cu necesitățile fiecărui pacient poate ameliora pronosticul restabilirii în postoperator. Aceasta soldându-se cu accelerarea recuperării postoperatorii, minimizarea complicațiilor în postoperator, stabilitatea hemodinamică intraoperator și siguranța pacientului în actul chirurgical.

Utilizarea unui algoritm optim de asigurare anestezicologică, în cadrul chirurgiei laparoscopice oferă o reintegrare precoce a pacientului în viață socio-profesională, cât și micșorarea cheltuielilor în cadrul instituției medicale.

Bibliografie

1. Buunen M., Cholghesaci M. Et al. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg. Endosc.* 2004; 18: 1022-1028.
2. Conache Z.D., Soomko N.A., Kix D. Anaesthesia for laparoscopic urological surgery. *Bk. J. Anaesth.* 2004; 93: 859-864
3. Fuchs K.H. Minimally invasive surgery. *Endoscopy* 2002; 34: 154-159.
4. Ivan A. Sen M., Demer C. Local anesthesia use for laparoscopic cholecystectomy. *World J. Surg.* 2004; 28: 747-744.

5. Andrei Leșco, Litiția biliară și colecistectomia laparoscopică. *Standardul de Aur*, 2002; 55 – 61.
6. Joris A.L. anesthetic management of laparoscopy. In: *Anesthesia*. Miller R.D (red) Churchill Livingstone, New York, 1994; 2011-2031.
7. Barash P.G., Guller B.f., Stoelting R.K *Clinical anesthesia*. Ed. 4-a. Lippincott Williams S Wilkins, Philadelphia, 2001: 1005-1033.
8. O'Malley C., Gunningham A.J. Physiologic changes during laparoscopy. *Anesthesiol. Clin North America* 2001; 19: 1-19.
9. Rognas L.K., Elrjaer P. Anesthesia in day case laparoscopic female sterilization, a comparison of two anaesthetic methods. *Acta Anesthesiol Scan* 2004; 48: 899-902.
10. Biancofiore G. Amorose G. Iugli D. Et al. Perioperative anesthetic management for laparoscopic kidney donation *Transplant Proc* 2004; 36: 464-466.
11. Intraoperative carbon dioxide management and outcomes Wax, David B; Lin, Hung-Mo; Hossain, Sabera; Porter, Steven B, *European Journal of Anaesthesiology*: September 2010 - Volume 27 - Issue 9 - p 819–823.
12. Effect of intra-operative end-tidal carbon dioxide partial pressure on tissue oxygenation O. Akça¹, E. Liem², M.–I. Suleman³, A. G. Doufas⁴, S. Galandiuk⁵ and D. I. Sessler.
13. Hypercapnia attenuates ventilator-induced lung injury via a disintegrin and metalloprotease-17.
14. Effect of hypercapnia on pleth variability index during stable propofol: Remifentanil anesthesia. Department of Anesthesia and Surgical ICU, College of Medicine, University of Dammam, Al-Khobar, Saudi Arabia.
15. Post-operative hypercapnia-induced hyperpnoea accelerates recovery from sevoflurane anaesthesia: a prospective randomised controlled trial.
16. Casillas RA, Yegiyants S, Collins JC. Early laparoscopic cholecystectomy is the preferred management of acute cholecystitis. *Arch Surg.* 2008; 143(6): 533-537.
17. Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia: a study of 3492 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009; 19(3): 323-327.
18. Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B. Cost analysis of target-controlled infusionbased anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg.* 1999; 88(1): 77- 82.
19. Khalid A, Siddiqui SZ, Aftab S, Sabbar S, Haider S. Recovery profile - a comparison of isoflurane and propofol anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18(6): 329-333.
20. Gebhardt H, Bautz A, Ross M, Loose D, Wulf H, Schaube H. Pathophysiological and clinical aspects of the CO₂ pneumoperitoneum (CO₂-PP). *Surg Endosc.* 1997; 11(8): 864-867.
21. Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Ferrara A, Pignatelli C. Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. *Surg Endosc.* 2001; 15(5): 477-483.

22. Babik B, Vereczkey Z, Fogas J, Vattay P, Baltás B. The importance of capnometry and pulse oximetry in laparoscopic cholecystectomy. *Orv Hetil.* 1993; 134(32): 1749-1752.

23. Waldvogel HH, Schneck HJ, Felber A, von Hundelshausen B. Anesthesia relevant features of laparoscopy-the value of capnometry. *Anaesthesiol Reanim.* 1994; 19(1): 4-10.

24. Mark D. Neuman, M.D., M.Sc.; Jeffrey H. Silber, M.D., Ph.D.; Nabil M. Elkassabany, M.D.; Justin M. Ludwig, M.A.; Lee A. Fleisher, M.D., Comparative Effectiveness of Regional *versus* General Anesthesia for Hip Fracture Surgery in Adults, *Anesthesiology* 7 2012, Vol.117, 72-92. doi:10.1097/ALN.0b013e3182545e7c

TRATAMENTUL ETAPIZAT AL BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ASOCIAT CU ESOFAG COLUMNAR METAPLAZIAT

Sergiu Ungureanu¹ – conf. univ., dr. şt. med.,

Viorel Istrate^{1,2} – asist. univ., dr. şt. med.,

Doina Fosa¹ – doctorand,

Natalia Şipitco¹ – conf. univ., dr. şt. med.

¹Catedra de chirurgie nr. 4,

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,

²Centrul Medical „Excellence”

tel.: +373 68023509, doina_liulica_a@mail.ru

Rezumat

Metaplazia columnară, inclusiv esofagul Barrett, în porţiunea distală a esofagului reprezintă risc oncologic avansat și predispoziție pentru dezvoltarea adenocarcinomului esofagian. Tactica de tratament și conduita medicală a bolnavilor cu esofag columnar metaplaziat (ECM) continuă să fie obiectul discuțiilor specialiștilor în domeniu. Progresul tehnic oferă tehnologii perfecționate și metode sigure de eradicare endolumenală miniminvasivă a metaplaziei mucoasei esofagului. Articolul dat reprezintă o evaluare a tratamentului a trei bolnavi cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) asociată cu ECM. În prima etapă a fost aplicată eradicarea endoscopică (ablația cu argon-plazmă) a ariilor de metaplazie columnară din porţiunea distală a esofagului, urmată în etapa a doua de tratamentul BRGE (fundoplicație laparoscopică). Avantajul eradicării primare (în prima etapă) a ariilor de metaplazie sunt condițiile optime de manipulare endoscopică în lumenul larg al esofagului distal până la fundoplicație, manevra chirurgicală, care restrânge posibilitatea extinderii depline a esofagului prin insuflare și accesul liber către mucoasa patologic schimbată.

Cuvinte-cheie: esofag columnar metaplaziat, esofag Barret, BRGE, tratament endoscopic

Summary. Staged treatment of gastroesophageal reflux disease associated with columnar metaplasia of the esophagus

Columnar epithelial metaplasia is one of the histopathological varieties of Barrett metaplasia, that has a significant risk to develop into esophageal adenocarcinoma. The interest towards this pathology caused a reason for endless discussions amongst clinical professionals, considering the lack of a precise diagnostics and treatment management for the complete eradication of the disease and for the reduction of the risk of esophageal cancer. It is a pathology that lowers the quality of life of patients, even in case of completely resectable tumors and has a devastating economic impact following the alarming increase of its incidence around the world. This article is a review of the stage - by- stage surgical treatment (endoluminal with Argon Plasma Coagulation during the first stage and the anti-reflux laparoscopic surgical treatment during the second) in 3 patients diagnosed and treated at the PMSI Republican Clinical Hospital, in the Department of General Surgery, as a type of suitable, multimodal, etiopathogenetic approach of the columnar epithelial metaplasia of the oesophageal lining. The use of new, advanced and targeted techniques of upper digestive endoscopy and the implementation of endoluminal surgical treatment as a stage of surgical treatment in the columnar epithelial metaplasia of the oesophageal mucosa is an absolutely irreplaceable strategy for diagnostics and treatment, that is also safe, has the advantage of minimal invasion, and reduces the risk of the development and progression of Barrett metaplasia into a cancer. All of these aspects together have an obvious economic impact and significantly raise the hope and quality of life of our patients.

Key words: columnar lined esophagus (CLE), Barrett esophagus, GERD, endoscopic treatment

Резюме. Этапизированное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциированной с колунарной метаплазией пищевода

Цилиндрическая эпителиальная метаплазия является одной из гистопатологических форм метаплазии Бар-

retta, care reprezintă un risc real de dezvoltare a adenocarcinomului esofagului. Interesul pentru această patologie a servit drept motiv pentru discuțiile nelimitate între specialiștii din domeniu, datorită faptului că nu există un management terapeutic și diagnostic precis în vederea eradicării bolii și, în consecință, pentru reducerea riscului de cancer esofagian. Patologia, care afectează calitatea vieții pacienților, este în prezent o problemă de sănătate publică din cauza creșterii alarmante a prevalenței pe plan mondial. Acest articol prezintă o analiză a abordării chirurgicale (endoluminală prin Argon-Plazma Coagulare pe primul stadiu și antireflux laparoscopic chirurgical pe al doilea stadiu) la trei pacienți diagnosticați în cadrul Spitalului Clinic Republican, Departamentul de Chirurgie Generală, ca o abordare corectă, etiopatogenetică și multimodală față de displazia cilindrică a mucoasei esofagului. Aplicarea noilor tehnici de abordare, sfocusează endoscopia superioară și realizarea endoluminală a tratamentului chirurgical, ca o etapă a tratamentului chirurgical la displazia cilindrică a mucoasei esofagului reprezintă o abordare absolut necesară, sigură și eficientă, care are avantajul miniminvasivității, reduce riscul de progresie și dezvoltare a displaziei Barrett în cancer. Toate componentele au caracteristici economice pozitive și în mare măsură cresc speranța și calitatea vieții pacienților.

Cuvinte cheie: displazia cilindrică a mucoasei esofagului, displazia Barrett, GĂRB, endoluminală tratament

Introducere. Sindromul ECM constă în substituția patologică a epitelului pluristratificat scuamos din porțiunea inferioară a esofagului în epiteliu de tip columnar ca rezultat al refluxului gastroesofagian cronic cauzat de diverse patologii organice sau funcționale la nivelul joncțiunii esofagogastrice (hernia hiatală, funcționalitatea deficitară a complexului antireflux gastro-esofagian) [1,3,7]. Prezența celulelor caliciforme în mucoasa columnară survine ca o reacție de protecție a organismului împotriva agresivității peptice a sucului gastric și a acizilor biliari pe esofag. Însă, la o anumită etapă extinderea epitelului columnar devine necontrolată și patologică, exprimând displazie și prin succesivitate ireversibilă displazie și adenocarcinom [6]. Tehnica și tehnologiile avansate de endoscopie endoluminală (rezoluția înaltă a imaginii, magnificarea endoscopică, examinarea în bandă îngustă a luminii, postprocesarea imagistică) permit depistarea sigură a ariilor de mucoasă columnară în porțiunea distală a esofagului, suspectarea displaziei și depistarea precoce a neoplaziilor pe acest fundal, precum și biopsierea optic-ghidată, foarte precisă a zonelor cu cele mai agravate modificări patologice [4]. Evoluția tehnicilor endoscopice spre o manevrabilitate mai mare, posibilități optice perfecționate, aparate dublucanal, precum și a unităților de electrochirurgie cu regim computerizat de adaptare a caracteristicilor curentului, modalități de excizie și coagulare adaptate pentru endoscopia flexibilă, tehnici performante de ablație tisulară oferă oportunități miniminvasive pentru tratamentul endoluminal prin ablație tisulară a ariilor de mucoasă metaplaziată, mucozectomie a mucoasei cu schimbări displazice avansate și/sau a neoplaziilor precoce (Argon Plasmă Coagulare (APC), Laser – ablație, electroablație bipolară, rezecție endoscopică de mucoasă, disecție

endoscopică submucoasă), care substituie necesitatea rezecției de esofag reducând etapa chirurgicală la intervenție laparoscopică antireflux [1,3,7].

Material și metode. În clinica de chirurgie a Departamentului Educație Continuă în ultimii 3 ani (2014-2017) au fost diagnosticați și tratați 18 pacienți cu displazie epitelială columnară de mucoasă esofagiană. Tratamentul chirurgical a vizat II etapă: I etapă – tratamentul endoluminal prin diverse tehnici de rezecție topică a mucoasei esofagiene, urmat de tratamentul chirurgical laparoscopic pentru crearea unei valve antireflux în cea de-a II-a etapă. Din aceste 18 cazuri 3 pacienți au fost supuși în primă instanță tratamentului de ablație a zonelor metaplaziate prin Argon Plasmă Coagulare. Descriem un caz elocvent în scop de evaluare și stabilire a unei conduite chirurgicale complexe miniminvasive în displazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană.

Caz clinic. Pacienta C.A. în vârstă de 66 ani se consideră bolnavă de aproximativ 30 ani de când a debutat și a evoluat pirozisul și regurgitațiile de la un simplu disconfort postprandial la persistența durerilor retrosternale și a pirozisului chiar și la administrarea medicației antacide. A primit tratament medicamentos regulat (cure 1 dată/6 luni) în primii 10 ani, ulterior a câte o tablă. Lanzoprazol 30 mg/zi asociat cu suspensie de Almagel în crize algice, însă fără efect benefic de durată. S-a adresat desinstător la IMSP Spitalul Clinic Republican, unde în urma examenului clinicoparaclinic a fost stabilit diagnosticul de Hernie hiatală mixtă cu suspecție la displazia Barrett, motiv pentru care la examenul FEGDS videoasistat din 03.08.2016 au fost prelevate 4 segmente de epiteliu suspect (Figura 1).

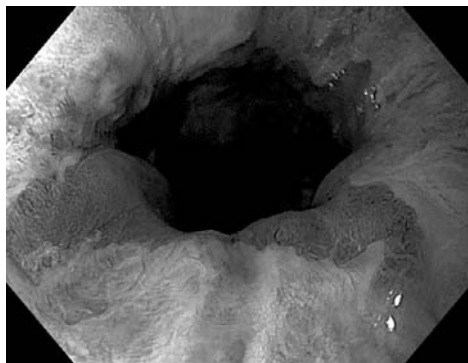


Figura 1. Esofag columnar metaplaziat

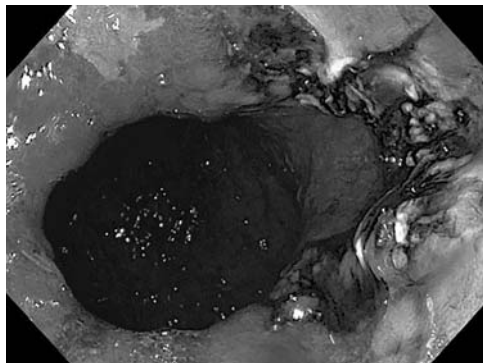


Figura 2. Ablația prin argon-plasmă coagulare

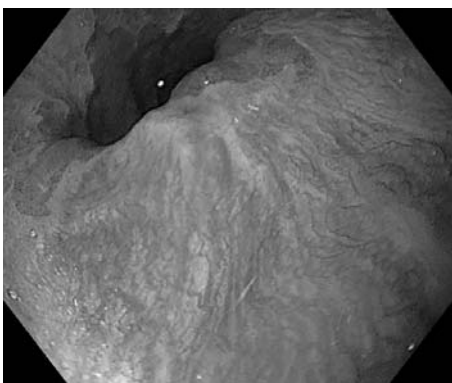


Figura 3. Regenerare completă postablație

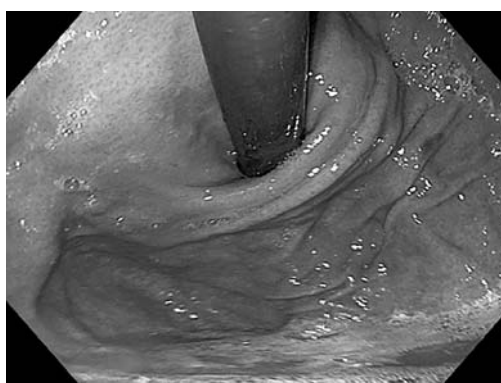


Figura 4. Aspect endoscopic postfundoplicație

Rezultatul examenului histopatologic (nr. 453 din 03.08) a confirmat metaplazia epitelială columnară de mucoasă esofagiană. La data 17.08 în mod programat a fost aplicat tratamentul endolumenal cu ablația zonelor metaplaziate prin Argon Plasmă coagulare (Figura 2). A urmat 3 săptămâni de tratament medicamentos (inhibitori ai pompei de proton, gastroprotectoare și prokinetice) și regim dietetic. FEGDS videoasistată din 09.09.2016 relevă epitelizare completă a zonelor de ablație (Figura 3). Pacienta s-a aflat ulterior la tratament medicamentos până la data 07.12.2016 când a fost internată în mod programat în IMSP Spitalul Clinic Republican, secția chirurgie generală pentru cea de-a II etapă intervențională – operația laparoscopică antireflux. La internare starea generală de gravitate medie cu predominarea tabloului clinic de hernie hiatală. AGS: Hb=109, er=3,5, leu=7,4, urograma, rx toracică, ECG, rezultatele biochimice – cu modificări neînsemnate de vârstă: hipertrofie moderată de ventricul stâng, glu=6,1. În mod programat, după o pregătire preoperatorie conform standard la data 09.12.2016 s-a intervenit chirurgical laparoscopic: s-a decurs la visceroliza periesofagiană (dat fiind prezența unui proces aderențial avansat) cu mobilizarea pilierilor diafragmali și reducerea conținutului herniar (fundul gastric) din mediastin și aplicarea crurorafiei posterioare cu fundoplicație procedeul Hill-Lortat-Jacob în varianta modificată (270°, fundopli-

cație anterioară, Figura 4). Evoluția postoperatorie în staționar fără particularități, pacienta fiind externată la domiciliu la a 4-a zi postoperator.

Rezultate. În baza tacticii aplicate s-a obținut eradicarea completă a ariilor de metaplazie columnară în esofag într-o singură ședință endoscopică la toți trei pacienți. Control endoscopic pentru verificarea mucoasei columnare restante postablație în esofag la toți pacienții s-a efectuat în mediu la o lună postablație. Date pentru mucoasă columnară restantă sau recidivantă nu s-au determinat. Complicații postablație nu s-au obținut. Pacienților în decurs de 21 zile postablație li s-a administrat regim dietetic și tratament medicamentos acidosupresiv. Etapa a doua chirurgicală a fost indicată după confirmarea radicalității eradicării mucoasei columnare metaplaziate, a epitelizării depline a plăgilor posatablative și confirmării lipsei complicațiilor. S-a aplicat fundoplicație laparoscopică procedeul Hill-Dor - 2 cazuri și Hill-Lortat-Jacob într-un caz. Procedurile de ablație nu au constituit dificultăți de manipulare laparoscopică în zona esofago-hiatală în timpul fundoplicației. Controlul eficacității fundoplicației s-a efectuat radiologic și endoscopic, în mediu la 30 de zile, la toți pacienții – fără particularități patologice și de compromitere a tranzitului esofagogastric.

Discuții. Esofagul Barrett (EB) reprezintă substituția de diferită lungime a epiteliului tipic esofagian

cu epiteliu columnar, depistată endoscopic și confirmată patomorfologic prin prezența epiteliului de tip intestinal în zona de metaplazie.

Evoluția naturală a schimbărilor meta-displazice în mucoasă, în esofagul columnar metaplaziat evoluează conform succesivității: metaplazie - displazie grad minor (DGM) - displazie grad avansat (DGA) - neoplazie (adenom, adenocarcinom). Procesul este ireversibil inclusiv de la etapa metaplaziei. În plan de management terapeutic este important de a evidenția 3 grupe (la prima etapă) ale evoluției metaplaziei columnare din esofagul distal, care și determină tactica de tratament: (1) metaplazia columnară în esofagul distal – ECM (EB) displazie grad minor, (2) ECM (EB) displazie grad avansat - adenom-adenocarcinom T1a (m-cancer) - T1sm1, (3) sm-cancer T1 sm 2-3 – cancer avansat. Gruparea pacienților este făcută în baza schimbărilor endoscopice vizibile la endoscopie în lumină albă, rezoluție standard (WLE-SD) și diferențiate în tehnici de endoscopie avansată (Endoscopie cu rezoluție înaltă (HD), endoscopie de magnificare (EM) ZOOM (x300) și/sau Near Focus (x170), endoscopie în bandă îngustă (NBI, NBI+, iScan, FACE) și după verificare patomorfologică a biopsiilor endoscopice. Importantă este biopsierea optic-ghidată (EM-NBI) a ariilor cu cele mai avansate schimbări ale pattern-ului foveolar și al microstructurii vasculare.

Opțiuni largi de tratament sunt disponibile actualmente în funcție de gradul de evoluție a procesului: de la supravegherea endoscopică metodică, la tehnici endoluminale miniminvasive și, în cazul cancerului invaziv, chirurgie laparoscopică sau deschisă, cu rezecție conform securității oncologice și limfo-disecției. Fundamentarea științifică a aplicabilității concrete a tehnicilor de tratament constă în corelația certă a riscului afecțiunii limfatică în funcție de profunzimea invaziei [3]. Dificultatea principală o constituie aprecierea profunzimii invaziei neoplazice în timpul endoscopiei. Sunt utilizate trei criterii de bază: (1) Evidențierea endoscopică a tipului morfologic al leziunii precoce conform Clasificării de la Paris a leziunilor neoplazice superficiale ale tractului gastro-intestinal (2002) [4], (2) liftingul endoscopic injectabil submucos și (3) criteriile endosonografice. Criterii orientative, vizibile, începând cu etapa diagnostică exprimă forma morfologică a leziunii [5].

Mucozectomia, ca metodă de exereză endoscopică intraluminală a mucoasei alterate sau a neoplaziilor precoce subânțelege 2 tehnici endoscopice fundamentale: (1) rezecția endoscopică de mucoasă și (2) disecția endoscopică submucoasă. Ideală este mucozectomia *en bloc*, care se obține prin rezecția endoscopică de mucoasă în leziunile sub 20 mm dia-

metru maxim superficial și prin disecție endoscopică de submucoasă (DES) pentru leziunile mai mari de 20 mm. Vizând extinderea frecventă a mucoasei Barrett pe suprafețe mai mari de 20 mm, disecțiile extinse, mai ales DES circulare induc frecvent complicații grave (perforații și stenoze). Pentru evitarea acestora aplicăm DES pe etape: exereza maximum a 1/3 suprafața circular-afectată pe un segment de maximum 50 mm, în etape la interval de 2 luni, evitând astfel stenoizarea lumenului postmucozectomie. Reeșind din argumentul ireversibilității schimbărilor patologice în succesivitatea metaplazie-displazie-cancer, practicăm o tactică mai agresivă în cadrul primului grup de bolnavi (EB metaplazie-DGM) și indicăm în toate cazurile tehnica endoscopică de ablație hibrid (combinată cu lifting injectabil submucos) a ariilor de mucoasa Barrett cu Argon-Plazma. Conștientizăm riscul cancerogenezei pe fundal de "glande esofagiene îngropate", dar pare a fi minim și necesită studii prospective, la distanță.

Decizia definitivă despre radicalitatea rezecției endoscopice este definită patomorfologic în cazurile rezecției *en bloc*, și este certă pentru EB segment ultrascort (≤ 20 mm). Indiferent de volumul ablației, vizând riscul cancerogenezei din "glandele esofagiene îngropate", pacienții după ablația cu argon-plazmă nu sunt excluși din programul de supraveghere a pacienților cu esofag Barrett. Supravegherea pacienților după REM pe fragmente, din considerente de risc sporit de recidivă, de asemenea, nu sunt excluși din programul de supraveghere. Examinarea endoscopică a pacienților după rezecții R0 *en bloc* se face la 6 luni pentru a confirma lipsa țesutului neoplazic sau displazic restant și a complicațiilor tardive postoperatorii (deformații, stenoze, recidive) și la un an pentru a exclude recidivele.

Etapă endoscopică endoluminală rezolvă controlat sindromul de ECM în modalitate miniminvasivă și organomenajantă, astfel favorizând etapa chirurgicală către abordul laparoscopic antireflux. Tactica expusă exclude factorul traumatizant prin chirurgie deschisă și necesitatea rezecției de esofag.

Prezența datelor pentru cancer invaziv pe fundal de esofag Barrett exclude tratamentul endoscopic endoluminal și impune indicații pentru chirurgie laparoscopică sau deschisă cu rezecția de esofag în limitele securității oncologice și a limfo-disecției.

Concluzii

1) Etapizarea endoscopico-laparoscopică a tratamentului bolnavilor cu boala de reflux gastro-esofagian asociată cu esofag columnar metaplaziat exclude varianta traumatizantă a tratamentului chirurgical în cazuri cu risc oncologic avansat (displazie avansată, neoplazii precoce).

2) Tratamentul endoscopic endoluminal (ablație, mucozectomie) este aplicat în funcție de severitatea schimbărilor mucoasei metaplaziate.

3) Oportunitatea tratamentului endoscopic endoluminal în prima etapă curativă sunt condițiile optime de manipulare și accesul liber la mucoasa alterată, până la modificarea chirurgicală a anatomiei jonționale prin fundoplicație, precum și posibilitatea controlului postablativ (postrezețional) a radicalității eradicării mucoasei columnar-metaplaziate din esofag.

Bibliografie

1. Conio M. și colab. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut*, 2009. 48:304-309.
2. Istrate V., Mucozectomia endoscopica și disecția endoscopica submucoasa în tratamentul formațiunilor displazice și neoplazice ale mucoasei tractului digestiv auto-ref. tezei de doctor în med., Editură: Chisinau, Data creării: 2012, Format: 30 p., Limba: Română Sursă de date: 373SUO.
3. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan

Esophageal Society, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297610/>, Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Esophageal Cancer: clinical efficacy and impact. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2007 Sep;108(5):246-52.

4. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. <http://www.worldendo.org/wp-content/uploads/2016/03-/Paris-Classification2000.pdf>

5. Kato H, Haga S, Endo S, Hashimoto M, Katsube T, Oi I, Aiba M, Kajiwara T. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy*. 2001 Jul; 33(7):568-73.

6. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, Uema RH, Salum RA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I., PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Jul-Sep;29(3):138-141. doi: 10.1590/0102-6720201600030003. PMID:2775977.

7. Calvet X., Oesophageal disease: gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, achalasia and oesinofilic oesophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 Sep;39 Suppl 1:47_52 doi: 10.1016/S0210-5705(16)30174-1. PMID: 27888864.

REZULTATE CLINICE ÎN TRATAMENTUL LOCAL AL PLĂGILOR SUPURATIVE ALE PIELII ȘI ȚESUTURILOR MOI CU ANTISEPTIC IZOFURAL

Gheorghe Ghidirim¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,

Ion Prisăcaru¹ – cercet. șt.,

Gheorghe Boghean² – medic,

Nicolae Glavan³ – medic

¹Laboratorul de chirurgie hepato-pancreato-biliară,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

²Secția Chirurgie septică,

³Secția Traumatologie septică,

IMSP Institutul de Medicină Urgentă

tel.: +373 60170038, ionprisacaru@gmail.com

Rezumat

Este demonstrat efectul terapeutic al preparatului antiseptic Sol. Izofural 0,05% în tratamentul local al plăgilor supurative, inclusiv în condiții de administrare/ neadministrare concomitentă a antibioticelor. Sunt determinate atât cantitățile unice și totale de preparat utilizate în tratamentul plăgilor supurative, cât și durata perioadei de tratament.

Cuvinte-cheie: plăgi supurative, antiseptic, antibiotice

Summary. Clinical results in the topical treatment of suppurative wounds of the skin and soft tissue with antiseptic Izofural (solution)

It is demonstrated that the therapeutic effect of 0,005% antiseptic Izofural in topical treatment of suppurative wounds, including in cases of simultaneous administration/ nonadministration of antibiotics, is determined by both single and total quantities of preparation used in treatment of suppurative wounds, as well as the length of treatment.

Key words: suppurative wounds, antiseptic, antibiotic

Резюме. Клинические результаты лечения гнойно-воспалительных ран кожи и мягких тканей антисептиком Изофурал

Продемонстрирован терапевтический эффект антисептика Изофурал 0,05% в местном лечении гнойно-воспалительных ран, включительно в условиях одновременного применения и неприменения антисептиков. Определены как однократное, так и тотальное количество антисептика, использованное в лечении гнойно-воспалительных ран, а также длительность периода лечения.

Ключевые слова: гнойно-воспалительная инфекция, антисептик, антибиотики

Introducere. Infecțiile supurative constituie o problemă actuală pentru staționările medicale de profil chirurgical. Conform A. Paraschiv (2006) [1] în secțiile de profil chirurgical sunt înregistrate 66,63% din toate cazurile de infecții septico-purulente, în structura căroră, 45,81% constituie plăgile supurative superficiale. Problema plăgilor supurative devine tot mai stringentă în legătură cu creșterea gradului de rezistență a agenților cauzali la antibioticele utilizate în practica medicală [2,3,4]. Totodată, în Raportul Comitetului European privitor la planul de acțiuni în problema rezistenței la antibiotice (EUR/RCG1/14) se menționează că în ultimii treizeci de ani pe piață au apărut numai două noi clase de antibiotice (oxalidine și lipopeptidele ciclice) – ambele fiind utilizate împotriva microorganismelor gram-pozitive [5]. Așadar, elaborarea și implementarea de noi agenți antimicrobieni sunt mai mult decât binevenite.

Scopul lucrării este de a lărgi posibilitățile de tratament a plăgilor supurative prin utilizarea antisepcticilor noi, indigene și reducerea administrării antibioticelor.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 52 pacienți cu plăgi supurative, internați în secțiile de chirurgie și traumatologie septică a Institutului de Medicină Urgentă. Plăgile au fost localizate în regiunea coapsei (n=9), gambei (n=25), genunchiului (n=2), plantei (n=4), fesei (n=2), alte localizări (n=6). Persoanele de gen feminin au constituit 36,54% și de gen masculin – 63,46%. Vârsta medie a pacienților a constituit 50,980± 4,714 ani. Nivelul indicelui VSH al pacienților incluși în studiu a constituit în medie 21,367±7,253. În tratamentul plăgilor supurative a fost utilizat preparatul antiseptic –Sol. Izofural 0,05%, conform metodei: după efectuarea toaletei chirurgicale a plăgii (debridarea, înlăturarea detritului), pansamentele îmbibate cu antiseptic au fost aplicate zilnic, acoperind în întregime plaga. Timpul de aplicare – până la regenerarea deplină a plăgii. La 80% dintre pacienți au fost administrate concomitent antibiotice, iar 20% dintre pacienți n-au primit antibiotice pe parcursul tratamentului. Criteriile de supraveghere clinică a rezultatelor tratamentului au constituit: durata febrei generale și locale, hiperemia, tumefacția, durerile locale, secrețiile purulente, cicatrizarea plăgii, prezența reacțiilor adverse. Statistic

au fost determinați indicii extensivi, media aritmetică ponderată (**M**), deviația standard (**σ**), veridicitatea diferenței conform testului statistic **t**.

Rezultate. În rezultatul studiului s-a constatat că cantitatea medie (**M**) unică de sol. Izofural 0,05% administrată unui pacient cu plagă supurativă, cu pansamente zilnice, constituie 8,545±2,218 ml, iar cantitatea medie totală de antiseptic utilizată în tratamentul unui pacient constituie 61,980±9,085ml (Tabelul 1).

Durata medie de tratament a pacienților cu plăgi supurative a pielii și țesuturilor moi a constituit 7,396±0,837 zile (Tabelul 2).

Totodată, studiul clinic comparativ de utilizare a antisepticului Izofural 0,05% în tratamentul plăgilor supurative, în două loturi de pacienți, cu și fără administrarea concomitentă a antibioticelor, a demonstrat faptul, că diferența rezultatelor, atât cât privește cantitatea medie și totală de antiseptic utilizată în tratament, cât și durata medie de tratament este nesemnificativă (Tabelul 1, 2).

În rezultatul evaluării tratamentului plăgilor infectate, în general la pacienții cu administrarea antibioticelor și fără administrarea lor, conform criteriilor de supraveghere clinică s-a constatat că 71,16% din pacienți au manifestat febră generală. Perioada de dispariție a febrei corporale a constituit – de la 1 până la 7 zile, în medie – 3,054±0,880 zile. Hiperemie au manifestat – 96,15% din pacienți cu o durată de la 2 până la 9 zile, perioada medie de dispariție a hiperemiei constituind 5,360±0,190 zile. Febră locală au manifestat 96,15% din pacienți, de la 1 până la 7 zile, durata medie de dispariție constituind 3,380±0,685 zile. Tumefacție au manifestat, practic, toți pacienții, durata de dispariție constituind de la 2 până la 9 zile sau 5,962±0,521 zile în medie. De asemenea, toți pacienții au manifestat dureri locale, durata de dispariție a căroră a constituit de la 2 până la 9 zile, media constituind – 6,211±0,075 zile. La 98,02% din pacienți au fost constatate secreții purulente, cu o durată de la 1 până la 9 zile, media dispariției constituind 4,843±0,533 zile. Regenerarea plăgii până la cicatrizare a fost constatată la toți pacienții (100%). Durata cicatrizării plăgii a constituit de la 4 până la 12 zile, în medie fiind de 7,288±0,353 zile. Reacții adverse pe parcursul tratamentului plăgilor infectate, cu sol. Izofural 0,05% n-au fost constatate.

Tabelul 1

Cantitatea medie unică și totală de sol. Izofural 0,05%, administrată unui pacient în tratamentul plăgilor supurative

Cantitatea, ml	Indicatori	Cantitatea medie pe lot, ml	Inclusiv	
			cu administrarea concomitentă a antibioticelor, ml	fără utilizarea concomitentă a antibioticelor, ml
Unică, ml	M± σ	8,545±2,218	8,556±2,136	8,500±2,457
	Testul statistic t	t = 0,017; p > 0,05		
Totală, ml	M± σ	61,980±9,085	63,952±5,512	57,700±11,920
	Testul statistic t	t = 0,476; p > 0,05		

Tabelul 2

Durata medie (M) a tratamentului plăgilor supurative cu sol. Izofural 0,05%

Indicatori	Durata tratament, zile	Inclusiv	
		cu administrarea concomitentă a antibioticelor, zile	fără utilizarea concomitentă a antibioticelor, zile
M± σ	7,396±0,837	7,595±0,940	7,100±0,359
Testul statistic t	t = 0,495; p > 0,05		

Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului plăgilor supurative cu sol. Izofural 0,05% în loturile de pacienți cu și fără administrarea concomitentă a antibioticelor, a constatat o diferență nesemnificativă a rezultatelor clinice obținute, reieșind din criteriile clinice de supraveghere a pacienților.

Durata medie a perioadei de manifestare a febrei generale a constituit 3,187±0,873 în lotul de pacienți tratați cu antiseptic și administrarea concomitentă a antibioticelor, și 2,200±0,244 – în lotul de pacienți tratați cu antiseptic fără administrarea antibioticelor (t=1,089; p>0,05); durata medie de manifestare a hiperemiei a constituit 5,317±0,071 și 5,111±0,345 zile, respectiv (t=0,261; p>0,05); durata de manifestare a febrei locale a constituit respectiv, 3,450±0,598 și 3,100±0,194 (t=0,696; p>0,05); durata medie a tumefacției a constituit, respectiv, 5,921±0,698 și 5,250±0,666 (t=0,691; p>0,05); durata medie de manifestare a durerii locale a constituit, respectiv, 6,452±0,785 și 5,800±0,938 zile (t=0,534; p>0,05); durata medie a eliminărilor purulente a constituit, respectiv, 4,853±0,336 și 4,800±0,718 zile (t=0,006; p>0,05), iar durata medie de regenerare a plăgii până la cicatrizare a constituit, respectiv, 7,285±0,479 și 7,300±0,465 zile (t=0,022; p>0,05).

Concluzii

1) Rezultatele studiului au demonstrat atât eficacitatea, cât și inofensivitatea preparatului antiseptic sol. Izofural 0,05% în tratamentul plăgilor supurative ale pielii și țesuturilor moi.

2) În tratamentul plăgilor supurative necomPLICATE este rațional de a utiliza antisepticul Izofural (soluție 0,05%), fără administrarea antibioticelor, diferența rezultatelor fiind nesemnificativă, fapt ce va conduce la diminuarea atât a consumului de antibiotice, cât și la diminuarea antibioticorezistenței microbiene.

Bibliografie

1. Paraschiv Angela. *Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană*. Auto-referatul tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2006, 24 p.
2. Prisacari V., Berdeu I. *Problema antibioticorezistenței microbiene*. AKADEMOS. Revistă de știință, inovare, cultură și artă. Chișinău, 2014, nr 1(32), p. 91-100.
3. Blot S., Depuydt P., Vandewoude K., De Banquer D. *Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection*. Curr Opin Infect Dis 2007, 20, p. 391-396.
4. Титов Л. П. *Антибиотикорезистентность бактерий. Потребление антимикробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью*. Матер. Респ. науч.-практич. конф. „Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам”. Минск, 2006, с.7-17.
5. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D., Bradley J., Boucher H. W., Scheld W. M., Bartlett J. G., Edwards J. Jr. *Infectious diseases society of America; the epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the infectious diseases society of America*. Clin. Infect. Dis 2008, 46(2), p.155-164.

CORELAȚII CLINICO-PARACLINICE ÎN EVOLUȚIA HEMOPERITONEULUI LA TRAUMATIZAȚII CU TRATAMENT NONOPERATOR

Eduard Aneste – doctorand

Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79766277, eduardaneste@gmail.com

Rezumat

Traumatismul reprezintă o problemă medico-socială actuală în contextul industrializării intense. Hemoperitoneul traumatic este o consecință a traumei mai puțin studiată. Prin divizarea pacienților în 2 loturi (cu volum mai mic și mai mare de 500 ml de hemoperitoneu) studiul a demonstrat că hemoperitoneul traumatic are un tablou clinic nespecific, iar examenul obiectiv relevă manifestări destul de scunde. Hemoperitoneul nu a influențat manifestarea sindromului infecțios-inflamator (febră, leucocitoză, proteina C-reactivă și procalcitonina) și s-a evidențiat îmbunătățirea indicilor hemografei în dinamică la traumatizații fără hemotransfuzie de concentrat eritrocitar.

Cuvinte-cheie: trauma, hemoperitoneu, tratament nonoperator

Summary. Clinical and laboratory correlations during hemoperitoneum evolution in trauma patients with nonoperative management

The injury is a health and social problem in the current context of intense industrialization. Traumatic hemoperitoneum is a consequence of trauma, which is less studied. The study was able to demonstrate, by dividing patients into 2 groups (with hemoperitoneum volume lower and higher than 500 ml), that traumatic hemoperitoneum has a nonspecific clinical picture and physical exam reveals quite shorter events. Hemoperitoneum does not influence the manifestation of infectious-inflammatory syndrome (fever, leukocytosis, C-reactive protein and procalcitonin) and evidenced improvement of blood count indices in trauma patients without blood transfusion of red cells.

Key words: trauma, hemoperitoneum, nonoperative management

Резюме. Клинико-лабораторные корреляции в эволюции гемоперитонеума у травматических больных при неоператорном лечении

В контексте интенсивной индустриализации травма является актуальной социально-медицинской проблемой. Травматический гемоперитонеум является мало изученным последствием травмы. В данном исследовании удалось доказать, путём разделения пациентов на 2 группы (с объемом гемоперитонеума больше и меньше 500 мл), что клиническая картина гемоперитонеума неспецифична, а физический осмотр не выявляет серьезных находок. Гемоперитонеум не повлиял на проявление инфекционно-воспалительного синдрома (лихорадка, лейкоцитоз, С-Реактивный белок и прокальцитонин), а также было определено повышение показателей гемограммы в динамике у больных без переливания эритроцитарной массы.

Ключевые слова: травма, гемоперитонеум, неоператорное лечение

Introducere. Actualitatea temei rezidă în faptul că traumatismul a luat amploarea unei epidemii în ultimul timp și depășește aspectele medicinei, devenind în cele din urmă o problemă socială. Frecvența traumatismelor este destul de înaltă și are o tendință de creștere în timp, iar problemele abordării traumatizațiilor devin importante datorită complicațiilor și complexității traumatismului [1]. Organele abdominale, în general, sunt puțin protejate de grilajul costal toracic, astfel, acestea pot fi ușor traumatizate prin leziuni închise sau deschise și frecvent sunt asociate altor traumatisme la pacienții politraumatizați [2]. Ultimele decenii în practica chirurgicală mondială au fost marcate prin implementarea managementului nonoperator în abordarea pacienților cu traumatisme abdominale închise sau deschise cu leziunea organelor parenchimotoase, iar un management corect

aplicat acestei categorii de traumatizații poate aduce succese de nivel național [3]. Hemoperitoneul este unul dintre manifestările destul de frecvente ale leziunilor organelor parenchimotoase intraabdominale cu valori de până la 66% [4], prin urmare studierea acestei categorii de traumatizații prezintă un interes deosebit, având în vedere ponderea mare în structura traumatismelor.

Material și metode. În cadrul IMSF IMU în perioada anilor 2011-2016 au fost evaluați clinico-paraclinic în dinamică 59 pacienți cu hemoperitoneu traumatic. Selectarea traumatizațiilor a fost efectuată după următoarele criterii: a) vârsta peste 18 ani; b) traumatism abdominal închis sau deschis cu hemoperitoneu și abordare nonoperatorie; c) prezența acordului informat pentru participare în studiu. Din studiu au fost excluși pacienții care au abandonat sau au refuzat

studiul, bolnavii cu peritonită și acei traumatizați la care în calitate de metodă de diagnostic a fost utilizată laparocenteza sau laparoscopia – procedeul în urma căruia a fost evacuat hemoperitoneul. Vârsta medie a pacienților din lotul de studiu a constituit $37,5 \pm 15,3$ ani, iar raportul B/F a constituit 2,7:1. Pentru a aprecia veridicitatea influenței hemoperitoneului asupra evoluției clinico-paraclinice a traumatizaților am divizat toți traumatizații din studiu în 2 loturi în baza examenelor imagistice: I lot – cu hemoperitoneu până la 500 ml și lotul II – cu hemoperitoneu peste 500 ml. În lotul I au fost incluși 38(64,4%) pacienți, iar în lotul II, corespunzător, 21(35,6%).

Rezultate. Inspecția traumatizaților cu hemoperitoneu din ambele loturi a relevat următoarele: echimoze ale peretelui abdominal anterior în 3(5,1%) cazuri; plagă a peretelui abdominal anterior – 1(1,7%) caz; plagă a regiunii lombare stângi prin armă de foc – 1(1,7%) caz; escoriații ale peretelui abdominal anterior – 7(11,9%); echimoze și excoziații ale altor părți ale corpului – 10(17%) cazuri. În același timp 37(62,7%) traumatizați nu au avut manifestări cutanate la inspecție. Evaluarea abdomenului a fost efectuată la pacienții conștienți. La 2(3,39%) traumatizați evaluarea nu a putut fi efectuată pe motivul dereglărilor de conștiență. Dureea abdominală a fost simptomul de bază prezent la traumatizați și care a orientat spre evaluarea paraclinică ulterioară a abdomenului. Simptomul a fost prezent în 41(69,5%) cazuri. Corelarea abdomenului simptomatic cu caracterul leziunilor intraabdominale este relatată în Tabelul 1.

Tabelul 1
Corelarea caracterului lezional organic cu simptomatologia abdominală

Caracterul lezional	Abdomen asimptomatic	Abdomen simptomatic	p
LH	5	5	$p > 0,05$
LL	8	22	$p < 0,001$
LR	1	0	-
LL + LH	2	8	$p < 0,01$
LL + LR	2	1	$p > 0,05$
LL + LH + LR	0	3	-
Total	18	39	-

Notă: LH – leziune hepatică; LL – leziune lienală; LR – leziune renală.

Sindromul hemoragic a fost frecvent apreciat la traumatizații din lotul de studiu. Astfel, în stare de șoc hemoragic au fost apreciați 14 traumatizați din lotul I și 8 – din lotul II. Diferențe statistice între loturi nu au fost apreciate ($p > 0,05$). Traumatizații în stare de șoc la spitalizare din ambele loturi sunt prezentați în Tabelul 2.

Tabelul 2
Manifestarea șocului la spitalizare la traumatizații din ambele loturi de studiu

Severitatea șocului	Lotul I	Lotul II	p
Gr.I	7	4	$p > 0,05$
Gr.II	5	2	$p > 0,05$
Gr.III	2	2	$p > 0,05$
Gr.IV	0	0	$p > 0,05$
Total	14	8	$p > 0,05$

Tabelul 3
Dinamica parametrilor hemodinamici la bolnavii din loturile de studiu

	Spitalizare	La 12 h	La 24 h	p
	Ps, bătă/min			
Gr.I	$88,18 \pm 15,2$	$84,74 \pm 11,20$	$82,21 \pm 9,12$	$p > 0,05$
Gr.II	$103,62 \pm 11,99$	$88,33 \pm 5,56$	$84,86 \pm 6,28$	$p > 0,05$
p	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
	TAs, mm Hg			
Gr.I	$113,79 \pm 21,03$	$114,45 \pm 12,30$	$119,55 \pm 8,22$	$p < 0,05$
Gr.II	$96,33 \pm 10,81$	$110,71 \pm 11,32$	$119,81 \pm 11,17$	$p < 0,05$
p	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
	TAd, mm Hg			
Gr.I	$71,53 \pm 14,59$	$74,00 \pm 8,52$	$76,16 \pm 6,44$	$p > 0,05$
Gr.II	$58,33 \pm 17,98$	$68,57 \pm 9,51$	$75,43 \pm 7,99$	$p < 0,05$
p	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	
	TAm, mm Hg			
Gr.I	$92,66 \pm 17,36$	$94,22 \pm 9,78$	$97,86 \pm 6,77$	$p > 0,05$
Gr.II	$77,33 \pm 13,76$	$89,64 \pm 9,63$	$97,62 \pm 9,14$	$p < 0,01$
p	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

În același timp, având în vedere faptul că, în lotul I au fost incluși pacienții cu volumul hemoperitoneului mai mic de 500 ml, iar în lotul II, corespunzător, mai mare de 500 ml, valorile pulsului (Ps), tensiunii arteriale sistolice (TAs), diastolice (TAd) și medii (TAm) prezentate în Tabelul III indică valori prin care pacienții din lotul II, în special la spitalizare, s-au prezentat cu tahicardie și hipotonie. Valorile parametrilor apreciați au fost preponderent statistic concludente.

Sindromul anemic a fost prezent la pacienții din ambele loturi. Valorile indicilor hemogramei au fost semnificativ mai scăzute în lotul II comparativ cu lotul I atât la spitalizare cât și în dinamică (Tabelul 4).

În același timp, pe parcursul resuscitării volumice, la 11 traumatizați din lotul I și 6 din lotul II li s-a efectuat hemotransfuzie corespunzător câte 616±495,96 ml și 1600,5±1376,22 ml concentrat eritrocitar (CEr) per pacient în lotul I și II. Având în vedere că hemotransfuzia de CEr duce la modificarea indicilor hemogramei, am decis de a exclude pacienții cu hemotransfuzie pentru a aprecia evoluția neinfluențată a hemogramei în dinamică la traumatizații cu

hemoperitoneu. Astfel, au fost înregistrate următoarele valori medii ale indicilor hemogramei în dinamică în ambele loturi relatate în Tabelul 5.

Manifestarea sindromului infecțios-inflamator în ambele loturi a fost apreciată studiind valorile febrei, proteinei C-reactive (PCR), leucocitozei și procalcitoninei. În lotul I de traumatizați, 14(36,84%) nu au avut febră, subfebrilitatea fiind determinată la 16(42,11%) pacienți, iar 8(21,05%) – au avut febră. În lotul II fără febră au fost 7(33,33%) pacienți, cu subfebrilitate – 9(42,86%), iar cu febră – 5(23,81%) pacienți. Însă pentru aprecierea veridică a influenței hemoperitoneului asupra manifestărilor febrile am selectat traumatizații cu hemoperitoneu abordați nonoperator, excluzând pacienții cu complicații extraabdominale, cu intervenții chirurgicale extraabdominale, dar și cu leziuni asociate majore, rezultând datele relatate în Tabelul 6.

Aprecierea valorilor PCR la traumatizații din ambele loturi de studiu ca indicator inflamator în dinamică a demonstrat niveluri ridicate și lipsa diferențelor statistice dintre loturi (Tabelul 7).

Tabelul 4

Valorile medii ale indicilor hemogramei la bolnavii din loturile de studiu

Indicii hemogramei	Gr.I (M±m)	Gr.II (M±m)	p
Er la spitalizare, x 10 ¹² /L	3,96±0,58	3,47±0,59	p<0,01
Hb la spitalizare, g/L	124,21±19,43	107,19±19,87	p<0,01
Ht la spitalizare	0,37±0,06	0,32±0,05	p<0,01

Tabelul 5

Valorile medii ale indicilor hemogramei în dinamică la bolnavii din loturile de studiu fără hemotransfuzie de CEr

	La spitalizare	În 1-a zi	3-a zi	5-a zi	10-a zi	p
Er x 10¹²/L						
Gr.I	4,00±0,40	3,77±0,46	3,78±0,57	3,90±0,59	4,09±0,67	p>0,05
Gr.II	3,71±0,25	3,52±0,23	3,63±0,49	3,69±0,58	3,73±0,72	p>0,05
p	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Hb, g/L						
Gr.I	125,96±14,25	117,48±16,36	116,22±18,01	119,50±17,51	126,92±17,48	p>0,05
Gr.II	115,13±8,1	109,73±9,64	112,47±13,59	114,93±16,06	120±16,31	p>0,05
p	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Ht						
Gr.I	0,38±0,04	0,35±0,05	0,35±0,05	0,35±0,05	0,37±0,06	p>0,05
Gr.II	0,33±0,03	0,31±0,03	0,34±0,04	0,34±0,04	0,35±0,05	p>0,05
p	p<0,001	p<0,01	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Tabelul 6

Prezența sindromului febril la bolnavii selectați din loturile de studiu

	Febră (≥38,3°C)	Subfebrilitate (37,1-38,2°C)	N (36,6-37,0°C)
Gr.I	0 (0%)	4(26,67%)	11(73,33%)
Gr.II	2(25%)	2(25%)	4(50%)
Total	2	6	15

Tabelul 7

Dinamica valorilor medii ale PCR la traumatizații din ambele loturi de studiu

PCR, mg/L	1-a zi (mg/l)	3-a zi (mg/l)	5-7-a zi (mg/l)	p
Gr I	19,93±14,29	12,24±10,31	7,74±6,7	p<0,05
Gr II	21,12±15,9	13,59±12,87	7,4±5,97	p>0,05
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Tabelul 8

Dinamica valorilor medii ale leucocitozei la bolnavii din ambele loturi de studiu

L x 10 ³ /L	Internare, M±m	1-a zi, M±m	3-a zi, M±m	5-a zi, M±m	10-a zi, M±m	p
Gr.I	12,53±5,52	11,09±4,33	10,08±3,99	8,32±3,51	9,01±3,39	p<0,05
Gr.II	13,67±4,92	9,99±2,85	9,58±3,01	8,55±2,69	7,93±2,71	p<0,05
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Tabelul 9

Dinamica valorilor medii ale procalcitoninei la bolnavii din ambele loturi de studiu

Procalcitonina, ng/mL	1-a zi, M±m	3-a zi, M±m	5-7-a zi, M±m	10-a zi, M±m	p
Gr I	8,84±14,05	8,27±14,37	6,06±13,95	4,68±14,58	p>0,05
Gr II	6,14±6,07	3,26±3,59	1,94±2,83	0,74±1,32	p>0,05
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Leucocitoza a fost apreciată în dinamică pentru ambele loturi. Nivelul mediu al leucocitelor a fost ridicat în ambele loturi la spitalizare, în 1-a și a 3-a zi și s-au normalizat după a 5-a zi. Diferențe statistice între valorile leucocitozei nu au fost apreciate (Tabelul 8).

Procalcitonina în calitate de indicator al sindromului inflamator a fost apreciată în dinamică la traumatizații din ambele loturi. Valorile procalcitoninei au fost ridicate în ambele loturi, însă diferențe statistice concludente între loturi nu au fost apreciate (Tabelul 9).

Discuții. Hemoperitoneul de multe ori a trezit polemici printre chirurghi în ce privește tactica de tratament ce necesită a fi aplicată. În același timp, hemoperitoneul la pacienții stabili hemodinamic nu este considerat contraindicație către aplicarea TNO de mai mulți autori [5]. Deși Peitzman și autorii (2000), cât și Bhangu și autorii (2012) raportează că volumul hemoperitoneului ar putea fi predictiv pentru eșuarea TNO, însă nu recomandă volumul hemoperitoneului în calitate de criteriu sau contraindicație pentru TNO [6,7,8]. Astfel, controversele existente necesită studiere mai aprofundată a manifestărilor hemoperitoneului traumatic. Tabloul clinic al pacienților cu hemoperitoneu deseori are manifestări destul de scunde, cu atât mai mult în cazul politraumatizațiilor unde atenția medicilor poate fi distrasă de leziunile asociate extraabdominale. Astfel că, în unele cazuri, traumatizații cu hemoperitoneu semnificativ pot fi externați din spital din greșeală, dacă nu vor fi examinați imagistic [9]. Nici în studiul de față nu au fost apreciate semne

specifice prezenței hemoperitoneului, tabloul clinic și inspecția traumatizațiilor nu a fost concludentă. Deși, aparent pierderea sanguină și manifestarea semnelor clinice de hipovolemie depind direct proporțional una de alta, deseori este greu de apreciat veridic doar în baza tabloului clinic momentul trigger pentru a stabili indicația de tratament chirurgical [9]. Prin urmare, alături de aprecierea semnelor sindromului anemic, capătă importanță metodele instrumentale diagnostice, în special cele imagistice ce vor releva prezența colecțiilor intraabdominale. Manifestările infecțio-inflamatorii ale hemoperitoneului traumatic încă nu și-au găsit elucidare în literatura de specialitate până în prezent și necesită studiere în continuare.

Concluzii

1) Inspecția și examenul clinic obiectiv al traumatizațiilor nu a relevat manifestări clinice patognomonice caracteristice hemoperitoneului, fapt care impune investigații paraclinice suplimentare pentru a identifica hemoperitoneul și evoluția acestuia.

2) Valorile medii ale indicilor hemodinamici au înregistrat diferențe statistice semnificative între loturi doar la spitalizare, fapt care nu a fost determinat analizând parametrii hemodinamici în dinamică. Sindromul febril a fost slab exprimat la traumatizații din studiu. Diferențe statistice între loturi nu au fost apreciate, fapt care sugerează că volumul hemoperitoneului nu a influențat manifestarea sindromului febril. Cazurile de febră și subfebrilitate determinate în ambele loturi au fost de scurtă durată (3-5 zile) și am considerat-o de origine resorbțivă.

3) Valorile medii ale indicilor hemogramei la traumatizații cu hemoperitoneu traumatic la care nu li s-au efectuat hemotransfuzii cu CER pe parcursul tratamentului s-au majorat, deși nesemnificativ, fapt ce demonstrează resorbția hemoperitoneului cu apariția eritrocitelor din cavitatea peritoneală în circuitul sanguin.

4) Lipsa diferențelor statistice dintre valorile leucocitozei, PCR și procalcitoninei în ambele loturi indică faptul, că volumul hemoperitoneului nu a influențat manifestarea sindromului inflamator în loturile de pacienți prin prisma acestor indicatori ai inflamației.

Bibliografie

1. Cazac C., Hîțu D., Șcerbatiuc D., et al. *Aspecte statistice a traumatismului izolat al fracturii de mandibulă*. www.library.usmf.md; p.422-426.
2. Rouhana S. *Biomechanics of Abdominal Trauma*, 2002; p.405-453.
3. Notrica D., Linnaus M. *Nonoperative management of blunt solid organ injury in pediatric surgery*. Surg Clin North Am., 2017; 97(1), pg. 1-20.

4. Shanmuganathan K., Mirvis S., Sherbourne C. *Hemoperitoneum as the sole indicator of abdominal visceral injuries: a potential limitation of screening abdominal US for trauma*. Radiology RSNA, 1999; 212(2).

5. Stassen NA, Bhullar I, Cheng JD, Eastern Association for the Surgery of Trauma *Selective nonoperative management of blunt splenic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline*. J Trauma Acute Care Surg., 2012;73(5) 4:S294–S300.

6. Carlotto J., Lopes-Filho G., Colleoni-Neto R. *Main controversies in the nonoperative management of blunt splenic injuries*. Arq Bras Cir Dig., 2016; 29(1): 60-64.

7. Bhangu A, Nepogodiev D, Lal N. *Meta-analysis of predictive factors and outcomes for failure of non-operative management of blunt splenic trauma*. Injury., 2012; 43(9):1337–1346.

8. Peitzman AB, Heil B, Rivera L. *Blunt splenic injury in adults: Multi-institutional Study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma*. J Trauma., 2000; 49(2):177–187.

9. Pacagnella R., Souza J., Durocher J. *A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs*. PLoS ONE, 2013; 8(6).

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL DISFUNȚIEI ERECTILE LA PACIENȚII CU PATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ

Ion Dumbraveanu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Romeo Grajdieru² – conf. univ., dr. șt. med.,

Boris Baluțel³ – medic urolog,

Adrian Tanase¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,

²Disciplina de cardiologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³IMSP Spitalul Clinic Republican

tel.: +373 69164009, ion.dumbraveanu@usmf.md

Rezumat

Disfuncția erectilă are o prevalență mare la bărbații cu patologie cardiovasculară. Conform ultimelor concepții științifice ea este interpretată nu doar ca o consecință a maladiilor cardiovasculare, ci adeseori ca un predictor sau un marker precoce al acestora. În lucrare sunt prezentate particularități de diagnostic și tratament al disfuncției erectile la pacienții cu patologie cardiovasculară, prin prisma utilizării chestionarelor internaționale validate și a mecanismelor de acțiune a inhibitorilor PDE5 asupra sistemului cardiovascular.

Cuvinte-cheie: disfuncție erectilă, cardiovascular, inhibitori PDE5

Summary. Diagnosis and treatment features of erectile dysfunction in patients with cardiovascular disease

Erectile dysfunction has a high prevalence in men with cardiovascular pathology. According to the latest scientific concepts, it is interpreted not only as a consequence of cardiovascular disease, but often as a predictor or their early marker. This paper presents the diagnosis and treatment features of erectile dysfunction in patients with cardiovascular pathology, through the use of International validated questionnaires and mechanisms of action of PDE5 inhibitors on the cardiovascular system.

Key words: erectile dysfunction, cardiovascular disease, PDE5 inhibitors

Резюме. Особенности диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Эректильная дисфункция имеет высокую распространенность у мужчин с сердечно-сосудистой патологией. Согласно последним научным представлениям, данная патология является не только следствием сердечно-сосудистых заболеваний, но может выступать в качестве их раннего маркера. В данной статье представлены особенности диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией, с использованием специальных международных анкет и с учетом механизмов действия ингибиторов ФДЭ-5 на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ФДЭ-5

Introducere. Disfuncția erectilă (DE) se caracterizează prin incapacitatea unui bărbat de a obține și a menține o erecție suficientă pentru realizarea unui act sexual satisfăcător. Prevalența disfuncției erectile la nivel mondial oscilează între 19 și 57% și este dependentă de condițiile socio-economice ale țării. Pe de altă parte disfuncția erectilă are o prevalență crescută la bărbații în vârstă și îndeosebi la cei cu patologii organice asociate. Ereția este un fenomen hemodinamic, care implică o funcționalitate adecvată a sistemelor cardiovascular, endocrin și neurologic. Este demonstrat rolul disfuncției erectile în diagnosticul precoce al patologiilor cardiovasculare, ea fiind interpretată ca un marker independent, ce poate să apară cu cel puțin 2-3 ani, anterior declanșării simptomatologiei cardiace, provocate de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau chiar moarte subită. La pacienții cu DE, incidența evenimentelor cardiovasculare este de cel puțin 2,2 ori mai mare decât la cei sănătoși. În același timp mortalitatea de cauza cardiovasculară este de 1,43 ori, iar cea generală de 1,26 ori mai mare la bărbații care au raportat anterior prezența unei disfuncții erectile [1,5].

Scopul studiului este analiza factorilor etiologici comuni ai DE și a maladiilor cardiovasculare și a principiilor de diagnostic și tratament.

Pentru a explica corelația dintre DE și bolile cardiovasculare au fost propuse și studiate câteva teorii. Conform primei teorii, disfuncția erectilă este interpretată ca o disfuncție a endoteliului. Factorii de risc ai dezvoltării disfuncției endoteliale și de apariție a aterosclerozei arteriilor peniene sunt aceiași ca și factorii de risc ai patologiilor cardiovasculare în general. Disfuncția endotelială provoacă vasoconstricție, reduce vasodilatația și relaxarea musculaturii netede a arteriolelor. Teoria dată sugerează că, dezvoltarea disfuncției erectile, a bolilor cardiovasculare și a aterosclerozei are la bază inflamația și disfuncția celulelor endoteliale.

Teoria „dimensiunii arteriale” se bazează pe diferențele dintre diametrul arterelor peniene (1-2 mm), arterelor coronare (3-4 mm), arterelor carotide (5-7 mm) și arterelor iliofemorale (6-8 mm). Ipoteza explică intervalul mare între apariția primară a disfuncției

erectile comparativ cu alte manifestări cardiovasculare. La nivelul arterelor peniene obstrucția se manifestă mai devreme decât la nivelul vaselor coronariene și a altor vase mari, pentru că o placă aterosclerotică de aceeași dimensiune ar provoca obstrucție semnificativă mai devreme a unui vas mai mic. Deoarece ateroscleroza este un proces generalizat progresiv peste un oarecare timp vor apărea și alte manifestări clinice. Conform acestei ipoteze, pacienții cu disfuncție erectilă rareori vor avea la etapa inițială a maladiei simptome de boală coronară sau boală cerebrovasculară, în timp ce dereglări ale erecției acești pacienți vor acuza aproape întotdeauna.

A treia teorie sugerează că „vârsta” are un rol esențial în apariția și dezvoltarea disfuncției vasculare ce duce în cele din urmă la disfuncție erectilă și boală vasculară. Din cauza pulsațiilor continue pe parcursul vieții, lamela elastică a vaselor se epuizează și devine rigidă. Aceasta duce la creșterea tensiunii arteriale sistolice și scăderea tensiunii arteriale diastolice. Rigiditatea arterială și hipertensiunea sistolică izolată nu doar afectează negativ miocardul, dar și cresc presiunea de pulsație în arterele mai mici, cum ar fi cele peniene. Presiunea arterială crescută determină la rândul ei degenerarea și ischemia țesuturilor peniene și apariția DE [16,21].

Dacă vom suprapune toate trei teorii, este evident că disfuncția endotelială este o schimbare funcțională timpurie ce precede modificările aterosclerotice în vasele cerebrale, coronariene și periferice, iar disfuncția erectilă nu este doar o complicație a maladiilor cardiovasculare, dar un marker precoce de risc vascular major.

Este evident că disfuncția erectilă trebuie interpretată ca o problemă interdisciplinară, care necesită o abordare complexă atât din punct de vedere profilactic, cât și în mod special de diagnostic și tratament.

Stabilirea diagnosticului de disfuncție erectilă se deosebește de alte domenii ale medicinei. Adeseori acuzele pacientului sunt incerte și greu de interpretat. Completarea chestionarelor special elaborate și aprobate de către societățile științifice de profil este o etapă esențială. De obicei se utilizează chestionarul IIFE (indicele internațional al funcției erectile), cu 15 în-

trebări ce caracterizează toate componentele funcției sexuale: libidoul, erecția, ejacularea și satisfacția de la activitatea sexuală, sau varianta prescurtată - IIFE-5 [19].

Rezultatele sunt interpretate în dependență de punctajul obținut, astfel disfuncția erectilă este absentă la persoanele care au acumulat mai mult de 21 puncte, iar cele care au sub 7 puncte suferă de o DE severă. Se recomandă ca chestionarul să fie utilizat nu doar de medicul androlog sau urolog, dar și de către cei de alte specialități: cardiologi, endocrinologi, sau de către pacient pentru autoapreciere. Scorul chestionarului IIFE corelează direct cu gradul de manifestare clinică a maladiei ischemice a cordului [22].

Deoarece patologia cardiovasculară este pe primul loc printre patologiiile asociate disfuncției erectile, în cadrul diagnosticului complex este necesar de a efectua investigații care determină capacitatea organismului către efortul fizic. Este demonstrat că, în timpul actului sexual frecvența cardiacă ajunge și se menține în limita a 130 bătăi pe minut, iar tensiunea arterială sistolică la circa 170 mmHg [4].

Pentru a unifica standardele de diagnostic și conduită terapeutică la pacientul cu DE și patologie cardiovasculară, în cadrul universității Princeton din SUA, începând cu anul 2000, au avut loc 3 conferințe internaționale care au elaborat un set de recomandări.

Conform recomandărilor celui de al 2 consens de la Princeton, un efort fizic similar activității sexuale asupra inimii îl are o plimbare pe jos la o distanță de circa 2 km pe o durată de 20 minute sau urcarea a 2 etaje timp de 10 secunde. Prin urmare dacă un bărbat cu patologie cardiovasculară suportă efortul respectiv, se consideră că el are resurse funcționale cardiovasculare suficiente pentru realizarea unui act sexual.

O metodă mult mai sigură constă în efectuarea probei de efort (tredmil test) conform protocolului Bruce. Dacă în decurs de 4 minute nu sunt prezente semne de ischemie a miocardului, activitatea sexuală ulterioară nu este contraindicată. O altă recomandare permite activitatea sexuală bărbaților cu risc redus a complicațiilor cardiovasculare, și anume pacienții cu angină pectorală stabilă CF I-II, precum și cei care urmează tratament medicamentos pentru angina pectorală stabilă formă ușoară, sau în absența semnelor de ischemie postșuntare a arteriilor coronariene, sau nu mai devreme de 8 săptămâni după un infarct miocardic necomplicat, sau insuficiență cardiacă cronică gradul I NYHA și tensiune arterială controlabilă.

Amânarea activității sexuale până la stabilizarea afecțiunii cardiace se recomandă pacienților cu risc crescut de dezvoltare a unui eveniment cardiovascular și include următoarele afecțiuni: angina instabilă sau refractară la tratament, hipertensiune arterială necon-

trolată medicamentos, insuficiență cardiacă severă (NYHA III sau IV), infarct miocardic în primele 2 săptămâni, tulburări severe de ritm cardiac [13].

Recomandările Conferinței 3 de la Princeton (2012) au ajuns mai departe și au luat în considerație că disfuncția erectilă poate fi un predictor al patologiilor cardiovasculare nemanifestate clinic. Astfel se recomandă evaluarea complexă cardiovasculară a tuturor bărbaților care prezintă semne de disfuncție erectilă, cu determinarea toleranței la efort fizic și stabilirea riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare (scăzut, mediu, crescut), conform SCORE. În situația unui risc scăzut poate fi inițiat orice tratament pentru disfuncție erectilă, riscul mediu impune unele investigații suplimentare, iar riscul crescut impune diagnostic și tratament prealabil al patologiei cardiovasculare posibile [17].

Tratamentul pacientului cu disfuncție erectilă și patologie cardiovasculară va fi orientat în 2 direcții: a) tratamentul patologiei cardiovasculare propriu zise, care în final va contribui la ameliorarea funcției erectile, b) tratamentul disfuncției sexuale poate contribui la ameliorarea patologiei cardiovasculare.

Tratamentul va începe întotdeauna cu măsuri orientate la diminuarea factorilor de risc modificabili (fumat, hipodinamie, dislipidemie etc.) Disfuncția erectilă este adeseori un eveniment motivațional important, care va stimula bărbatul la modificarea stilului de viață și la respectarea acelor recomandări care în alte condiții pot fi ignorate [11,24].

Terapia de primă linie în tratamentul disfuncției erectile sunt inhibitorii de fosfodiesterază tip 5: sildenafil, vardenafil sau tadalafil.

Sildenafilul, primul preparat elaborat în anii 90 ai secolului XX, este cel mai studiat și până în acest moment indicat la cel mai mare număr de pacienți. Primul studiu despre acțiunea sildenafilului publicat de Goldstein arăta o ameliorare a erecției la 77% și 84% pacienți, în dependență de doză, 50 sau 100 mg. Efectul preparatului apare la circa 30 minute de la administrare și se menține circa 4 ore, dar cu variații destul de semnificative de la 14 minute la 12 ore. Efectele adverse au fost tranzitorii, majoritatea pacienților interpretându-le ca minore ce nu au necesitat întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente efecte adverse: cefalea -18%, bufeuri de căldură - 10%, dispepsia - 6%, tulburări ale vederii - 2%. De menționat că tulburările tranzitorii de percepere a culorilor apar în special la dozele de 100 mg [9].

Vardenafilul este alt inhibitor al PDE5, care din punct de vedere farmacocinetic este apropiat de sildenafilul, dar cu selectivitate și biodisponibilitate biologică mai mare. Dozele de vardenafil sunt de 5, 10 și 20 mg. Absorbția din tractul gastrointestinal este

rapidă, cu concentrație plasmatică maximă de la 15 la 30 minute de la utilizare, ce se menține timp de 120 minute. La administrarea zilnică nu se produce cumularea preparatului în organism. Eficiența vardenafilului este asemănătoare sildenafilului, la fel sepecificul efectelor adverse, dar datorită selectivității sporite mai puțin pronunțate. Au fost semnalate: cefalea -13%, dispepsia - 6%, fluș 0,4%, rinită - 0,3%, care au fost și cele mai frecvente cauze de întrerupere a tratamentului [20,25].

Tadalafilul, următorul inhibitor al PDE-5, se deosebește mult de predecesorii săi prin perioada de semieliminare de 17,5 ore, a acțiunii inhibitorii de circa 36 ore, precum și prin posibilitatea de administrare concomitentă cu alimente copioase care nu influențează farmacocinetica preparatului. În studii randomizate eficiența tadalafilului a fost de 81%, inclusiv la 59% erecția s-a restabilit până la nivel normal, iar la 75% a fost suficientă pentru realizarea unui act sexual. Cele mai frecvente efecte adverse ale tadalafilului au fost cefalea (14%), mialgia și lombalgia (5%), dispepsia 10%. La o serie de pacienți efectele adverse pot avea o durată echivalentă cu acțiunea preparatului [2].

Prezența DE la pacientul cu diabet zaharat implică un risc crescut către manifestări cardiovasculare, atât din cauza disfuncției endoteliale, cât și a microangiopatiei și dezvoltării fibrozei. De obicei pacienții cu DZ sunt mai refracteri la administrarea inhibitorilor de PDE5, cu o rată de răspuns mult mai mică comparativ cu populația generală. Pentru a ameliora rezultatele tratamentului s-a propus administrarea îndelungată a preparatelor, care va ameliora funcția endoteliului, menține musculatura netedă a arteriolelor și scade nivelul de fibroză a țesuturilor [7].

În ultimii ani apar tot mai multe publicații despre prioritățile administrării zilnice a dozelor mici de inhibitori PDE5, inclusiv la pacienții cu patologie cardiovasculară. S-a demonstrat că, administrarea zilnică a preparatelor este efectivă la bărbații care nu au reacționat la administrarea la necesitate, îndeosebi la cei care au avut întreruperi îndelungate în activitatea sexuală [14, 18, 27].

Inhibitorii de PDE5 au revoluționat tratamentul DE, inclusiv la pacienții cu patologie cardiovasculară, totuși mulți pacienți renunță la un moment să utilizeze preparate din grupa respectivă din diverse motive, în special a efectelor adverse sau psihologice. În anul 2012 a fost lansat un nou inhibitor PDE5, supraselectiv și cu reducerea de 2-3 ori a efectelor adverse, avanafil. Datorită acestui fapt, precum și a toleranței mai bune, rapidității instalării efectului, în mediu 15 minute, avanafilul este recomandat în special persoanelor în vârstă, cu un ritm redus al activității sexuale.

Către acest moment nu sunt studii randomizate, privitor la siguranța avanafilului, comparativ cu alți inhibitori la pacienții cu patologie cardiovasculară [6].

Toți inhibitorii PDE5 au o contraindicație absolută - utilizarea concomitentă de nitrați, datorită acțiunii sinergice asupra efectului vasodilatator, care se poate solda cu hipotensiune arterială severă și stop cardiac. Deja la 2 ani de la punerea pe piață a sildenafilului în literatură au fost descrise peste 500 cazuri de deces în urma utilizării preparatului, sau circa 50 cazuri la 1 milion de pastile prescrise [15].

Prin urmare, apare întrebarea utilizării inhibitorilor de PDE5 la pacienții cu patologie cardiovasculară. S-a demonstrat că sildenafilul ameliorează erecția inclusiv la pacienții cu angina pectorală stabilă, nu crește riscul de complicații cardiovasculare sau infarct miocardic, nu scade capacitatea de contracție a miocardului și nu influențează consumul de oxigen, ba chiar poate reduce acest risc prin ameliorarea microcirculației la nivel de arterii coronariene [12].

Mai mult, deoarece fosfodiesteraza tip 5 este prezentă și în alte țesuturi, inclusiv respirator sau cardiac, unii cercetători utilizează inhibitorii de PDE5 pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare idiopatică, a anginei pectorale sau a insuficienței cardiace sistolice [23].

Studiile efectuate pe tadalafil în doze de 20 mg, arată că el nu acționează semnificativ asupra tensiunii arteriale sau a pulsului. Nu a fost semnalată influența tadalafilului asupra creșterii incidenței infarctului miocardic. Luând în considerație perioada mare de eliminare, tadalafilul nu se va prescrie pacienților care potențial pot necesita administrarea de nitrați și anume: pacienții cu infarct miocardic în ultimele 90 de zile, pacienții cu angină instabilă sau angină care survine în cursul actului sexual, pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II-III NYHA în ultimele 6 luni, pacienții cu aritmii necontrolate, hipotensiune (< 90/50 mm Hg) sau hipertensiune necontrolată, pacienții cu accident vascular cerebral în ultimele 6 luni [8].

Se va avea în vedere faptul că, uneori o scădere mai pronunțată a tensiunii arteriale se poate observa la administrarea concomitentă a inhibitorilor PDE5 cu alte preparate antihipertensive (blocatori ai receptorilor de angiotensină, antagoniști ai canalelor de Ca, diuretice, B-blocante etc.). De obicei această hipotensiune este tranzitorie și nu necesită măsuri terapeutice. Totuși se recomandă un interval de minim 4 ore între administrarea, de exemplu a α -Blocantelor și a sildenafilului, cu ajustarea dozelor la ultimul, de obicei cu 50% față de doza uzuală [8].

În același timp există opinii, că utilizarea concomitentă a inhibitorilor de PDE5 și a preparatelor antihipertensive, altele decât nitrații, la majoritatea

subiecților scad nesemnificativ tensiunea arterială cu circa 2-3 mmHg, iar la cei care totuși se produce acest fenomen, el nu este dependent de doza de inhibitor PDE5. Dacă totuși, la pacientul care administrează un inhibitor de PDE5 s-a produs un fenomen cardiovascular, utilizarea uzuală a nitraților este permisă nu mai devreme de 24 ore după sildenafil sau vardenafil, și nu mai devreme de 48 ore după tadalafil [21].

Deoarece inhibitorii de PDE5 au o serie de contraindicații, se studiază elaborarea altor grupe de medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile. La începutul secolului XX, în Federația Rusă au fost efectuate și publicate studii științifice despre efectul benefic asupra endoteliului vascular al preparatului homeopatic Impaza. Impaza este descris ca un preparat cu acțiune patogenică, manifestată prin creșterea producției endogene de oxid nitric, mediator important al funcției endoteliului și al erecției. Cu toate că eficiența sa este inferioară inhibitorilor PDE5, preparatul permite o restabilire parțială a funcției erectile la pacienții care au contraindicații la alt tip de tratament. Studiile în direcția dată continuă [27, 28].

Terapia de substituție cu testosteron la pacienții cu disfuncție erectilă și patologie cardiovasculară este un alt aspect controversat și neelucidat pe deplin. Este cunoscut că, la bărbatul adult, trecut de 50 ani, se atestă scăderea progresivă a nivelului de testosteron, responsabilă de cele mai multe ori de eșecul administrării inhibitorilor de PDE5. În atare situații tratamentul de substituție cu testosteron se impune și este o soluție optimă. Testosteronul însă, nu este considerat un preparat cardiovascular. Majoritatea medicilor interniști sau cardiologi au reticiențe majore în utilizarea preparatelor hormonale și se opun administrării lor. În același timp, hipogonadismul duce la apariția dislipidemie, obezității, insulinorezistenței, hipertensiunii arteriale etc... fiind adeseori o parte componentă a sindromului metabolic. Ameliorarea parametrilor susnumiți în urma utilizării terapiei de substituție ar trebui să fie un argument forte, pro. Majoritatea studiilor clinice prospective arată că normalizarea nivelului de testosteron până la parametri fiziologici, restabilesc profilul lipidic, scad nivelul mediatorilor inflamației și glicemia. Prezența patologiilor cardiovasculare nu constituie o contraindicație pentru terapia de substituție hormonală. Doar 2 contraindicații absolute vor fi luate în considerație: cancerul de prostată și cel al glandei mamare. Prezența stazei pulmonare la bolnavii cu insuficiență cardiacă și valorile hematocritului mai mari de 50% constituie o contraindicație relativă. În asemenea situații se recomandă tratament complex, preparatele antiagregante fiind indispensabile [3, 26].

Bibliografie

1. Araujo A., Trivison T., Ganz P. Erectile dysfunction and mortality. *J Sex Med.* 2009; 6: 2445-54.
2. Brock G., McMahon C., Chen K.. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332 – 1336.
3. Buvat J., Maggi., Guay A., Torres L. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med.* 2013; 10: 245-84.
4. Cheitlin M.D. Sexual activity and cardiac risk. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24-28.
5. Chew K., Finn J., Stuckez B., Gibson N. Erectile dysfunction as a predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked data study. *J Sex Med.* 2010; 7 (1): 192-202.
6. Corona G., Rastrelli G., Burri A. et al The safety and efficacy of Avanafil, a new 2 generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016; 15(2): 237-247.
7. Francis S., Corbin J. PDE5 inhibitors: targeting erectile dysfunction in diabetics. *Curr Opin Pharmacol.* 2011; 11 (6): 683-688.
8. Giuliano F., Jacson G., Montorsi F. et all. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract.* 2010; 64 (2): 240-255.
9. Goldstein I., Lue T., Padma-Nsthan N. Sildenafil Study Group. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol.* 1998; 167: 1197-203.
10. Guiliano F., Varanese L. Tadalafil: a novel treatment for erectile dysfunction. *Eur Heart J* 2000. 4: (SupplH): H24 – H31.
11. Gupta B., Clifton M., Prokop L. et all The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Atch Inter Med.* 2011; 171 (20): 1797-803.
12. Herrmann H., Chang G., Klughertz B., Mahoney P. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000. 342: 1622-1626.
13. Kostis J., Jacson G., Rosen R., et all. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Seond Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol:* 2005; 96 (2): 313-321.
14. Lee K., BrokG. Daily dosing of PDE5 inhibitors: where does it fit in? *Curr Urol Rep.* 2013; 14 (4): 269-78.
15. Mitka M. Some men who take VIAGRA die – why? *JAMA.* 2000; 283 : 590 – 591.
16. Montorsi P., Montorsi F., Schulman C. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003; 44: 352-354.
17. Nehra A., Jacson G., Miner M., et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clinic Proc:* 2012; 87: 766-778.
18. Öz dabakoğlu O., Güllülü S., Aydinlar A. et al. Evaluation of arterial stiffness and cardiac function in patients with vascular erectile dysfunction: acute effects of

phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil. *Int J of Impotence Research*. 2016. online doi:10.1038/ijir.2016.47.

19. Rosen R., Riley A., Wagner G. et al. „The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.” *Urology*: 1997; 49: 822-830.

20. Sorbera L., Martin L., Rabasseda X., Castaner J. Vardenafil. *Drugs of the Future* 2001; 26: 141-144.

21. Viigimaa M., Vlachopoulos C., Doumas M. Erectile dysfunction in Hypertension and Cardiovascular Disease: A Guide for Clinicians. Springer. 2014. p.185-193.

22. Vlachopoulos C., Terentes-Printzos D., Ioakemidis N. Prediction of cardiovascular events and all cause mortality with erectile dysfunction. A systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*: 2013; 6: 99-109.

23. Vlachopoulos C., Ioakemidis N., Rokkas K. et al. all Cardiovascular effects of PDE5 inhibitors. *J Sex Med*. 2009; 6: 658-74.

24. Voznesensky I., Delay K., Hellstrom W. Advances in pharmacotherapy for erectile dysfunction and associated cardiac impact. *Expert opinion on Pharmacotherapy*. 2016; 17: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1241766>

25. Young J. Vardenafil. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1487-1496.

26. Yousef A., Dany J., Yassin A. Erectile dysfunction is a prognostic indicator of comorbidities in men with late onset hypogonadism. *The Aging Male*. 2015: Early online: DOI: 10.3109/13685538.2015.1046044.

27. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Музалевская Н.И. Некоторые особенности лечения эректильной дисфункции у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*: 2008. 4: 60-63.

28. Мазо Е. Б., Гамидов С. И., Овчинников Р. И. Открытое несравнительное исследование препарата импазы для лечения Эректильной дисфункции. *Урология*. 2003 : 3: 52-55.

STUDIUL IMUNITĂȚII CELULARE ȘI UMORALE LA PACIENȚI CU UROLITIAZĂ COMPLICATĂ

Emil Ceban¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Pavel Banov¹ – asist. univ.,

Andrei Galescu² – dr. șt. med.,

Andrei Bradu¹ – asist. univ.,

Andrei Josan¹ – doctorand

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Secția Urologie, IMSP Spitalul Clinic Republican

tel: +373 22 205525, pavel.banov@usmf.md

Rezumat

Litiază renală, în special cea complicată, coraliformă și infectată, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator general care afectează funcționarea sistemului imun nespecific, umoral și celular. Tratamentul chirurgical al nefrolitiaziei este în strânsă corelație cu terapia medicamentoasă a infecției urinare, una din cauze fiind micșorarea statusului imun. În lucrare este efectuată evaluarea preoperatorie a statusului imunologic la 58 pacienți cu litiază renală, preponderent litiază coraliformă. Analiza statusului imunologic la această categorie de pacienți a demonstrat că litiază urinară complicată decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului, aceste modificări fiind mai exprimate la nivelul celular și umoral al imunității.

Cuvinte-cheie: urolitiază complicată, evaluare imunologică, imunitatea umorală și celulară

Summary. The assay of cellular and humoral immunity in patients with complicated urolithiasis

The treatment of complicated nephrolithiasis, especially surgical, is closely related to drug therapy of urinary infection, one of the reasons being reduction of immune status. In the same time, prolonged persistence of kidney stone cause the development of general inflammatory syndrome affecting the functioning of the unspecific humoral and cellular immune system. The work is performed evaluating the immunological status preoperatively in 58 patients with complicated lithiasis. Analysis of immune status in these patients demonstrated that complicated urolithiasis resulting in significant changes in the immune system, these changes being expressed at the cellular and humoral level of immunity.

Key words: complicated urolithiasis, immunological evaluation, cellular and humoral immunity assay

Резюме. Исследование клеточного и гуморального иммунитета у больных с осложненным уролитиазом
Мочекаменная болезнь, особенно осложненная, кораллоподобная и инфицированная, как правило, способствует

et dezvoltării inflamatorului sindrom, influențând funcționarea sistemului imunitar și celular. Tratatul chirurgical al nefrolitiazelor necesită o abordare simultană a terapiei infecției tractului urinar, una din cauzele scăderii statutului imunitar. În prezentul studiu a fost realizată o evaluare preoperatorie a statutului imunitar la 58 pacienți cu calculi renali, în principal de tip coralar. Analiza statutului imunitar la acești pacienți a arătat că boala este însoțită de modificări semnificative în sistemul imunitar, reflectate atât la nivel celular, cât și la nivel humoral.

Cuvinte cheie: calculi renali, statut imunitar, celule și imunitate humorală

Introducere. Litiaza renală (LR) este un sindrom complex care include: dereglarea metabolismului în organismul uman al unui șir de substanțe litogene, dereglarea transportului acestora prin intestin, rinichi și căile urinare, modificări patologice ale caracteristicilor fizico-chimice și biologice ale urinei, crearea unor condiții favorabile pentru formarea cristalelor și a calculilor renali [1,2]. Această boală este o problemă importantă în urologia modernă deoarece ocupă unul dintre locurile de frunte în structura bolilor urologice în toate regiunile globului pământesc.

Litiaza renală este una dintre cele mai frecvente patologii din structura bolilor urologice și se depistează la aproximativ 1-3% din populația generală [2,3,4]. Este bine cunoscut faptul că urolitiaza afectează preponderent persoanele de vârstă productivă, fiind foarte rară la bătrâni și copii, având o frecvență de peste 70% la pacienții ce cuprind vârsta 20-50 de ani, fapt care duce la pierderea capacității de muncă [3,4]. După datele unor autori [5] 8,9% din bărbați și 3,2% din femei pe parcursul vieții suportă urolitiaza.

În prezent, în țările înalt dezvoltate 400 de mii de persoane din 10 milioane suferă de LR. Anual se înregistrează 85000 de cazuri noi de LR, dintre care la 62000 boala poartă caracter recidivant [1,3,5]. Prevalența mondială este estimată între 1-5%, în țările dezvoltate 2-13% (cu o variație foarte mare de la țară la țară), în cele în curs de dezvoltare 0,5-1%. Probabilitatea generală a populației de a dezvolta calculi diferă în diferite părți ale lumii: 1-5% în Asia, 5-9% în Europa, 13% în America de Nord. Incidența anuală a urolitiazelor este de aproximativ 0,1-0,4% din populație (România, Republica Moldova).

Majoritatea cercetătorilor subliniază că, chiar și după primul episod de migrare sporadică a calculului din rinichi, există posibilitatea de recidivare a patologiei în următorii 5 ani, care variază între 27% și 50% [10].

LR deține locul trei în structura cauzelor de deces a pacienților cu patologii urologice [4,5]. În 28,4% din cazurile de nefrectomie acestea sunt cauzate de LR complicată care, dacă este bilaterală, se poate agrava cu complicații obstructive și insuficiență renală acută sau cronică [5]. Ultimii ani au vădit numărul de

nefrectomii pe motiv de litiază complicată și infectată și în Republica Moldova.

Există multiple publicații științifice care demonstrează că infecția urinară este un factor etiologic important al LR. Într-o mare măsură un rol etiologic și patogen în dezvoltarea LR îl are pielonefrita cronică, însă, ca complicație, LR poate apărea și în inflamația cronică a căilor urinare superioare și inferioare [3-7].

Infecția urinară, în unele cazuri, precede dezvoltarea LR și poate servi drept factor declanșator pentru dezvoltarea acesteia. În alte cazuri, ea se asociază LR apărute din alte cauze infecțioase. La asocierea factorilor metabolici și a celor infecțioși, de obicei, se formează calculi renali cu compoziție chimică mixtă ce conțin fosfați. În general, infectarea căilor urinare se depistează în 80% din cazurile de LR [7].

Rolul anumitor microorganisme în dezvoltarea LR este ambiguu. Un șir de micobacterii sunt cauza pur „locală” a calculilor fosfați secundari. Acesta include microflora care sintetizează ureaza: *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. Alte micro-organisme – *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *E. Coli*, *Klebsiella* – nu elimină urează, dar pot potența LR din cauza procesului inflamator propriu-zis, a creșterii conținutului de mucoproteine, urostazei, dereglărilor refluxului limfatic din rinichi și transportului substanțelor litogene în sistemul tubular renal. Microorganismele care nu elimină ureaza nu influențează asupra compoziției chimice a calculilor urinari, însă accelerează formarea calculilor de orice origine din contul modificărilor patologice în rinichi și urină enumerate anterior [1,4,5,7].

În ultimul timp s-a demonstrat că calculii cu structură chimică de oxalat de calciu pot avea în geneza sa și cauză infecțioasă. Nanobacteriile intracelulare care sunt depistate în calculii sistemului urinar sunt capabili să formeze și să producă un înveliș cu structură chimică de fosfat care ulterior se transformă într-un nucleu de cristalizare cu depunerea ulterioară a particulelor și creșterea calculilor.

Formarea calculilor în țesutul renal duce nemijlocit la dereglări importante a urodinamicii în sistemul calice bazinet cu un efect negativ asupra epiteliului căilor urinare și ca rezultat devine unul din factorii

importanți în declanșarea proceselor inflamator infecțioase cronice în rinichi. Dintre patologii care declanșează insuficiența renală cronică, pielonefrita secundară care se dezvoltă ca urmare a prezenței calculilor în rinichi ocupă locurile de frunte [3,5,10].

Un rol destul de important în formarea calculilor ca punct etiopatogenetic îl constituie pielonefrita cronică [1,5,7]. În prezența calculilor în 92% cazuri (100% în litiaza coraliformă) decurg cu fon permanent de atacuri de pielonefrită.

Studiile de specialitate demonstrează că și în așa zisa litiază aseptice sunt prezente permanent procesele inflamatorii [1,2]. Veriga patogenetică comună a urolitiazii o reprezintă tubulopatiile congenitale și dobândite. Un rol deosebit de important în etiopatogenia calculilor renali recidivanti îl constituie pielonefrita cronică fiind demonstrat faptul că de activitatea procesului inflamator depinde accelerarea secreției substanțelor litogene [1,2].

Cercetările contemporane demonstrează mecanismele imunologice sunt unele din factorii importanți în patogenia pielonefritei cronice calculoase [7].

Cercetările actuale nu au reușit să demonstreze în totalitate verigile patogenetice ale sistemului imun în patogenia la diferite etape de decurgere a urolitiazii și pielonefritei cronice. O atenție deosebită însă se acordă asupra reacțiilor imunopatologice și corecției acestora [10].

Corecția manifestărilor imunopatologice la pacienții cu urolitiază complicată cu pielonefrită cronică secundară reprezintă una din perspectivele de tratament în urologie.

Este cunoscut faptul că procesul microbial infecțios îndelungat duce la dereglări impunătoare în statusul imun care poate duce ulterior la dezvoltarea imunodeficienței locale sau să dezvolte sensibilizarea organismului cu toxinele inflamatorii cu dezvoltarea reacțiilor inflamatorii generalizate.

Litiaza renală, în special complicată, contribuie la dezvoltarea sindromului inflamator general care afectează funcționarea sistemului imun nespecific, umoral și celular. Aceste modificări sunt asociate cu majorarea concentrației substanțelor biologice active proinflamatorii, care afectează funcționarea diferitelor organe și sisteme, iar la nivel local contribuie la dezvoltarea și progresia procesului fibrotic în parenchimul renal și sistemul calice-bazinet, afectând proprietățile antilitogene ale urinei [11,12].

În acest context este necesar de menționat că orice proces inflamator este practic întotdeauna însoțit de scăderea limfocitelor T. Aceasta se observă în procesele inflamatorii de diverse etiologii, fără excepții: infecții, procese inflamatorii nespecifice, procese distructive a țesuturilor și a celulelor postoperator, trau-

me, combustii, infarcte, procesele distructive ale formațiunilor tumorale maligne, modificări trofice ș.a. În principiu, deplasarea celulelor T este direct proporțională cu intensitatea procesului inflamator. Pentru diagnosticarea procesului inflamator o semnificație primordială are însuși faptul de scădere a numărului de limfocite T în sânge. Limfocitele T reacționează cel mai rapid la prezența procesului inflamator prin scădere [11,12].

O anumită importanță are aprecierea compoziției imunoglobulinelor pentru determinarea regiunilor predominante de afectare (mucoasele conjunctivale, sau țesuturi mai profunde). Procesele inflamatorii pe mucoase deseori decurg predominant cu mărirea cantității de IgA sau în cazurile de scădere a rezistenței organismului cu diminuarea producerii de IgA. În procesul inflamator, legate de contactul primar al organismului cu acest tip de antigen, în termeni precoce crește conținutul de IgM, iar apoi crește conținutul de IgG. La contactul repetat cu acest tip de antigen la etape primare de dezvoltare a reacției inflamatorii are loc creșterea nivelului de IgG și IgA.

În implicarea terapeutică cu preparate imunomodulatoare trebuie de ținut cont de faptul că preparatele imunomodulatorii interacționează la diferite verigi patogenetice ale imunității și anumite preparate imunomodulatorii folosite haotic fără indicații precise pot da efectul de imunosupresie [1,9,10,11].

Dereglările semnificative în parenchimul renal în procesele inflamatorii argumentează cercetările și corecția statutului imun la pacienții cu urolitiază și pielonefrită secundară.

Scopul studiului de a studia imunitatea celulară și cea umorală la pacienții cu urolitiază complicată pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului postoperator și cel antirecidivant.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienți cu litiază renală complicată tratați în clinica de urologie și nefrologie chirurgicală a IP USMF „Nicolae Testemițanu” Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2010 – 2014.

Studiul modificărilor inflamatorii la pacienții cu litiază renală a cuprins 58 pacienți cu diferite forme de urolitiază tratată chirurgical și 30 de persoane din lotul martor. Ambele grupe au fost omogene după gender și vârstă. Persoanele din lotul martor au fost practic sănătoase. Organizarea studiului astfel permite evidențierea modificărilor patologice specifice pentru urolitiază complicată, care solicită tratamentul chirurgical, în comparație cu persoane sănătoase.

Metodele de laborator speciale au fost utilizate pentru examinare a imunității celulare și umorale, gravității procesului inflamator.

Evaluarea imunității la bolnavii cu urolitiază

complicată s-a efectuat la internare înainte de tratament. Pentru aprecierea modificărilor imunității celulare a fost aplicată metoda clasică de formare a rozetelor cu eritrocite de ovine. Au fost apreciați următorii parametri: limfocitele T-active, T-totale, T-morule, T-helper (Th), T-supresor (Ts), indicele Th/Ts, limfocitele B. Imunitatea umorală a fost evaluată prin determinarea cantitativă a IgG, IgA și IgM prin metoda de imunodifuzie în gel (Mancini). Suplimentar, spectrofotometric, a fost determinat nivelul complexelor imune circulante (CIC). Studiul a fost efectuat în laboratorul imunologic al IMSP Spitalul Clinic Republican.

Statutul inflamator general a fost evaluat prin examinarea nivelului citokinelor și substanțelor biologice active proinflamatorii: interleukinei 1 β (IL-1 β), interleukinei 2 (IL-2). Aceste substanțe au fost evaluate în serul sangvin prin metoda imunoenzimatică ELISA. Pentru testare au fost utilizați reagenții Companiei „Бектор Бект” (Federația Rusă) și kit-urile DIA Source ImmunoAssays (Belgia). Studiul s-a desfășurat în cadrul laboratorului Imunologie al IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a utilizat programul SPSS (versiunea 20.0). A fost folosită statistica descriptivă și comparativă (testul t-Student). Datele sunt prezentate după formula Mean \pm Standart Error of Mean. Pragul de semnificație pentru comparații a fost stabilit la 5% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții. În lotul de studiu au fost incluși 58 de pacienți (bărbați – 19, femei – 39) cu vârsta cuprinsă între 23 și 70 ani ($46 \pm 8,5$ ani), la care sa studiat particularitățile imunologice a urolitiazii complicate în dependență de activitatea procesului inflamator.

Minoritatea pacienților investigați au avut vârsta

de 18-30 de ani (6 persoane, 10,3% pacienți). Majoritatea pacienților investigați au avut de la 31 până la 60 de ani: 39 persoane (67,3%). Numărul pacienților în vârstă de peste 60 de ani a fost relativ mai mic și a constituit 13 (22,4%) (Figura 1).

Litiază urinară pe dreapta a fost diagnosticată la 33 (56,9%) pacienți, litiază urinară pe stânga – la 22 (37,9%) pacienți și litiază bilaterală – numai în 3 (5,2%) cazuri. Calculi coraliformi au fost depistați la 2 (3,4%) pacienți (Tabelul 1), iar calculi multipli – la 3 (5,2%) bolnavi.

Tabelul 1

Indicii studiați la pacienți cu urolitiază complicată

Indicii	n	%
Pielonefrita calculoasă:		
Absentă	37	63,8
Latentă	9	15,5
Acutizare	12	20,7
Localizare rinichiul/ureterul	36/22	62,1/37,9
Localizare dreapta/stânga multiplă	33/22 3	56,9/37,9 5,2
Litiază coraliformă	2	3,4
Tratament aplicat:		
ESWL	21	36,2
Ureteroscopie	12	20,7
Pielolitomie	25	43,1

Au fost aplicate diferite metode de tratament la pacienții incluși în studiu (Tabelul 1). Majoritatea pacienților a fost tratată prin pielolitomie – 25 (43,1%). Restul intervențiilor a inclus: ESWL – 21 (36,2%) pacienți, ureteroscopie – 12 (20,7%) pacienți.

Rezultatele studierii imunității obținute în studiu sunt prezentate în Tabelul 2.

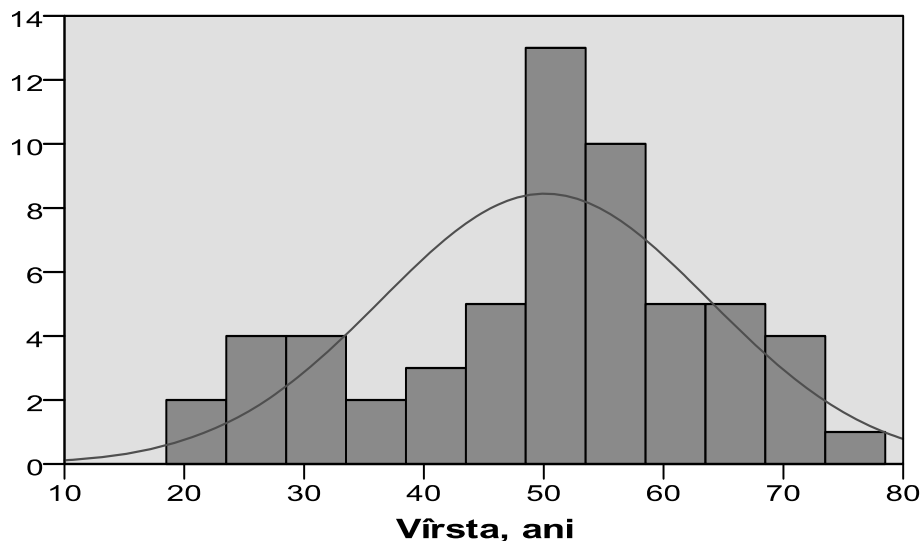


Figura 1. Distribuția pacienților conform vârstei

Tabelul 2

Indicii stării imunității celulare și umorale la pacienți cu urolitiază complicată

Indicii (%)	Lotul martor n=30	Lotul de studiu n=58	p
T total	65,3±1,6	53,5±1,2	p<0,001
T active	27,6 ± 0,5	18,2±0,7	p<0,001
T morule	27,0 ± 3,0	17,6±0,8	p<0,001
T supresori	12,3±1,5	19,2±1,4	p<0,01
T helperi	44,0±2,0	34,5±1,6	p<0,001
B limfocite	14,0±0,7	10,8±0,3	p<0,001
Ig G, g/l	12,4±0,3	9,68±0,32	p<0,001
Ig A, g/l	2,7±0,15	1,2±0,03	p<0,001
Ig M, g/l	1,8±0,07	3,96±0,02	p<0,001
iL-1β, pg/ml	24,6±1,5	68,6±1,5	p<0,001
iL-2, pg/ml	2,4±0,12	3,6±0,36	p<0,01

După cum este demonstrat în Tabelul 2 la pacienții în faza activă a pielonefritei cronice calculoase sa depistat o micșorare semnificativă a T-limfocitelor în comparație cu indicii normali (de la 65,3±1,6 până la 53,5±1,2%, p<0,001) în majoritate din contul T-helperi (de la 44±2,0 până la 34,5±1,6%, p<0,001). Creșterea numărului de T-supresori tot a fost semnificativă (de la 12,3±1,5 până la 19,2±1,4%, p<0,01).

Conținutul B limfocitelor sa micșorat de 1,3 ori în comparație cu norma (de la 14,0±0,7 până la 10,8±0,3%, p<0,001), IgA – de 2,3 ori (de la 2,7±0,15 până la 1,2±0,03 g/l, p<0,001), IgG – de 1,3 ori (de la 12,4±0,3 până la 9,68±0,32 g/l, p<0,001) cu o creștere a valorilor în plasmă a nivelului Ig M (de la 1,8±0,07 până la 3,96±0,02 g/l, p<0,001). Indicii obținuți ale interleucinei-1β depășeau valorile normale cu 2,7 ori, fiind statistic semnificativ (de la 24,6±1,5 până la 68,6±1,5, p<0,001), pe când valorile interleucinei-2 – numai de 1,5 ori (de la 2,4±0,12 până la 3,6±0,36, p<0,01).

Din acest motiv, rezultatele obținute în studiu nostru asupra pacienților cu urolitiază complicată ne atestă prezența imunodeficienței severe, cu o incapacitate funcțională a celulelor T și B care fundamentează concluzia de a administra în tratamentul pielonefritei cronice calculoase nu numai antibiotice, dar și terapie imunomodulatorie eficace.

Studiile efectuate au permis să demonstreze faptul că litiaza renală decurge cu schimbări semnificative al imunității celulare, umorale și nespecifice, iar majorarea quasiconstantă a concentrației substanțelor biologice active proinflamatorii în serul sanguin reflectă o stare de inflamație cronică. Aceste modificări fiind mai exprimate la nivel celular și umoral al imunității. Aprecierea statusului imun la această catego-

rie de pacienți permite aprecierea tacticii medicamentose da tratament în perioada pre- și postoperatorie. Dereglările statutului imun este urmată de reducerea semnificativă a imunității celulare cu scăderea nivelului de IgA și IgG și creșterea valorilor serice de IgM, interleucinelor 1β și 2 care necesită suplimentar la terapia de bază cu antibiotice și o terapie imunomodulatorie eficace contemporană.

Concluzii

1) Litiaza renală decurge cu schimbări semnificative din partea sistemului imun al organismului. Aceste modificări fiind mai exprimate la nivel celular și umoral al imunității.

2) Aprecierea statusului imun la această categorie de pacienți permite aprecierea tacticii medicamentose de tratament în perioada pre- și postoperatorie.

Bibliografie

1. Tiselius Hans-Göran Recurrence Prevention in Patients with Urinary Tract Stone Disease. The Scientific World JOURNAL (2004) 4, 35–41.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. «МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ» СПб: Издательство «Питер», 2000. - 384 с. (Серия «Современная медицина»).
3. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. REVIEWS IN UROLOGY (2010) VOL. 12 NO. 2/3 e86-e96.
4. Türk C., Knoll T., Petrik A., Straub M. Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology 2012 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/20_Urolithiasis_LR%20March%2013%202012.pdf]
5. Michelle López Bernd Hoppe History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
6. Ramello A, Vitale C, Marangella M Epidemiology of nephrolithiasis. In *J Nephrol* (2000) 13:S65–S70.
7. Asper R. Epidemiology and socioeconomic aspects of urolithiasis. *Urol Res* (1984) 12:1–5.
8. López M., Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. In: *Pediatr Nephrol* (2010) 25:49–59.
9. Siener Roswitha. Impact of dietary habits on stone incidence. *Urol Res* (2006) 34: 131–133.
10. Douglass B. Clayton and John C. Pope IV The increasing pediatric stone disease problem *Ther Adv Urol* (2011) 3(1) 3-12.
11. Ceban E. Tratamentul multimodal al nefrolitiazii complicate. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău. 2014. 314 p.
12. Ceban E., Isac N., Galescu A., Banov P. ș.a. Aspecte clinico-imunologice a pacienților cu nefrolitiază. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Zilele Universității consacrate celor 65 ani, 13-15 octombrie. Ediția XI. Vol.4. Probleme clinico-chirurgicale. Chișinău, 2010, p.118-122.

STUDIU EPIDEMIOLOGIC RETROSPECTIV PRIVIND MORBIDITATEA PRIN HEPATITE CRONICE ȘI CIROZE HEPATICE

Angela Paraschiv – conf. univ., dr. șt. med.

Catedra de epidemiologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205325, angela.paraschiv@usmf.md

Rezumat

Hepatitele cronice și cirozele hepatice sunt o problemă stringentă de sănătate publică determinată de prevalența și mortalitatea înaltă cauzată de aceste patologii. Pentru soluționarea problemei date a fost realizat un studiu retrospectiv de analiză a situației epidemiologice privind hepatitele cronice și ciroze hepatice în decurs de 17 ani (2000-2016). *Materiale:* dările de seamă nr.29-săn pentru anii 2000-2016. *Prin metoda epidemiologică de analiză* a fost determinată incidența, prevalența și mortalitatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice. În rezultatul studiului a fost determinată creșterea continuă atât a incidenței cât și prevalenței în patologiile menționate. În structura hepatitelor cronice 60% din cazuri sunt determinate de hepatite cronice de origine virală, iar ciroze de origine virală constituie 53%. În dinamica multianuală, hepatitele virale cronice au sporit de 3 ori în decurs de 17 ani analizați, iar cirozele hepatice aproape de 4 ori în aceeași perioadă de timp. Totodată, am constatat că în medie anual se înregistrează 26 decese ca rezultat al hepatitelor cronice și 3000 ca rezultat al cirozelor hepatice. *Concluzie.* Hepatitele cronice și cirozele hepatice sunt în continuă creștere, fapt ce determină o mortalitate înaltă ca rezultat al acestor patologii.

Cuvinte-cheie: hepatite cronice, ciroze hepatice, prevalența, mortalitatea

Summary. Retrospective epidemiological study of morbidity due to chronic hepatitis and liver cirrhosis

Chronic hepatitis and liver cirrhosis are severe public health problem due to the high prevalence and mortality caused by these pathologies. A retrospective analysis of the epidemiological situation regarding chronic hepatitis and cirrhosis was conducted within 17 years (2000-2016), in order to resolve this issue. *Materials:* Reports No.29-san for the years 2000-2016. *The epidemiological method of analysis:* there were determined the incidence, prevalence and mortality from chronic hepatitis and liver cirrhosis. As a result of the study, there were determined the continuous increase of incidence and prevalence of chronic hepatitis and liver cirrhosis. Chronic hepatitis of viral origin constitutes 60% of cases, and cirrhosis of viral origin represents 53% of cases. Chronic viral hepatitis has been increased by 3 times within 17 years, and liver cirrhosis increased almost by 4 times in the same period. However, we found that an average of 26 deaths as a result of chronic hepatitis and 3000 deaths as a result of liver cirrhosis are annually recorded. *Conclusion.* Chronic hepatitis and liver cirrhosis are increasing, which causes a high mortality as a result of these pathologies.

Key words: chronic hepatitis, cirrhosis, prevalence, mortality

Резюме. Ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости вследствие хронического гепатита и цирроза печени

Хронический гепатит и цирроз печени являются острой проблемой общественного здравоохранения в связи с высокой распространенностью и смертностью в результате этих патологий. Для решения данной проблемы был проведен эпидемиологический ретроспективный анализ ситуации в отношении хронического гепатита и цирроза печени в течение 17 лет (2000-2016). *Материалы:* отчеты №.29-Сан - за 2000-2016 гг. *Метод анализа:* была определена заболеваемость, распространенность и смертность от хронического гепатита и цирроза печени. В результате исследования было установлено непрерывное увеличение, как инцидентности, так и превалентности заболеваемости. В 60% случаях, хронические гепатиты имеют вирусное происхождение, а при циррозе печени вирусное происхождение составляет 53%. В многолетней динамике хронический вирусный гепатит увеличился в 3 раза за 17 лет, а цирроз печени почти в 4 раза за тот же период. Также, мы обнаружили, что среднегодовая смертность в результате хронического гепатита составляет 26 случаев, а при циррозе печени 3000 случаев. *Заключение.* Хронический гепатит и цирроз печени увеличивается, что приводит к высокой смертности в результате этих патологий.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, превалентность, смертность

Introducere. Hepatitele cronice și cirozele hepatice au fost, sunt și vor fi pentru umanitate în anii ce urmează una dintre problemele de sănătate extrem de serioase. Cercetările efectuate și evaluarea rezultatelor obținute în domeniul epidemiologiei și combaterii acestor patologii din ultimele decenii ale secolului

XXI au adus o contribuție remarcabilă la evaluarea semnificației mondiale și definirii ei ca problemă majoră de sănătate publică (Spînu C., 2008, 2009; Priscari V., 2013, Paraschiv A., 2016).

Necesitatea acestui studiu este dictată de faptul că hepatitele virale cronice și cirozele hepatice con-

stituie problemele majore de sănătate publică, datorită răspândirii globale, endemicității, morbidității și mortalității crescute cât și ratei înalte de invaliditate consecutiv cronicizării rapide a acestor patologii. Deși există strategii și instrumente efective pentru prevenirea, controlul și tratamentul hepatitelor virale, totuși conștientizarea scăzută asupra problemei a limitat impactul lor (Prisacari V., 2013).

Potrivit estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, circa 2 miliarde de oameni au contactat virusul hepatitei B (VHB), din ei 240 milioane au devenit purtători cronici fiind susceptibili infectării cu virusul hepatitei D (VHD), în special în țările cu venituri medii și joase, aproximativ 185 milioane sunt infectați cu virusul hepatitei C (VHC) și peste 10 milioane cu virusul hepatitei D (VHD). În majoritatea cazurilor oamenii nu sunt conștienți de infecție, de aceea de multe ori sunt depistate stadiile avansate ale bolii (Spînu C., 2009, Prisacari V., 2013; WHO, 2013, 2017).

Mai mult de 686 000 de oameni mor în fiecare an din cauza complicațiilor hepatitei B, inclusiv ciroză și cancer hepatic primar. Totodată, hepatita B prezintă un risc profesional important pentru lucrătorii din domeniul sănătății (Spînu C., 2009, WHO, 2013).

80-90% dintre copiii infectați în timpul primului an de viață dezvoltă infecții cronice iar copiii infectați înainte de vârsta de 6 ani dezvoltă infecții cronice în 30-50% ((Paба T., 2017).

Annual în diferite regiuni geografice sunt înregistrate peste 100 mii de cazuri de hepatită fulminantă, 400 mii de hepatite cronice și 700 mii de cazuri de ciroze hepatice, ceea ce duce la 780 mii decese anual ca urmare a hepatitei virale B și 500 mii urmare a hepatitei virale C (Spînu C., 2009).

Astfel, scopul acestui studiu vizează determinarea situației epidemiologice din țară privind hepatitele virale cronice și cirozele hepatice cu determinarea particularităților de evoluție în condițiile actuale.

Material și metode. Studiul dat se referă la studiul epidemiologic longitudinal retrospectiv ce include 17 ani (2000-2016). Pentru determinarea situației epidemiologice privind hepatitele cronice și cirozele hepatice au fost colectate Dărilor de seamă nr.29-săn. de la Centrul Național de Management în Sănătate pentru anii 2000-2016. A fost determinată atât incidența cât și prevalența prin patologii menționate. Totodată, a fost determinată mortalitatea cauzată de hepatite cronice și ciroze hepatice.

Rezultate. În ultimii ani se observă o creștere continuă a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice în Republica Moldova. Annual se înregistrează 74935 cazuri de hepatită cronică și 10082 cazuri de ciroze hepatice. Analiza epidemiologică retrospectivă efectuată pe o perioadă de 17 ani (2000-2016) relevă faptul că prevalența a sporit de aproape de 2 ori atât în cazul hepatitelor cronice cât și a cirozelor hepatice.

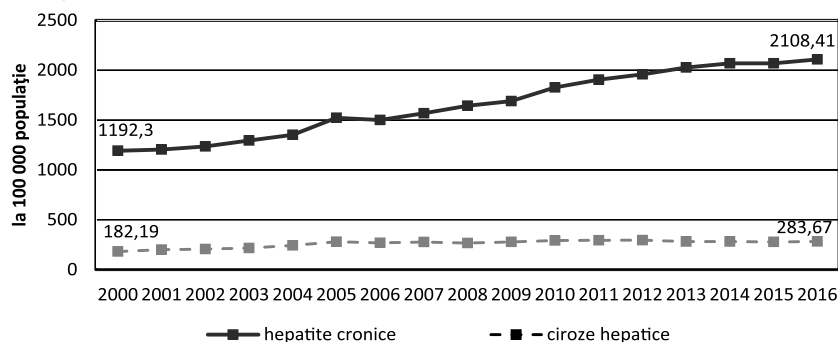


Figura 1. Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada aa. 2000-2016

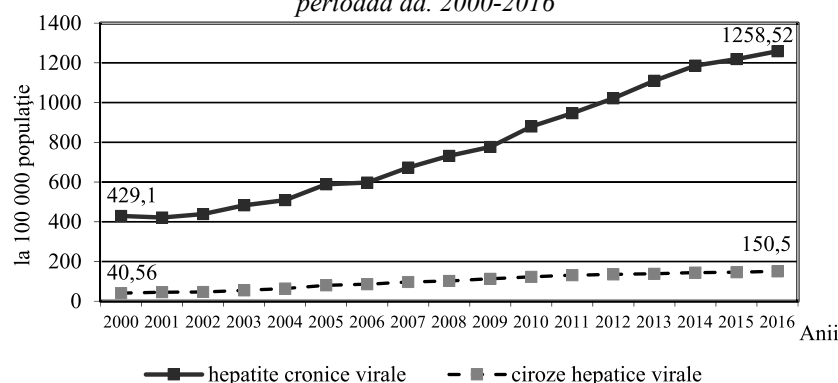


Figura 2. Dinamica prevalenței prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova, aa. 2000-2016

În structura hepatitelor cronice 60% din cazuri sunt determinate de hepatite cronice de origine virală, iar ciroze de origine virală constituie 53%. În Republica Moldova anual se înregistrează 44729 mii de bolnavi cu hepatite virale cronice și 5349 mii bolnavi cu ciroze hepatice. Efectuând analiza morbidității generale prin hepatite cronice și ciroze hepatice de origine virală pentru anii 2000-2016 am constatat o creștere continuă a acestora în dinamica multianuală. Astfel, hepatitele virale cronice au sporit de 3 ori în decurs de 17 ani analizați, iar cirozele hepatice aproape de 4 ori în aceeași perioadă de timp.

O situație similară se atestă și în depistarea cazurilor noi de hepatite virale cronice și ciroze hepatice, unde incidența a sporit de 2,25 ori și 3,61 ori respectiv. În acest context, menționez că din anul 2000 cazuri noi de hepatită virală cronică au sporit de la 42,49 cazuri la 100 mii populație până la 95,95 cazuri la 100 mii populație în anul 2016. În același timp cazuri noi depistate de ciroze hepatice de origine virală au sporit de la 6,01 cazuri la 100 mii până la 21,75 cazuri la 100 mii.

Structura etiologică atât al hepatitelor virale cronice cât și ciroze hepatice de origine virală denotă predominarea virusului B în toată perioada analizată

(2000-2016). Morbiditatea medie a hepatitelor virale cronice pentru 17 ani conform structurii etiologice este prezentată în figura 2. Hepatitele cronice cauzate de virusul B constituie în medie 458,95 cazuri la 100 mii populație, virusul C – 202,82 cazuri la 100 mii populație, virusul D – 32,41%00, iar hepatitele cronice de altă etiologie și neprecizate – 86,27%00.

Cirozele hepatice provocate de virusul B a fost determinat în medie la 43,0 persoane la 100 mii populație, cauzate de virusul C – 33,08 cazuri la 100 mii populație, virusul D - 8,12%00, iar ciroze de altă etiologie și neprecizate de laborator au constituit 14,86 cazuri la 100 mii populație.

În perioada anilor 2000-2016 prevalența hepatitei virale cronice B s-a majorat de la 223,33 la 100 mii locuitori în anul 2000 până la 756,25 în anul 2016, în cazul hepatitei C cronice prevalența s-a majorat de la 48,8 până la 401,37 în anul 2016, iar pentru hepatita virală D cronică prevalența a variat de la 12,6 în anul 2000 până la 43,30 în anul 2016 (fig.3). Țin să menționez că a scăzut numărul de hepatite cronice de altă etiologie și etiologie neprecizată de la 144,34 cazuri la 100 mii populație determinate în anul 2000 până la 57,60 cazuri la 100 mii populație în anul 2016.

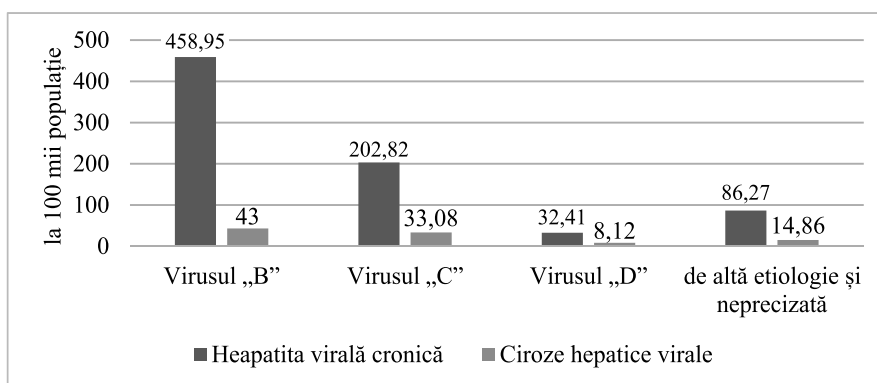


Figura 3. Morbiditatea prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată

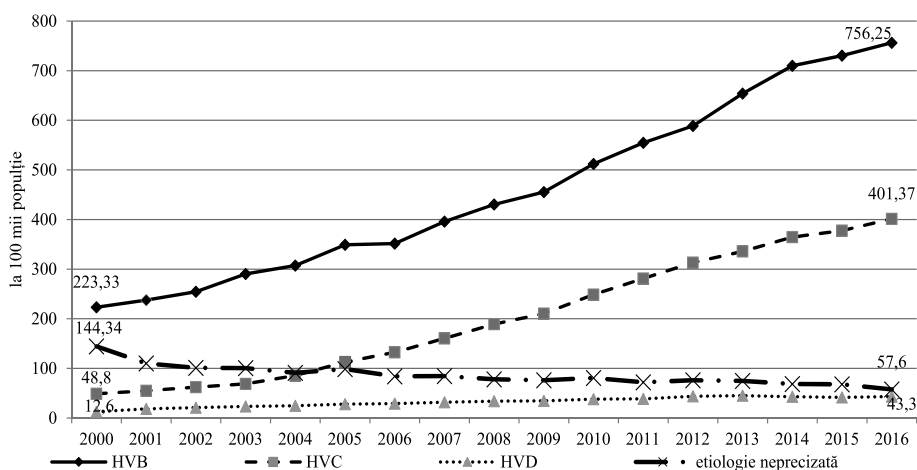


Figura 4. Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată

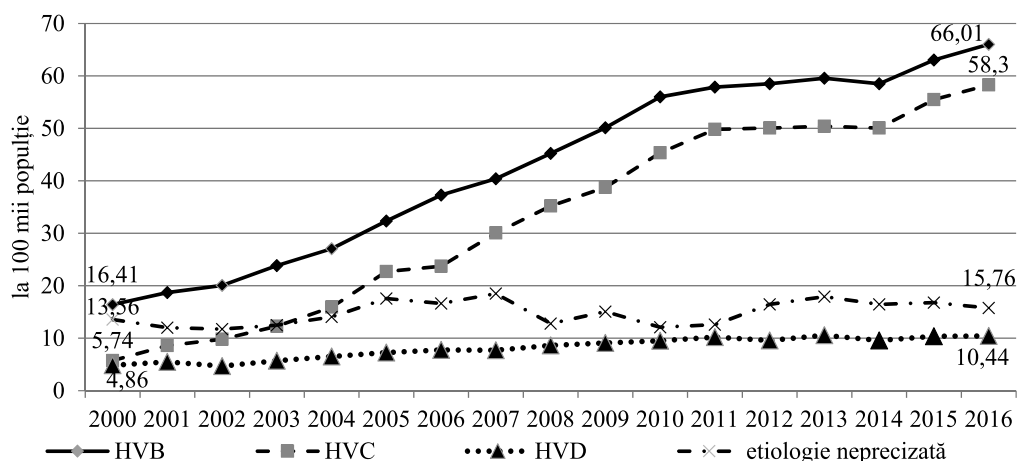


Figura 5. Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice virale provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, aa. 2000-2016

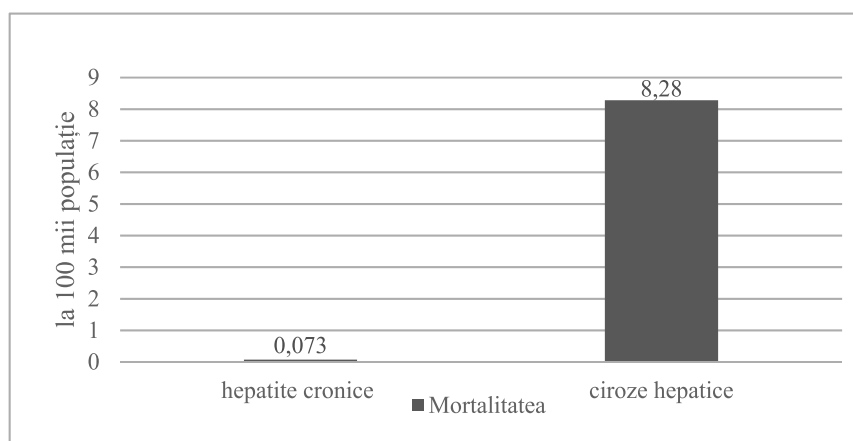


Figura 6. Morbiditatea medie a mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova, anii 2009-2016

Evoluția procesului epidemic în ciroze hepatice este determinată în marea majoritate de virusul B și C. Este alarmant faptul că, timp de 17 ani morbiditatea prin ciroze hepatice determinate de virusul B a sporit de 4 ori față de primul an luat în studiu (2000), iar cele determinate de virusul C – de 10 ori.

Este important de menționat faptul, că în mai mult de 80% cazuri cancerul hepatic se dezvoltă pe fon de ciroză hepatică (U. Wzearo et al., 1996, E. Lai et al., 1995), iar virusurile hepatice B și C sunt cei mai principali factori care conduc la cronizarea infecției și dezvoltarea cancerului hepatic.

În perioada anilor 2009-2016 au fost determinate 210 cazuri de decese ca rezultat al hepatitelor cronice, în medie se înregistrează câte 26 de decese anual. Un număr mai mare de decese sunt înregistrate în cazul cirozelor hepatice unde au fost înregistrate timp de 8 ani analizați (2009-2016) - 23490 decese, în medie fiind aproape 3000 de decese pe an.

În dinamica multianuală atât hepatitele cronice cât și cirozele hepatice au o evoluția constantă cu o ușoară scădere fără devieri semnificative (figura 7).

În cazul mortalității prin hepatite cronice mortalitatea variază între 0,06-0,09 cazuri la 100 mii populație, iar în ciroze hepatice între 8,0-9,0 cazuri la 100 mii populație. În acest context, riscul decesului ca urmare al cirozelor hepatice este de 100 de ori mai mare decât în cazul hepatitelor cronice.

Discuții. Hepatitele virale cronice și cirozele hepatice au fost, sunt și vor fi pentru umanitate în anii ce urmează una dintre problemele de sănătate extrem de serioase (Spînu C., 2008, 2009; Prisacari V., 2013, Paraschiv A., 2016).

La etapa actuală, se determină o creștere continuă a cazurilor de hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova. Astăzi, prevalența hepatitelor cronice ajunge la aproximativ 70 mii cazuri și 10 mii cazuri de ciroze hepatice. Acest fapt determină sporirea ratei de deces și al ratei de invaliditate la pacienții cu patologii menționate.

Totodată, au fost determinate 26 de decese anual ca urmare a hepatitelor cronice și aproape 3000 de decese ca urmare al cirozelor hepatice.

Una din cazurile letalității înalte este depistarea

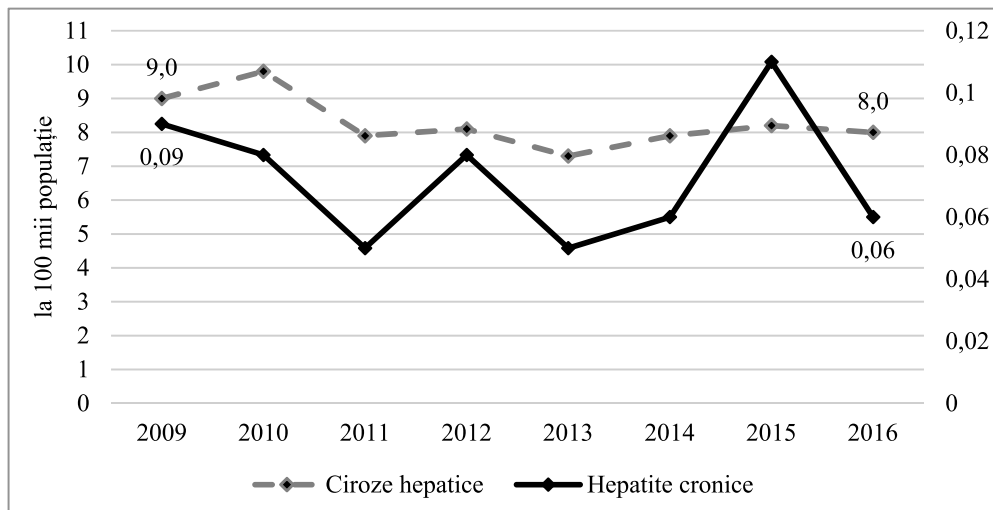


Figura 7. Dinamica multianuală a mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova, anii 2009-2016

întârziată a pacienților cu hepatite cronice și ciroze hepatice, în stadii avansate, când tratamentul specific nu mai este eficient.

O problemă stringentă la zi, în maladiile hepatice, care cere rezolvare, este studiarea mecanismului de circulație a virusurilor hepatice în populația umană și a factorilor de risc în condițiile actuale, studiarea mecanismului de cronizare a hepatitelor virale și evaluare spre ciroza hepatică, studii care ar contribui la optimizarea sistemului de supraveghere și control în hepatitele virale acute și cronice, ciroze și cancer hepatic.

Concluzii

- 1) Prevalența prin hepatite cronice și ciroze hepatice este în continuă creștere.
- 2) În 60% din cazuri hepatitele cronice au origine virală, iar în cazul cirozelor hepatice - 53%.
- 3) Structura etiologică atât al hepatitelor virale cronice cât și ciroze hepatice de origine virală denotă predominarea virusului B în toată perioada analizată.
- 4) Morbiditatea prin ciroze hepatice determinată de virusul B a sporit de 4 ori față de primul an luat în studiu (2000), iar cele determinate de virusul C – de 10 ori.
- 5) Anual sunt înregistrate câte 26 de decese ca rezultat al hepatitelor cronice și aproape 3000 de decese pe an ca urmare al cirozelor hepatice.

Bibliografie

1. Paraschiv A. Morbiditatea prin ciroze hepatice și unii factori de risc. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, vol 4., nr. 68, 2016, p.73-76, ISSN 1729-8687. Categoria B.
2. Paraschiv A. Prisacari V. Particularități epidemiologice privind morbiditatea prin hepatite virale cronice. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, vol 4., nr. 68, p.76-78, 2016, ISSN 1729-8687. Categoria B.
3. Prisacari V. Paraschiv A. Dinamica morbidității și unele particularități epidemiologice în hepatitele cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2009, vol.II, p.14-25. Categoria C;
4. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., Holban T. *Hepatite virale parenterale și cirozele hepatice-epidemiologia, clinică, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*. Chișinău, 2013, 160 p.
5. Spînu C., Iarovoi P., Holban T. Hepatita virală B. Chișinău, 2008, p. 67-75.
6. Spînu C., Iarovoi P., Beneș-Vrînceanu A., Isac M. Programul național de combatere a Hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. *Academos* nr. 1(12), februarie 2009. P76-80.
7. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. 2017, p.56.
8. WHO. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states, 2013. ISBN 978 92 4 156463 2.
9. Раба Т. Хронический вирусный гепатит В и С у детей, рожденных от инфицированных HBV и HCV матерей. *Детские инфекции*. 2017; 16(1):12-15. DOI:10.22627/2072-8107-2017-16-1-12-15

OPTIMIZAREA METODELOR ANALITICE PENTRU STUDIUL FITOCHIMIC ȘI STANDARDIZAREA PRODUSULUI VEGETAL DIN SPECIA *MACLEAYA MICROCARPA* (MAXIM.) FEDDE

Igor Casian – conf. cercet., dr. șt. farm.,

Ana Casian – conf. cercet., dr. șt. farm.,

Vladimir Valica – prof. univ., dr. hab. șt. farm.

Centrul Științific al Medicamentului, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205575; kasyan_i@yahoo.com

Rezumat

Prezenta lucrare este dedicată elaborării procedeeelor analitice pentru studierea compușilor biologic activi, în primul rând alcaloizilor benzofenantridinici, în părțile aeriene de maclee. Studiul s-a efectuat pe mostrele prelevate din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale, IP USMF “Nicolae Testemițanu”. În lucru s-a utilizat cromatograful de lichide Agilent 1260 cu detector UV-DAD și coloane analitice cu faza inversă. Substanțele tanante s-au determinat la spectrofotometrul Lambda 25 (Perkin Elmer) prin metoda Farmacopeii Europene. Optimizării au fost supuse atât condițiile de separare cromatografică, cât și tehnica de preparare a probelor, luând în vedere fenomenul legării alcaloizilor cu matricea biologică. Ca rezultat s-a elaborat un procedeu rapid și eficient pentru dozarea alcaloizilor benzofenentridinici cu aplicarea cromatografiei de lichide în condiții izocratice pe fază inversă cu catenă scurtă Kromasil 100 C1. Pentru dozarea unor grupe de compuși polifenolici (flavonozide și acizi hidroxicinamici) s-a utilizat cromatografia în regim gradient pe faza staționară Zorbax Eclipse XDB-C8. S-a studiat repartizarea substanțelor biologic activi între diferite organe aeriene ale plantelor, confirmând că frunzele, preferabil fără pețiole, sunt cele mai potrivite în calitate de materie primă. Pe baza studiilor efectuate a fost elaborat proiectul de monografie farmacopeică pentru produsul vegetal „Frunze de maclee”.

Cuvinte-cheie: *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, analiza fitochimică, HPLC, spectrofotometrie, alcaloizi benzofenantridinici

Summary. Optimisation of analytical methods for the phytochemical analysis and standardization of herbal drug of *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde

The present work is dedicated to the development of analytical procedures for studying of biologically active substances, first of all benzophenanthridine alkaloids in aerial parts of *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. The study has been performed on samples, taken of the collection of Scientific Centre for Cultivation of Medicinal Plants of the Nicolae Testemitanu SUMP. In this work was used a liquid chromatograph Agilent 1260 with UV diode-array detector and reversed-phase analytical columns. Tannins have been determined on a spectrophotometer Lambda 25 (Perkin Elmer) by the European Pharmacopoeia method. To optimisation has been subjected both chromatographic separation conditions and the technique of assay preparation, taking into account the phenomenon of alkaloids building with the biological matrix. As a result, a quick and efficient procedure for qualitative analysis of benzophenanthridine alkaloids has been developed, using liquid chromatography in isocratic conditions on a short-chain reversed phase Kromasil 100 C1. For determination of some groups of polyphenolic compounds (flavonoid glycosides and hydroxycinnamic acids) was used the gradient elution chromatography on the stationary phase Zorbax Eclipse XDB-C8. Distribution of biologically active substances between various aerial organs of plants has been studied, and was confirmed that leaves, preferable without petioles, are the most suitable as a raw material. On the basis of performed researches, a project of the pharmacopoeical monograph for herbal drug “*Macleaya leaf*” was developed.

Key words: *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, HPLC, phytochemical analysis, spectrophotometry, benzophenanthridine alkaloids

Резюме. Оптимизация аналитических методов для фитохимического анализа и стандартизации растительного сырья вида *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde

Данная работа посвящена разработке аналитических процедур для исследования биологически активных веществ, в первую очередь бензофенантридиновых алкалоидов в надземных частях маклей мелкоплодной. Исследования были выполнены на образцах, взятых из коллекции Научного Центра по Выращиванию Лекарственных Растений при ГУМФ им. Николая Тестемицану. В работе использован жидкостной хроматограф Agilent 1260 с диодно-матричным УФ детектором и обращено-фазными аналитическими колонками. Дубильные вещества были определены на спектрофотометре Lambda 25 (Perkin Elmer) по методу Европейской Фармакопеи. Оптимизации были подвергнуты как условия хроматографического разделения, так и техника подготовки проб с учетом феномена связывания алкалоидов с биологической матрицей. В результате была разработана быстрая и эффективная процедура количественного определения бензофенантридиновых алкалоидов с применением жидкостной хроматографии в изократических условиях на короткоцепочечной обращенной фазе Kromasil 100 C1. Для определе-

nia unor grupuri de polifenoli (flavonoide, glicozide și hidroxicorichnice acide) utilizându-se cromatografia în regim de gradient de eluare pe fază staționară Zorbax Eclipse XDB-C8. A fost studiată distribuția biologicilor activi între diferitele organe aeriene ale plantelor și s-a demonstrat că frunzele, în special fără tulpini, sunt cele mai potrivite ca materie primă. Pe baza rezultatelor obținute a fost elaborat un proiect de farmacopee pentru materia primă „Frunze de macle”.
Cuvinte cheie: *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde, chimie fitochimică, HPLC, spectrometrie UV, benzofenantridinici

Introducere. În prezent, elaborarea noilor produse antimicrobiene de origine vegetală, precum și depistarea noilor acțiuni ale celor cunoscute devine tot mai actuală. Principala cauză constă în dobândirea rezistenței de către microorganismele patogene la majoritatea antibioticelor tradițional administrate [1]. Produsele naturale cu acțiune antimicrobiană, la fel ca și cele de origine sintetică, posedă eficiență terapeutică, dar cu risc redus al efectelor adverse asupra organismului uman.

Genul *Macleaya* este cunoscut ca sursă de alcaloizi benzofenantridinici – substanțe aromatice heterociclice, ce posedă proprietăți antibacteriene și antimicotice. Speciile *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde și *Macleaya cordata* (Willd) R. Br. sunt utilizate în industria farmaceutică pentru producerea substanței active „Sanguiritrină”, precum și preparatelor extractive. Aceste produse au fost testate în clinică, demonstrând acțiune antimicrobiană împotriva bacteriilor gram pozitive și gram negative, dar și fungilor patogeni ale genului *Candida* [2-4].

Pentru dozarea acestor alcaloizi în produse vegetale sunt folosite metode spectrofotometrice cu purificare prealabilă a probelor prin reextracție lichidă [5] sau cromatografie în strat subțire [6,7] și metode cromatografice (HPLC), de obicei pe faze inverse cu reagenți de perechi de ioni în componența fazei mobile [8,9]. În majoritatea metodelor descrise în literatură tehnicile de preparare a probelor sunt voluminoase și/sau îndelungate, iar extracția alcaloizilor din mediu alcalin (unde se utilizează) prezintă risc de a pierde prin oxidare. În farmacopeea Republicii Belarus (FS RB) este inclusă monografia pentru produsul vegetal „Frunze de macle”, în care dozarea compușilor activi (suma bisulfatilor de sanguinarină și cheliritrină) se efectuează prin metoda spectrofotometrică [5].

Scopul studiului a constat în optimizarea procedurilor de analiză și standardizare a materiei prime obținute din sp. *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde și studierea compoziției fitochimice ale plantei introduse în cultură în condițiile climatice a Republicii Moldova. Aceste metode trebuie să permită determinarea alcaloizilor individuali, precum și principiilor active din alte grupe chimice. În cazul dat este utilă aplicarea metodei cromatografice de lichide.

Material și metode. Mostrele de macle au fost prelevate din colecția Centrului Științific de Cultivarea Plantelor Medicinale din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

În lucru s-au utilizat cromatograful de lichide cu detector UV cu șir de diode (DAD) seria „Agilent 1260”, coloanele analitice Kromasil 100 C1, 5 mkm 4,6 x 150 mm; Kromasil 100 C4, 5 mm 4,6 x 100 mm; Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 mkm 4,6 x 150 mm și spectrofotometrul „Lambda 25” (Perkin Elmer). Dozarea substanțelor tanante și a sumei compușilor fenolici s-a efectuat prin metoda spectrofotometrică bazată pe reacția de culoare cu reactivul fosfomolibdenwolframic, recomandată de Farmacopeea Europeană.

La identificarea și dozarea unor grupe de compuși farmacologic activi s-au folosit substanțele de referință: „Sanguinarine chloride hydrate” (Lot # MKBR6442V), Alfa Aesar; „Chelerythrine chloride” (Lot: F29X178), Sigma; „Chlorogenic acid” (Batch: HWI00352), HWI Analytic GmbH și „(-)-Epicatechin” (Lot # BCBH5714V), Sigma.

Reactivele și solvenții cu grad „pentru cromatografie” și au fost procurate de la Fluka și Sigma-Aldrich.

Rezultate și discuții.

Optimizarea metodei cromatografice de dozare a alcaloizilor benzofenantridinici în produsul vegetal „Frunze de macle”. Pentru elaborarea metodei HPLC de dozare a alcaloizilor principali ai macleei (sanguinarina și cheliritrina) s-au efectuat cercetări la etapa de analiză cromatografică, precum și la etapa preparării probelor.

Deoarece din start am evaluat macleea ca sursă de alcaloizi benzofenantridinici, metoda analitică a fost optimizată pentru dozarea acestor compuși. Am observat că alcaloizii determinați, fiind baze azotice cuaternare, dau picuri cromatografice cu forma mai bună pe sorbenți cu catenă scurtă (C1, C4), față de sorbenții tradiționali (C8, C18). După selectarea coloanei cromatografice și condițiilor de analiză s-a propus un procedeu simplu și rapid, bazat pe separarea cromatografică a alcaloizilor pe coloana cu fază staționară Kromasil 100 C1, 5 mkm, cu dimensiunile 4,6 x 150 mm la eluarea izocratică cu faza mobilă

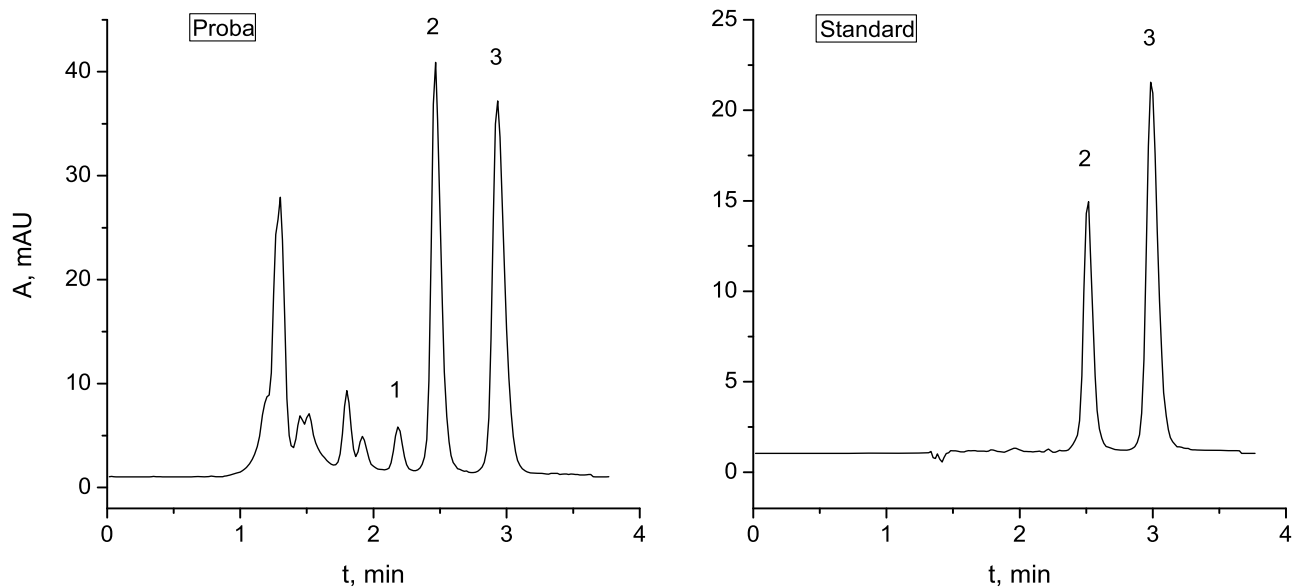


Figura 1. Cromatogramele probei de analizat din frunze de maclee și a soluției standard: 1 – fagaridina; 2 – sanguinarina; 3 – chelitrina

acetonitril – soluție acid trifluoracetic 0,05% (32:68), viteza de eluție 1,5 ml/min și detecția în UV la lungimea de undă 400 nm. O astfel de sistemă a permis obținerea variantei optime din punct de vedere al selectivității și timpului unei analize (circa 3,5 min), fără utilizarea adausurilor speciale sau concentrațiilor înalte de electroliți în faza mobilă (Figura 1).

Alegerea metodei de preparare a probelor s-a dovedit a fi o sarcină mai dificilă. Din sursele bibliografice se cunoaște faptul legării alcaloizilor macleei cu matricea produsului vegetal [10], dar și îmbunătățirea extracției acestora cu utilizarea extragenților acidulați la încălzire [8]. Totodată, am depistat că și în extractele hidroalcoolice o parte semnificativă de alcaloizi, în deosebi sanguinarina, la fel este în stare legată, probabil cu produsele polimerice de oxidare ale compușilor polifenolici, iar analiza cromatografică în cazul dat permite determinarea doar a fracției libere de alcaloizi. Pentru eliberarea alcaloizilor legați am utilizat reacția hidrolizei acide, varianta optimă fiind selectată din datele expuse în tabelul 1.

Tabelul 1

Optimizarea compoziției extragențului la prepararea probelor de produs vegetal "Frunze de maclee"

Compoziția extragențului	Rezultatele obținute pentru un eșantion omogen, mg/g	
	Sanguinarina	Chelitrina
40% EtOH	2,74	4,43
0,1 M HCl	4,20	4,43
0,01 M H ₂ SO ₄ în 40% EtOH	4,41	5,18
0,1 M H ₂ SO ₄ în 40% EtOH	4,91	5,23

0,05 M H ₂ SO ₄	4,13	4,52
0,05 M H ₂ SO ₄ în 20% EtOH	4,49	4,83
0,05 M H ₂ SO ₄ în 30% EtOH	4,58	5,03
0,05 M H ₂ SO ₄ în 40% EtOH	4,91	5,15
0,05 M H ₂ SO ₄ în 50% EtOH	5,28	5,46
0,05 M H ₂ SO ₄ în 60% EtOH	5,12	5,49
0,05 M H ₂ SO ₄ în 70% EtOH	4,99	5,35
0,05 M H ₂ SO ₄ în 80% EtOH	5,20	5,57

Notă: Extracția produsului vegetal s-a efectuat în raport 1:50 la temperatura 60°C timp de 30 min.

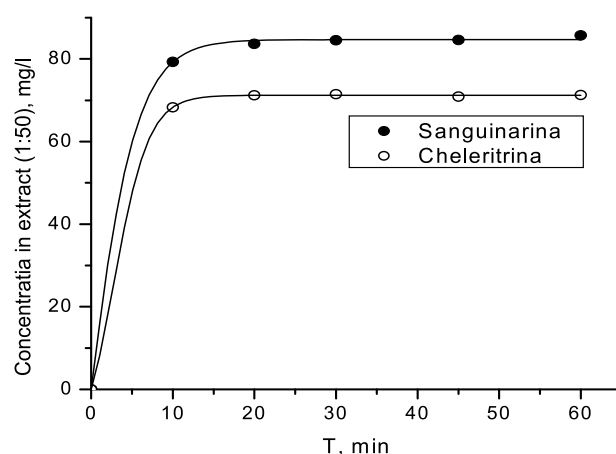


Figura 2. Cinetica extracției alcaloizilor benzofenantridini la prepararea probelor de produs vegetal "Frunze de maclee"

Din curbele cinetice de extracție, prezentate în figura 2, se vede că concentrația principalilor alcaloizi după 30 min nu se mai modifică semnificativ și acest timp poate fi considerat optim.

Evaluarea dependenței randamentului alcaloizilor analizați de numărul de extracții consecutive (Tabe-

Tabelul 2

Regăsirea alcaloizilor benzofenantridinici la extracții consecutive, efectuate la etapa de preparare a probelor de produs vegetal "Frunze de maclee"

Nr. extr.	Sanguinarină		Chelerritrină	
	Concentrația	Suma cumulativă (regăsirea)	Concentrația	Suma cumulativă (regăsirea)
1	77,13 mg/l	77,13 mg/l (91,12%)	65,03 mg/l	65,03 mg/l (91,3%)
2	6,411 mg/l	83,54 mg/l (98,7%)	5,298 mg/l	70,33 mg/l (98,8%)
3	0,651 mg/l	84,19 mg/l (99,5%)	0,518 mg/l	70,84 mg/l (99,5%)
4	0,315 mg/l	84,50 mg/l (99,8%)	0,243 mg/l	71,17 mg/l (99,97%)
∞		84,64 mg/l (100%, extrapolarea cu funcția Weibull)		71,19 mg/l (100%, extrapolarea cu funcția Weibull)

Notă: Extracția s-a efectuat utilizând solventul acid sulfuric 0,05 M în etanol 50% la 60°C timp de 30 min.

lul 2) denotă că două extracții asigură o regăsire mai înaltă de 98%, ce este suficient pentru analiza produsului vegetal.

În baza datelor obținute a fost propusă următoarea tehnică de preparare a probelor: 0,5 g produs vegetal fragmentat, ce trece prin sita cu diametru orificiilor 355 mm, se introduce în balon cu capacitatea 100 ml, se adaugă 50 ml 0,05 M acid sulfuric în etanol 50% (V/V), se încălzește pe baie de apă la temperatura 60 ± 2°C timp de 30 min, amestecând periodic. Apoi conținutul balonului se filtrează prin tampon de vată într-un balon cotat cu capacitatea 100 ml. Tamponul cu materia primă se reîntoarce în primul balon și extracția se repetă încă o dată, utilizând în calitate de extragent etanol 50% (V/V). Extractul sumar se răcește până la temperatura 20°C, și se completează volumul până la 100 ml cu etanol 50% (V/V). Alicota se centrifughează 5 min la 3000-4000 g și se filtrează prin filtru de membrană (0,45 mm). 10 ml proba obținută se analizează paralel cu soluția standard, ce conține a câte 20 mg/l clorura de sanguinarină și clorura de chelerritrină în etanol 50% (V/V).

De asemenea, s-a evaluat comparativ metoda de dozare spectrofotometrică descrisă în FS RB și metoda cromatografie de lichide elaborată. Prin metoda farmaceutică am obținut rezultatele mult mai joase din cauza extracției incomplete a alcaloizilor, și / sau descompuneri lor oxidative la etapele de tratare a produsului vegetal în mediu alcalin (Tabelul 3).

Tabelul 3

Conținutul alcaloizilor benzofenantridinici în frunzele de maclee (în recalcul la bisulfați) depistat prin două metode analitice

Metodele aplicate	Conținutul alcaloizilor, %		
	Suma	Sanguinarină	Chelerritrină
Prepararea conform FS RB, dozarea HPLC	0,907	0,527	0,380
Prepararea și dozarea conform FS RB	1,08	-	-
Metoda elaborată, dozarea HPLC	1,94	1,07	0,868

Estimarea compoziției fitochimice a diferitor organe ale plantelor sp. *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. Repartizarea substanțelor active între diferite organe ale plantelor s-a studiat pe mostre prelevate în fazele de butonizare – înflorire.

Pentru determinarea alcaloizilor benzofenantridinici principali s-a utilizat metoda HPLC în regim izocratic, descrisă anterior, iar acizii hidroxicinamici și glicozidele flavonolice s-au analizat în următoarele condiții cromatografice: coloana Zorbax Eclipse XDB-C8, 3.5 mkm, 4.6 x 100 mm. Faza mobilă: gradient liniar de la 4% până la 40% acetonitril în 0.05% acid trifluoracetic timp de 20 min, viteza de eluție 1,5 ml/min, detecția UV la 280 nm și înregistrarea spectrelor în diapazonul 220-440 nm (Figura 3).

Conform datelor obținute, cel mai înalt conținut al alcaloizilor benzofenantridinici, cât și ale unor grupe de compuși polifenolici s-a depistat în limbul frunzei, puțin mai jos – în lăstarii generativi cu muguri sau flori și cel mai mic – în tulpină și în pețiolul frunzei (Tabelele 4, 5). Pe lângă cei doi alcaloizi principali, în toate mostrele analizate am depistat cantități semnificative (în jur de 2,5% din suma alcaloizilor benzofenantridinici) a fagaridinei (8-O-demetilchelerritrină), care este un analog structural al chelerritrinei. În același timp, organele aeriene practic nu conțin substanțe tanante. Luând în considerație aceste rezultate în ansamblu cu datele repartizării biomasei între organele plantei (Tabelul 4), se poate recomanda utilizarea în calitate de materie primă a frunzelor de maclee (cu pețiol sau fără). Prezența pețiolilor nu influențează semnificativ la conținutul alcaloizilor în produsul vegetal, dar extinde esențial timpul de uscare al acestuia.

Analiza frunzelor de maclee, prelevate de pe exemplare individuale ale plantei, dintr-o populație, a arătat o variabilitate moderată a conținutului sanguinarinei (CV = 16,9%; N = 9) și chelerritrinei (CV = 16,6%; N = 9). Totodată, în frunze, amplasate în partea superioară a tulpinii, am depistat cel mai înalt conținut de alcaloizi, care scade treptat în direcția părții inferioare, iar diferența maximă a conținutului

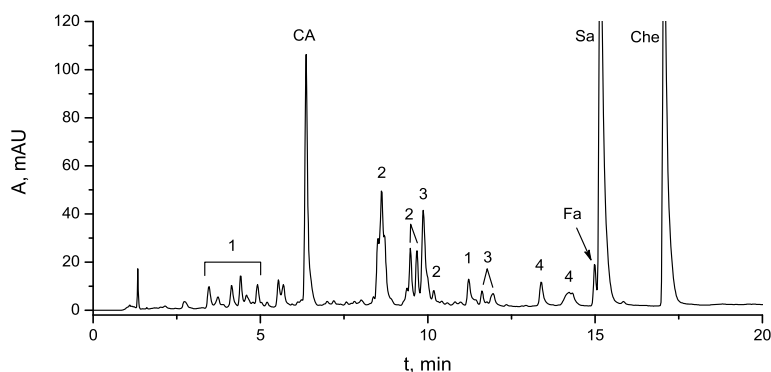


Figura 3. Cromatograma extractului din frunze de maclee la eluarea în gradient și detecția la 280 nm: 1 – acizi hidroxicinamici; 2 – glicozide flavonolice; 3 – alcaloizi benzofenantridinici; 4 – alcaloizi terțiari; CA – acid clorogenic; Fa – fagaridina; Sa – sanguinarina; Che – chelidrina

Tabelul 4

Conținutul alcaloizilor benzofenantridinici și repartizarea masei produsului uscat între organele aeriene ale macleei

Mostra	Conținutul alcaloizilor, mg/g			Masa organelor, g	Parte din masa herbei, %	
	Sanguinarină	Chelidrină	Fagaridină			
Prelevată în faza de butonizare	Tulpina	1,07	1,46	0,040	32,4	54,8
	Pețiolul frunzei	1,77	2,39	0,034	3,87	6,5
	Limbul frunzei	9,76	8,91	0,377	17,6	29,8
	Lăstari generativi cu muguri	6,05	5,09	0,325	5,22	8,8
Prelevată în faza de înflorire	Tulpina	0,81	0,93	0,016	7,04	48,1
	Pețiolul frunzei	2,90	3,07	0,078	0,73	5,0
	Limbul frunzei	8,94	7,06	0,308	4,69	32,1
	Inflorescența	3,94	3,32	0,229	1,09	7,5

Tabelul 5

Dozarea grupelor de compuși biologici activi în organele aeriene ale unei plante individuale de maclee

Mostra	Conținutul sumar al alcaloizilor benzofenantridinici, mg/g	Conținutul sumar de compuși fenolici, în recalcul la (-)-epicatehină, mg/g	Substanțele tanante, în recalcul la (-)-epicatehină, mg/g	Acizii hidroxicinamici, în recalcul la acid clorogenic, mg/g	Glicozide flavonolice, în recalcul la rutozidă, mg/g
Tulpina	2,57	15,6	0	2,26	1,30
Pețiolul frunzei	4,19	21,7	0,4	4,86	3,14
Limbul frunzei	19,1	52,9	1,0	22,0	24,1
Lăstari generativi cu muguri	11,5	48,6	0,2	20,5	23,8

atinge de 2,5-3 ori și este mai pronunțată pentru sanguinarină.

Contribuții la standardizarea produsului vegetal „Frunze de maclee”. Metoda cromatografică în regim izocratic a fost inclusă în proiectul de monografie farmaceutică (MF) pentru frunze de maclee și se folosește atât pentru dozarea alcaloizilor benzofenantridinici, cât și pentru identificarea lor după parametrii de retenție și spectrele UV. Totodată am armonizat cerințele către conținutul sumei alcaloizilor cu acuratețea metodei analitice propuse, stabilind limita de jos la nivel de 1% în produs vegetal uscat. De ase-

menea în proiectul MF sunt incluși și alți indici de calitate necesari pentru caracterizarea materiei prime vegetale, cum ar fi caractere macro- și microscopice, limitele pentru impurități admisibile (cel mult 5%), pierdere prin uscarea (cel mult 13%), cenușa totală (cel mult 13%) și cea insolubilă în acid clorhidric (cel mult 0,5%) și alte.

Concluzii

S-a elaborat un procedeu rapid, simplu și eficient pentru dozarea alcaloizilor benzofenantridinici în părțile aeriene de maclee, care se bazează pe separarea lor cromatografică, luând în considerație aptitudi-

nea de a se lega cu componenții matricei biologice. S-a studiat repartizarea alcaloizilor, precum și a unor grupe de compuși polifenolici (flavonozide și acizi hidroxicinamici) între diferite organe aeriene ale plantelor, confirmând că frunzele, preferabil fără pețioali, sunt cele mai potrivite în calitate de materie primă. Pe baza studiilor efectuate a fost elaborat proiectul de monografie farmaceutică pentru produsul vegetal „Frunze de maclee”.

Bibliografie

1. Oniga I., Benedec D., Toiu A., Hanganu D. *Produse naturale cu acțiune antimicrobiană*. Revista Farmaceutică a Moldovei. 2016, Nr. 1-4, p. 51-54.
2. Вичканова С.А. *Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата Сангвиритрин*. Поликлиника, 2012, № 1, с. 81-86.
3. Вичканова С.А., Крутикова Н.М. *Клиническое применение сангвиритрина при дисбактериозе*. Педиатрия, 2012, т. 91, № 5, с. 102-107.
4. Фролова А.В. *Антимикробный эффект Маклейи мелкоплодной при местном лечении хирургической инфекции (экспериментальное исследование)*. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Минск, 2007, 23 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Маклейи листья. 2007, т. 2, с. 373-374.
6. Артамонова Е.С. *Фитохимическое исследование по стандартизации и созданию антимикробных средств на основе травы чистотела большого и травы маклейи*. Автореф. дис. канд. фарм. наук. Самара, 2007, 26 с.
7. Abizov E.A., Tolkachev O.N., Kopylova I.E. and Luferov A.N. *Distribution of the sum of sanguinarine and chelerythrine in the above-ground part of *Macleaya microcarpa**. Pharm. Chem. Journal 37 (2003) 413-414.
8. Zhang F., Chen B., Xiao S., Yao S-z. *Optimization and comparison of different extraction techniques for sanguinarine and chelerythrine in fruits of *Macleaya cordata* (Willd) R. Br.* Separation and Purification Technology 42 (2005) 283-290.
9. Suchomelová J, Bochoráková H., Paulová H., Musil P., Tábořská E. *HPLC quantification of seven quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids in six species of the family Papaveraceae*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 44 (2007) 283-287.
10. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крепкова Л.В., Савина Т.А., Сидельников Н.И. *Растительные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов: химико-терапевтические исследования. Часть I. Семейства Аросунасеае, Раповасеае, Мениспермасеае, Верберидасеае*. Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. 2014, № 1, с. 3-15.

STUDIUL COMPARATIV AL CONȚINUTULUI POLIFENOLIC ÎN FRUNZELE ȘI FRUCTELE SP. *LYCIUM BARBARUM* L. SPONTAN ȘI CULTIVAT

Tatiana Calalb¹ – prof. univ., dr. hab. șt. biol.,

Maricica Gorceag² – doctorand,

Tatiana Chiru¹ – conf. univ., dr. șt. farm.,

Nina Ciorchină² – cercet. șt. coord., dr. șt. biol.

¹Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul de embriologie și biotehnologii vegetale,

Grădina Botanică (Institut) a AȘM

tel.: +373 22 205447, tatiana.calalb@usmf.md

Rezumat

Au fost analizate calitativ (reacții de colorare și sedimentare) și cantitativ taninurile (permanganatometric și spectrofotometric – recalcul la tanin), flavonozidele (spectrofotometric – recalcul la rutozidă) și totalul polifenolic (spectrofotometric – recalcul la acidul galic) în produsele vegetale *Lycii folia* și *L.fructus*, recoltate de la sp. *L.barbarum* din flora spontană a Republicii Moldova (sat/ pădure) și din colecția Grădinii Botanice a Academiei de Științe a Moldovei, soiul *Ning Xia NI*. Rezultatele obținute denotă că toate produsele vegetale se caracterizează prin conținut taninic, flavonoidic și polifenolic, care corelează cu tipul produsului vegetal și sursa de recoltare. Conținutul taninic variază în funcție de metoda aplicată, cea mai indicată fiind permanganatometria asociată cu sedimentarea taninurilor cu gelatină. *L.folia* sunt mai bogate în taninuri și flavonozide, decât *L.fructus*. Conținutul taninic este mai mare în *L.folia* din flora spontană, decât cel cultivat, iar flavonoidic – invers. Fructele soiului *Ning Xia NI* sunt mai bogate în flavonozide, comparativ cu cele din flora spontană. Totalul polifenolic al fructelor cultivate este aproape același ca și în alte studii.

Cuvinte-cheie: dozare, polifenoli, taninuri, flavonoide, *Lycii fructus*, *Lycii folia*

Summary. Comparative study of polyphenolic content in leaves and fruits of spontaneous and cultivated sp. *Lycium barbarum* L.

The qualitative (by coloring and sedimentation reactions) and quantitative analyses of tannins (permanganometrically and spectrophotometrically – recalculated to tannin), flavonoids (spectrophotometrically – recalculated to rutoside) and total polyphenols (spectrophotometrically – recalculated to gallic acid) in vegetable products *Lycii folia* and *L.fructus*, harvested from sp. *L.barbarum* of spontaneous Moldovian flora (village/ forest) and from the collection (cultivar *Ning Xia NI*) of the Botanical Garden of the Academy of Sciences. The results show that all the vegetable products are characterized by the tannin content, flavonoids and polyphenols, which correlate with the type of vegetable product and source of plant harvesting. Tannin content varies and depends on the applied method. The indicated method is permanganometry associated with tannins sedimentation by gelatin. *L.folia* from spontaneous flora is richer in tannins and flavonoids than *L.fructus*. Tannin content is higher in spontaneous *L.folia* than in the cultivated one and flavonoids is *vice versa*. Goji fruits (cultivar *Ning Xia NI*) are richer in flavonoids than those from wild. Total polyphenols from cultivated fruits is almost the same as in other studies.

Key words: dosage, polyphenols, tannins, flavonoids, *Lycii fructus*, *Lycii folia*

Резюме. Сравнительное исследование полифенольного содержания в листьях и плодах дикорастущего и культивируемого вида *Lycium barbarum* L.

Качественные (реакции осаждения и цветные) и количественные определения дубильных веществ (перманганатометрически и спектрофотометрически – в пересчете на танин), флавоноидов (спектрофотометрически – в пересчете на рутин) и полифенолов (спектрофотометрически – в пересчете на галловую кислоту) в растительном сырье *Lycii folia* и *L.fructus*, собранные от sp. *L.barbarum* из спонтанной флоры Молдовы (село/лес) и коллекции (сорт *Ning Xia NI*) Ботанического сада Академии наук. Результаты показывают, что все растительное лекарственное сырье характеризуется содержанием дубильных веществ, флавоноидов и полифенолов, что коррелирует с типом растительного сырья и источником сбора сырья. Содержание дубильных веществ варьирует, в зависимости от применяемого метода определения, а более точный метод представляет собой перманганатометрию, связанную с осаждением дубильных веществ желатином. Сырье *L.folia* из дикорастущей флоры более богаты дубильными веществами и флавоноидами, чем плоды *L.fructus*. Содержание дубильных веществ выше в *L.folia* из дикорастущей флоры, чем в культивируемом, а флавоноиды – наоборот. Плоды гожи сорта *Ning Xia NI* богаче флавоноидами, чем дикие. Общее количество полифенолов в плодах культивируемых растений почти такое же, как и в других исследованиях.

Ключевые слова: дозировка, полифенолы, дубильные вещества, флавоноиды, *Lycii fructus*, *Lycii folia*

Introducere. Modul sănătos de viață prevede consumul zilnic de fructe și legume bogate în fibre, vitamine, acizi organici, conținut polifenolic, aminoacizi, acizi grași nesaturați, macro- și microelemente [15, 20]. În Raportul Mondial al Sănătății (2002) consumul redus de fructe și legume provoacă cca 31% boli cardiac-ischemice și 11% – accidente vasculare cerebrale (Pomerleau et al. 2004). Consumul insuficient de fructe și legume provoacă cca 14% din decesele produse de cancerul gastro-intestinal [29].

Astăzi, asistăm la promovarea activă a aportului de fructe și legume în rația alimentară zilnică, îndeosebi la copii. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății și Organizației Alimentației și Agriculturii, consumul minim de fructe și legume zilnic este de 400 g, excepție tuberculii cu amidon [15, 20]. Pe lângă valoarea nutrițională, fructele sunt recomandate și solicitate pentru însușirile lor terapeutice. Consumul de fructe este un mod natural de alimentație și este cea mai benefică hrană pentru menținerea corpului sănătos, datorită conținutului de compuși biologici activi, grație acestor proprietăți au fost folosite încă din antichitate în tratamentul diferitelor maladii [9,20].

De aceea, fructele de goji devin tot mai populare în calitate de aliment și medicament în ultimii ani în țările europene și americane [1,13,21]. Consumul lor în calitate de aliment funcțional își are originea din China și au fost menționate în medicina tradițională chineză încă 2.800 ani î.Hr. Tot pentru aceiași perioadă au fost găsite date despre utilizarea infuziei din frunzele de goji [5].

Fructele de goji sunt adevărate depozite de compuși biologici activi: poliholozi (includ 6 tipuri de monozaharide), carotenoide, compuși fenilpropanici, flavonozide, taninuri, vitamine (tiamina, riboflavina, acidul ascorbic), acizi organici (citric, malic, fumaric), minerale (potasiu, magneziu, calciu, fier, fosfor) [8,13]. Fructul de goji este considerat fructul nemuririi din China și Tibet, iar studiile mai recente au demonstrat și argumentat un spectru larg de acțiuni farmacologice: sporirea imunității și potenței sexuale [14], antioxidantă [12,6,17,25,27], anticancer [8], reținerea proceselor de îmbătrânire [26] antiradiantă și sporește hematopoeza îmbunătățind calitatea sângelui [10].

În timp ce în medicina chineză sunt cunoscute 3 produse vegetale oficinale *Lycii radices*, *Lycii cortex*

radices și *Lycii fructus*, derivate de la sp. *L.barbarum*, în medicina tradițională se utilizează și produsele vegetale de la sp.*L.chinense*. În mod empiric se folosesc și frunzele de goji în infuzii [21]. În ultimii ani au apărut multe lucrări [5,7,15,17] axate pe studiul frunzelor, unde este demonstrată corelația dintre conținutul polifenolic – activitatea antioxidantă și antimicrobiană la sp. *L.barbarum* cultivat și spontan.

Astfel, scopul lucrării a fost studiul conținutului polifenolic comparativ în produsele vegetale *Lycii fructus* și *L.folia*, recoltate de la sp. *L.barbarum* spontan și cultivat în Republica Moldova.

Material și metode. În calitate de material biologic pentru investigații au servit produsele vegetale (PV): fructe *Lycii fructus* și frunze *L.folia* uscate de goji (conținutul uscat, respectiv – 85. 43% și 87,30%, care este aproape același (85,31%) ca în lucrarea [12]). PV au fost recoltate de la sp. *L.barbarum* L. din flora spontană (pădure și sat, zona centrală a Moldovei) și din plantația (soiul *Ning Xia N1*, primul an de rod) Grădinii Botanice a AȘM. Au fost efectuate reacții calitative de colorare și sedimentare pentru identificarea flavonozidelor și taninurilor conform metodicii [18,19]. A fost determinat conținutul total de flavonozide – spectrofotometric [19, 22], de taninuri prin diferite metode – permanganometric, permanganometric asociat cu sedimentarea taninurilor cu gelatină [18,28] și spectrofotometric [18,22], iar totalul polifenolic prin aplicarea reagentului Folin-Ciocalteu [23]. Analiza statistică a datelor a fost efectuată prin soft *Excel*.

Rezultate. Studiul taninurilor. Analiza rezultatelor aplicării reacțiilor analitice de colorare și sedimentare demonstrează prezența în mare parte a tani-

nurilor condensate (colorarea în verde-negricios cu soluția de alăuni de fier și amoniu, iar galben-verzui – cu soluție de acid acetic și acetat de plumb). Efectele reacțiilor analitice au fost mult mai pronunțate în *Lycii folia*, decât în *L.fructus*, în special în extractele produselor recoltate din flora spontană.

Dozarea conținutului taninic s-a efectuat prin aplicarea diferitor metode: titrimetrică (permanganometrică, permanganometrică asociată cu sedimentarea taninurilor cu gelatină) și spectrofotometrică (lungimea de undă 275 nm, recalcul la soluția standard de tanin). Rezultatele dozării taninurilor pentru produsele vegetale *L.folia* și *L.fructus* spontan și cultivat sunt prezentate în tabelul 1.

Studiul flavonoidelor. Reacțiile de colorare și sedimentare au demonstrat prezența flavonoidelor în toate produsele vegetale analizate, cele mai evidente rezultate au fost marcate cu soluția de acetat de plumb bazic, soluția de vanilie și acid clorhidric, zinc și acid clorhidric. Efectele de colorare și sedimentare au fost graduale. Cele mai pronunțate rezultate au fost marcate în produsul vegetal *Lycii folia* spontan, apoi în descreștere: *L.folia* cultivat, urmat de *Lycii fructus* spontan și cultivat (cu efecte echivalente).

Dozarea flavonoidelor a fost efectuată spectrofotometric la lungimea de undă 430 nm, iar conținutul total a fost exprimat în echivalentul rutozidei, conform metodicii din Farmacopeia Română (ed.X-ea) [22]. Conținutul total flavonoidic a fost calculat în baza ecuației obținute prin graficul curbei de calibrare a rutinei ($R^2=0.98$), iar rezultatele comparative obținute pentru produsele vegetale de *L.barbarum* analizate sunt prezentate în tabelul 2.

Conținutul flavonoidic în extractul uscat a fost de-

Tabelul 1

Conținutul de taninuri (%) în produsele vegetale de *L. barbarum*, determinat prin diferite metode

Metoda aplicată	Conținutul de taninuri (%) în PV				
	<i>L. folia</i> (spontan/sat)	<i>L. fructus</i> (spontan/sat)	<i>L. fructus</i> (spontan/pădure)	<i>L. fructus</i> , soiul <i>Ning Xia N1</i>	<i>L. folia</i> soiul <i>Ning Xia N1</i>
Permanganometrică	13.620	5.865	3.883	1.941	7.814
Permanganometrică + sedimentarea cu gelatină	5.846	2.346	1.943	1.943	3.907
Spectrofotometrică (recalcul la soluția de tanin)	3.450	1.838	1.510	1.331	3.720

Tabelul 2

Totalul flavonoidic în frunzele și fructele sp. *L. barbarum* spontan și cultivat^{1,2}

Totalul flavonoidic (mg rutozidă/g PV)				
<i>Lycii folia</i> spontan	<i>Lycii fructus</i> spontan/sat	<i>Lycii fructus</i> spontan/pădure	<i>Lycii fructus</i> soiul <i>Ning Xia N1</i>	<i>Lycii folia</i> , soiul <i>Ning Xia N1</i>
50.38±1.93	12.48±0.98	18.49±1.00	24.38±1.21	56.00±1.89
Totalul flavonoidic (µg rutozida/mg masă uscată)				
N.E.	N.E.	N.E.	14.81	N.E.

Notă¹: Valoarea medie a trei determinări ± abaterea relativă; ²N.E. – nu a fost efectuat.

terminat doar la fructele cultivate (soiul *Ning Xia N1*) și este egal cu 14.81 µg rutozida/mg extract, cu randamentul extracției de 17%.

Totalul polifenolic. A fost determinat în extractul uscat doar la produsul vegetal *L.fructus* (soiul *Ning Xia N1*) prin aplicarea reagentului Folin-Ciocalteu [23]. Totalul polifenolic a fost evaluat în recalcul la acidul galic și constituie 867.00 mg acid galic/100g de masă uscată, cu randamentul extracție de 17%.

Discuții. În literatura de specialitate sunt multiple investigații despre conținutul calitativ și cantitativ flavonoidic în fructele de goji [2,8,11], totalul polifenolic în fructele [3,12,24] și frunzele de goji [5,17] (tabelul 3) și puține lucrări privind analiza calitativă și cantitativă a taninurilor [8].

Tabelul 3

Compușii chimici în produsele vegetale de *Lycium sp.*

Sursa bibliografică	Compușii chimici	
	Polifenoli (mg acid galic/100g)	Flavonoide (mg/g masă uscată)
Ionica et al., 2012 (fructe proaspete/uscate)	169.7-330.6	
Medina, 2011	895-1036	
Dong et al., 2009 (frunze cultivate/spontane)	6.0-15.0 µg/ml	21.2/17.9
Ghali et al., 2015	10262	50.49
Asănică et al., 2016 (suc din fructe)	7.79	13.58
Guo et al., 2008 (fructe)	2270	
Mocan et al., 2014 (frunze)	615.9	43.73
Colak et al., 2016 (fructe, 4 genotipuri)	6230-8560	
Tarko et al., 2013, (fructe, mg catehină)	1431	

Studiul calitativ denotă prezența taninurilor condensate, menționate, deja, în alte lucrări [8,13]. Rezultatele investigațiilor demonstrează, că prin toate metodele aplicate *L.folia* din flora spontană (sat) se evidențiază prin conținutul maxim de taninuri, determinat permanganometric, iar *L.folia* cultivat – conținutul cel mai mare a fost marcat prin metoda spectrofotometrică (tabelul I). Pentru *L.folia*, recoltat în pădure revin cele mai mici valori ale conținutului taninic prin toate metodele aplicate. În fructele de goji, recoltate în sat, conținutul taninic (5.865%) determinat permanganometric prevalează față de fructele recoltate în pădure (3.883%) și aproape de 3 ori mai mare față de cele cultivate, soiul *Ning Xia N1* (1.941%) și spectrofotometric cu puțin mai mult (respectiv, 1.838% – sat și 1.331% – cultivat). Prin

metoda permanganometrică asociată cu sedimentarea taninurilor la aplicarea gelatinei conținutul taninurilor este echivalent pentru fructele spontane/pădure și cele cultivate (1.943%) și puțin cedează față de fructele spontane/sat (2.346%). Cea mai recomandată metodă de dozare este permanganometrică asociată cu sedimentarea taninurilor prin aplicarea reacției cu gelatină deoarece este mai precisă. Metoda permanganometrică se bazează pe proprietatea taninurilor de a se oxida repede cu permanganatul de caliu și nu este atât de exactă, pentru că se supun oxidării nu numai taninurile, dar și alți compuși polifenolici. De aceea, pentru determinarea conținutului altor compuși fenolici oxidați s-a aplicat sedimentarea lor cu soluție de gelatină, iar titrarea ulterioară a extractului a permis determinarea conținutului mai real de taninuri.

Flavonoidele alcătuiesc cea mai mare parte din compușii polifenolici (tabelul 3) în produsele vegetale de la sp. *L.barbarum* și *L.chinense* [5, 14], iar constituentul major este rutozida (5646.66 µg/g [17]). De aceea, s-a determinat conținutul flavonoidic în produsele analizate în recalcul la rutozidă. Rezultatele obținute (tabelul 2) arată că conținutul flavonoidic prevalează în *L.folia* de la plantele spontane și cultivate (respectiv 50.38 și 56.00 mg rutozidă/g PV) față de *L.fructus* de la plantele spontane (sat/pădure) și cultivate (respectiv, 12.48, 18.49 și 24.38 mg rutozidă/g PV). De menționat că totalul flavonoidic este mai mare în PV, recoltate de la plantele cultivate (*L.folia* – 56.00 și *L.fructus* – 24.38 mg rutozidă/g PV) comparativ cu cele spontane din sat și pădure (*L.folia* – 50.38; *L.fructus*, sat – 12.48 și pădure – 18.49 mg rutozidă/g PV). Totalul polifenolic în fructele soiului *Ning Xia N1* este 867.00 mg acid galic/100 g masă uscată, ceea ce este aproape echivalent cu datele obținute de alți autori [2,4,17,24].

Frunzele de goji cultivat cu conținut mai mare de flavonoide (21.25 mg/g masă uscată) decât la cele spontane (17.86 mg/g masă uscată) au fost relatate și în alte lucrări [5]. Conținutul flavonoidic în *L.folia* spontan și cultivat (respectiv, 50.38 și 56.00 mg/g PV) este mai mare decât cel obținut la *L.barbarum* cultivat în alte lucrări (tabelul 3): 43.73 mg/g [17]; 21.25 mg/g (cultivat) și 17.86 mg/g (spontan) [5] și conform lucrării [17] conținutul (43.73 mg/g) din *L.fructus* este aproape de 2 ori mai mare decât cel obținut în studiul nostru (24.38 mg/g).

Totalul polifenolic s-a determinat folosind reagentul Folin-Ciocalteu în extractul uscat al fructelor sp. *L.barbarum*, soiul *Ning Xia N1* și constituie 867.00 mg acid galic/100g masă uscată. Comparativ, conținutul polifenolic în fructele cultivate în condițiile R.Moldova este mai mic, decât datele găsite în unele studii (tabelul 3): 895 – 1036 mg acid galic/g

extract [16]; 1431 mg catechină/100 g [24]; 2272 mg acid galic/100 g extract [4] și mai mare decât în altele: 333.64 mg acid galic/100 g masă uscată [12] și 615.9 mg acid galic/100 g de masă uscată [17].

Rezultatele investigațiilor obținute, evaluate și analizate prin prisma datelor din literatura de specialitate denotă că conținutul taninurilor, flavonidelor și totalului polifenolic în produsele vegetale *L.folia* și *L.fructus*, recoltate din flora spontană și plantația cultivată, puțin diferă față de datele obținute de alți autori [2,3,5,8,16], ceea ce se explică prin condițiile pedo-climatice diferite de creștere ale plantelor producătoare, fapt demonstrat în lucrarea Dong cu colaboratori [5]. *L.folia* și *L.fructus*, recoltate de la plantele crescute în R. Moldova pot servi ca surse de taninuri, flavonoide și polifenoli.

Concluzii

1) Conținutul de taninuri în produsele vegetale de *L.barbarum* variază în funcție de tehnica aplicată, dar prin toate metodele (permanganatometrică, permanganatometrică asociată cu sedimentarea cu gelatină, spectrofotometrică) *Lycii folia* are un conținut mai mare decât *L.fructus*.

2) Cea mai indicată metodă de dozare a taninurilor este permanganatomia asociată cu sedimentarea taninurilor cu gelatină, deoarece detectează atât taninurile hidrolizabile, cât și condensate, comparativ cu spectrofotometria, bazată pe standardul soluției de tannin, care se referă la taninurile hidrolizabile.

3) Conținutul de taninuri, flavonoide corelează cu tipul produsului vegetal și sursa de recoltare (pulații spontane – sat/pădure sau cultivate).

4) Fuctele soiului *Ning Xia NI* au fost marcate prin conținutul flavonoidic maxim.

5) Rezultatele investigațiilor efectuate, comparate cu datele din literatură, denotă că produsele vegetale *L.folia* și *L.fructus* (de la plantele spontane și cultivate în Republica Moldova) pot servi ca surse importante de taninuri, flavonoide și polifenoli.

Bibliografie

1. Amagase H., Farnsworth N. *A review of botanical characteristics, phytochemistry, ckinical relevance in efficacy and safety of Lycium barbarum fruit (goji)*. Food Res. Int., 2011, 44, p. 1702-1717.
2. Asanica A., Manole C., Tudor V., Dobre A., Teodorescu R., *Lycium barbarum L. Juice - Natural Source of Biologically Active Compounds*. AgroLife Sci. J., Vol. 5, Nr. 1, 2016, p. 15-20.
3. Colak A., Okatan V., Guclu S., Korkmaz N., Polat M. *Chemical characteristics and antioxidant activities of four native Goji (Lycium barbarum L.) genotypes*. In: Lucrări științifice. Seria Horticultură, 59 (1), 2016, USAMV, Iași, p. 29-34.
4. Guo D., Cheng H., Chan S., Yu P. *Antioxidant acti-*

vities and the total phenolic contents of tonic Chinese medicinal herbs. Inflammopharmacology, 2008, 16, p. 201-207.

5. Dong J., Lu D., Wang Y. *Analysis of flavonoids from leaves of cultivated Lycium barbarum L.*, Plant Foods Hum Nutr. 2009, 64 (3), p.199-204.

6. Donno D., Beccaro G.L., Mellano M.G., Cerutti A.K., Bounous G. *Goji berry fruit (Lycium spp.): antioxidant compound fingerprint and bioactivity evaluation*. J. Funct. Food., 2015.

7. Duan H., Chen Y., Chen G. *Far infrared-assisted extraction followed by capillary electrophoresis for the determination of bioactive constituents in the leaves of Lycium barbarum Linn.* J. Chromatogr. A, 1217, 2010, p. 4511-4516.

8. Ghali W., Vaudry V., Jouenne T., Marzouki M. *Lycium Europaeum Fruit Extract: Antiproliferative Activity on A549 Human Lung Carcinoma Cells and PC12 Rat Adrenal Medulla Cancer Cells and Assessment of Its Cytotoxicity on Cerebellum Granule Cells*. Nutrition and Cancer, 0(0), 1–10. 2015, Taylor & Francis Group, LLC, ISSN: 0163-5581 print / 1532-7914 online.

9. Gherghi A., Burzo I., Bibicu M., Mărgineanu L., Bădulescu L., *Biochimia și Fiziologia Legumelor și Fructelor*, Editura Academiei Române, București, 2001.

10. Hsu H., Yang J., Ho Y., Lin C. *Difference in the effects of radioprotection between aerial and root parts of Lycium chinense*. J Ethnopharmacol. 1999, 64(2), p. 101–108.

11. Imbaraj B., Lu H., Kao T., Chen B. *Simultaneous determination of phenolic acids and flavonoids in Lycium barbarum Linnaeus by HPLC-DAD-APCI-MS*. J. Pharm. Biomed. Anal., 2010, 51, p. 549-556.

12. Ionică M., Nour V., Trandafir I. *Polyphenols content and antioxidant capacity of Goji fruits (Lycium chinense) as affected by the extraction solvents*. South Western Journal of Horticulture, Biology and Environment, vol. 3, nr. 2, 2012, p. 121-129.

13. Kulczynski B., Gramza-Michatowska, *Goji berry (Lycium barbarum): Composition and health effects – a review*, Pol.J. Food Nutr. Sci., 2016, vol. 66, No. 2, p 67-75.

14. Lim Y., Lim T., Tee J. *Antioxidant properties of several tropical fruits. A comparative study*. Food chemistry. 103, 2007, p. 1003-1008.

15. Liu R., *Dietary bioactive compounds and their health implications*. J. Food Sci., 2013, 78, p. 18-25.

16. Medina M., *Determination of the total phenols in juices and superfruits by a novel chemical method*. J. Funct. Food, 2011, 3, p. 79-87.

17. Mocan A., Vlase L., Vodnar D., Bischin C., Hanganu D., Gheldiu A., Oprean R., Dumitrescu R., Crișan G. *Polyphenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of Lycium barbarum L., and Lycium chinense Mill. leaves*. Molecules, 2014, 19, p. 10056-10073.

18. Nistoreanu A., Calalb T. *Analiza farmacognostică a produselor vegetale medicinale*, Chisinau, Medicina, Elan Poligraf, 2016, 316 p.

19. Oniga I., Benedec D., Hanganu D. *Analiza chi-*

mică a produselor vegetale. Cluj-Napoca, Ed. UMF "Iuliu Hateganu", 2004, 194 p.

20. Pomerleau J., Lock K., Knai C., McKee M., *Effectiveness of interventions and programmes promoting fruit and vegetable intake*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2004, ISBN 92 4 159286 9.

21. Potterat O., *Goji (Lycium barbarum and Lycium chinense): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity*. Planta Med., 2010, 76, p. 7-19.

22. Romanian Pharmacopoeia Commission National medicines Agency. *Romanian Pharmacopoeia Xth ed. Medicinal Publishing House*, Bucharest, 1993, p. 335.

23. Sigleton V., Orthofer R., Raventos L. *Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by mean of Folin-Colaltea reagent*. In: *Methods in Enzymology*, 299, 1999, p. 152-178.

24. Tarko T., Duda-Chodak A., Sroka P., Satora P.,

Michalik I. *Transformations of Phenolic Compounds in an in vitro Model Simulating the Human Alimentary Tract*. *Food Technol. Biotechnol.* 47 (4), 2009, p. 456-463.

25. Wang N., Lin H., Yeh D., Chou T., Chen C., Leu F., Wang D, Hu R. *Effects of the antioxidants Lycium barbarum and ascorbic acid on Reperfusion Liver injury in rats*. *Transplant. Proc.* 2009, 41, p. 4110-4113.

26. Yu M., Leung S., Lai S. *Neuroprotective effects of anti-aging oriental medicine Lycium barbarum against beta-amyloid peptide neurotoxicity*. *Exp Gerontol.* 2005;40, p.716-27.

27. Zhang Q., Chen W., Zhao J., Xi W. *Functional constituents and antioxidant activities of eight Chinese native goji genotypes*. *Food Chemistry*, 200, 2016, p. 230-236.

28. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд., доп., вып. 1, Из-ство Медицина, 1987, 336 с.

29. www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en

SISTEMUL VASCULAR AL PLEXURILOR COROIDE UMANE

Elina Pelin – conf. univ., dr. şt. med.,

Tatiana Globa – asist. univ.,

Alic Darii – prof. univ., dr. hab. şt. med.

Catedra de histologie, citologie şi embriologie,

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel.: +373 22 205229, alic.darii@usmf.md

Rezumat

Prin metode histologice, histochemice a fost studiată structura patului vascular al plexurilor coroide din ventriculii creierului uman. În rezultatul investigaţiilor au fost stabilite particularităţile tisulare ale reţelei vasculare a plexurilor coroide, care se dezvoltă, cresc şi se maturizează paralel cu dezvoltarea plexului coroid şi a reţelei microcirculatorii.

Cuvinte-cheie: plexuri coroide, ventricule cerebrale, capilare, epiteliu

Summary. The vascular system of the human choroids plexus

Our research studied the structure of the vascular system of the choroid plexus in the brain ventricles using histological, histochemical methods. As a result of our research was been established the structural features of the vascular system of the choroid plexus. Note that the vascular system of the choroid plexus is simultaneously developed and matured with the choroid plexus.

Key vords: choroids plexus, brain ventricles, capillaries, epithelium

Резюме. Кровеносная система сосудистых сплетений человека

Гистологическими и гистохимическими методами было изучено строение и микроциркуляторное русло сосудистых сплетений желудочков головного мозга. В результате исследования установлены особенности тканевой структуры и микроциркуляторного русла, которые развиваются одновременно с развитием сосудистого сплетения и микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: сосудистые сплетения, желудочки мозга, капилляры, эпителий

Introducere. Plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale reprezintă organe cu structură specifică: au stromă, însă sunt lipsite de parenchim, acesta fiind înlocuit de vase. Deşi nu au cavitate, sunt tapetate cu epiteliu, care serveşte ca „ţesut de lucru”. Ce-a de-a doua structură „de lucru” a plexurilor coroide o formează vasele sangvine.

Plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale, ca organ, unesc două sisteme organizate – sangvin şi nervos.

Interesul faţă de studierea vascularizaţiei sistemului nervos central, inervarea vaselor cerebrale şi ale meningelui persistă de-a lungul anilor. Problema fiziologiei şi patologiei generale a circulaţiei sangvi-

ne cerebrale este una dintre problemele fundamentale ale științei medicale contemporane, datorită proporțiilor dereglărilor vasculare ale hemodinamicii, dificultatea decurgerii lor și nivelul înalt al letalității, care, conform datelor OMS, ocupă locul trei după bolile cardiovasculare sistemice și cele oncologice, iar în Republica Moldova – locul doi, ea devine și mai actuală.

Dereglările activității sistemului nervos central cel mai frecvent sunt determinate de dereglările vascularizării lui, întrucât încetarea circulației sângelui în creier peste câteva secunde provoacă dereglarea funcției acestuia cu provocarea diverselor abateri și patologii ale SNC, care ulterior pot iniția diverse stări neurologice și psihologice.

Totodată, până nu demult s-a acordat o atenție insuficientă mecanismelor de reglare nervoasă a patului microvascular al encefalului uman, a căror parte indispensabilă sunt și plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale. Ultimele derivă din *pia mater* (leptomeninge) și joacă un rol exclusiv în producerea și reglarea lichidului cefalorahidian [1,2], fiind dispuse între două medii ale organismului – sângele și lichidul cerebrospinal, de asemenea pot afecta sistemul de barieră al creierului [12].

Neuropatologii și psihiatrii consideră că dereglarea funcțiilor acestor formațiuni determină apariția unor boli grave ale SNC, în special, a hidrocefaliei [3], a hidrocefaliei intrauterine [1], a schizofreniei, epilepsiei și a bolii Alzheimers [4,6] la baza cărora stă atrofia epiteliului plexurilor coroide.

Apariția cefaleelor persistente după diverse intoxicații și infecții [9] poate fi determinată de modificările din structura epiteliului și a vascularizației, a aparatului nervos al acestor organe, după procese inflamatorii cu dereglări neurovasculare [10]. Participă

la procesele de regenerare a creierului după diferite procese inflamatorii locale [2,3].

Modificări în organizarea ultrastructurală cu caracter ischemic și distrofic al epiteliocitelor vilozităților plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului au fost depistate și în ateroscleroza arterelor precerebrale [11].

Schimbări morfologice în vase și în țesuturile plexurilor coroide au fost depistate la nou-născuții și la sugarii care au suportat diverse boli infecțioase, hipoxie [14,15], și la șobolanii supuși acțiunii gravitației îndelungate [13].

În legătură cu faptul că din punct de vedere macro-microscopic și microscopic plexurile ventriculelor cerebrale au fost studiate insuficient, interesul față de ele persistă.

Cercetările de acest gen au drept scop final soluționarea problemei științifice privind rolul plexurilor coroide în diagnosticul și decodificarea patogenzei afecțiunilor encefalului și ale meningelui.

Scopul cercetării. De a studia organizarea structurală a țesuturilor, vaselor sangvine și a patului microcirculator al plexurilor coroide din ventriculele cerebrale ale omului în diverse etape ale ontogenezei.

Material și metode de cercetare. Rezultatele cercetării date au fost obținute în urma studierii plexurilor coroide ale ventriculelor cerebrale la om. Materialul a fost prelucrat prin metode macromicroscopice, histologice, histochimice.

Rezultatele. Plexurile coroide din ventriculele cerebrale ale omului reprezintă organe vasculare, alcătuite din bază și vilozități, care la copii și la nou-născuți au aspect de bride (trabecule) de culoare cenușie sau roșu-închis (Fig. 1a).

La vârsta maturității sexuale plexurile coroide aproape că nu se deosebesc după aspectul exterior de

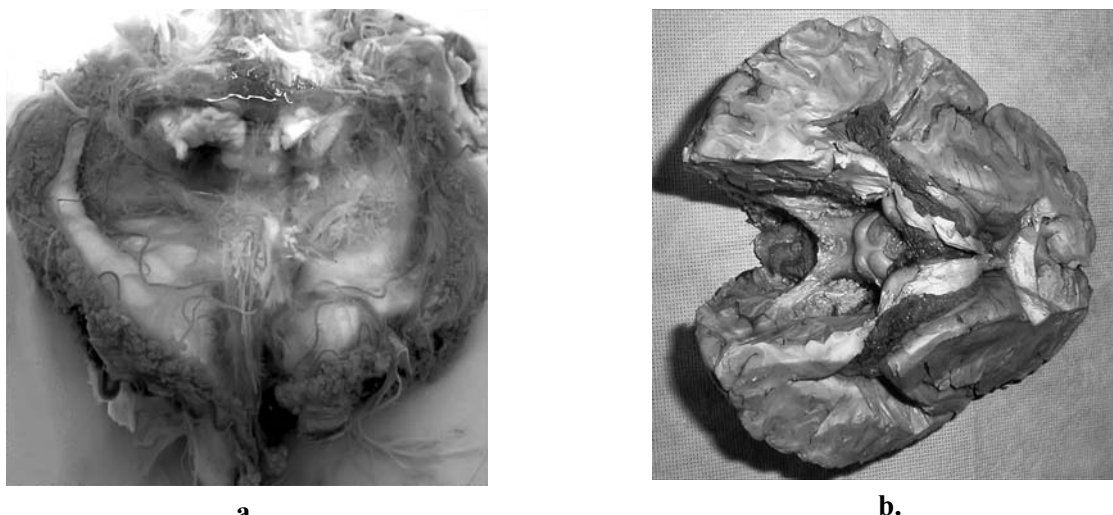


Fig. 1. Plexuri coroide din ventriculele cerebrale ale omului. a) B.8 ani; b) B. 63 ani. Macropreparate. 1 – plexuri coroide ale ventriculelor laterale; 2 – plex coroid al ventriculului III; 3 – plex coroid al ventriculului IV.

cele similare la maturi. La această vârstă plexurile coroide ale tuturor ventriculelor cerebrale din punct de vedere macroscopic reprezintă cordoane granulate de culoare roșie sau roșu-palid (Fig. 1b).

La omul matur plexul coroid reprezintă un complex de vase sangvine, incluse în țesutul conjunctiv ce îl însoțește.

Analiza microscopică a preparatelor plexurilor coroide permite de a releva toate elementele structurale ale organului, inclusiv vasele sangvine de diferit diametru, fibrele și fasciculele nervoase. Construcția primară a organului reprezintă stroma din țesut conjunctiv lax, în care sunt înfundate vasele și nervii. Complexul stromal-vascular este acoperit la exterior cu epiteliu. Întrucât suprafața totală a învelișului epitelial este mai mare decât cea a complexului stromal-vascular, apare caracterul plicaturat și vilos. Printre vilozități se pot deosebi formațiuni simple și complicate, formate din numeroase „petale” (Fig.2).



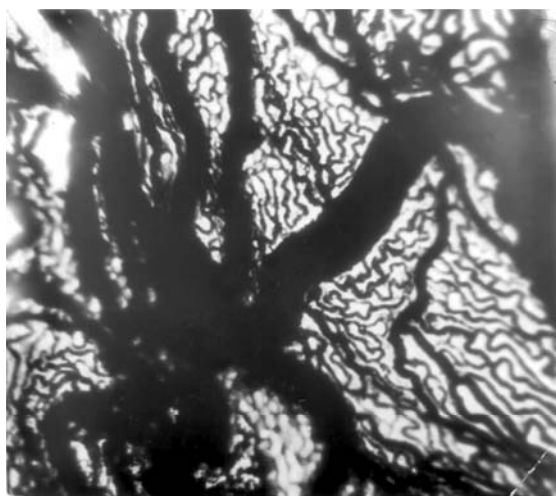
Fig. 2. Petalele părții vilozite a plexurilor coroide.

Astfel, plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale sunt alcătuite din țesut conjunctiv lax, epiteliu și vase sangvine. În ele se deosebește partea viloză, care conține numeroase vilozități, acoperite cu epiteliu unistratificat. Vilozitățile pot fi de diferite dimensiuni, de la minuscule până la foarte mari, fiind dispuse solitar sau în diverse componente. În centrul vilozităților voluminoase sunt vasele sangvine cu un diametru mai mare ca capilarele localizate în centrul vilozităților mici.

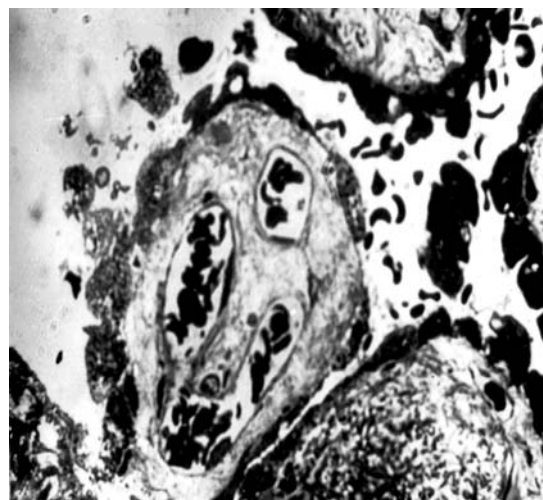
Unele capilare au lumen larg, se află în nemijlocită apropiere de învelișul epitelial, altele cu lumen îngust sunt dispuse în straturile profunde ale plexului coroid. Majoritatea vaselor sangvine sunt localizate în stroma conjunctiv-tisulară a plexului.

Plexurile coroide din ventriculele cerebrale ale omului sunt înzestrate cu o vascularizație sangvină dezvoltată și cu o structură complexă a patului microcirculator, care, împreună cu componentele lui constituie o bună parte din volumul plexului coroid, determinând de fapt funcțiile acestuia (Fig. 3a, 3b). În aceasta este reflectat principiul general de vascularizare a encefalului, care se află în condiții hemodinamice speciale. Patul vascular din toate segmentele cerebrale, inclusiv și cel din ventriculele cerebrale, se află într-un spațiu închis, limitat de pereții rigizi ai craniului.

În calitate de componente obligatorii ale patului microcirculator se evidențiază capilarele vasculare, ce leagă segmentele arteriolar și venular ale plexului coroid. Diametrul microvaselor plexului coroid variază în funcție de grupa de vârstă conform unei legități cunoscute: ea crește lent în perioada de ontogeneză intrauterină, este relativ mare la feteși, atinge dimensiuni autentice la nou-născuți, în perioada copilăriei, adolescenței și juvenilă. Tendința de micșorare



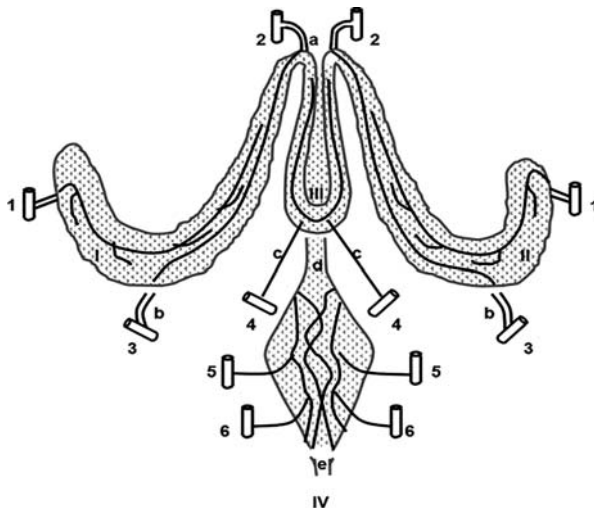
a.



b.

Fig. 3. Rețeaua microcirculatorie a plexurilor coroide. a) Ingectarea vaselor cu peroxidază vegetală.
b) Secțiune semifină

Plexurile coroide ale encefalului (schemă)



- I, II – plexul coroid al ventriculelor laterale
 III - plexul coroid al ventriculului trei
 IV - plexul coroid al ventriculului patru
 1 – a. carotidă internă
 2 – a. cerebrală anterioară
 3 – a. cerebrală posterioară
 4 – a. cerebelară superioară
 5 – a. cerebelară posterioară
 6 – a. cerebelară inferioară
 a – a. anterioară a plexului coroid
 b – a. medială a plexului coroid
 c – a. posterioară a plexului coroid
 d - apeductul Sylvius

a lumenului tuturor componentelor vaselor plexului coroid se remarcă la vârsta înaintată, ele se micșorează considerabil la vârsta senilă. Către acest timp, de asemenea, se remarcă anumite modificări și în configurația vaselor, determinate, probabil, de proceșele sclerotice și de dezorganizare, manifestate mai viu la vârsta înaintată și cea senilă.

Concluzii

Astfel, în urma unui studiu detaliat al sistemului vascular din plexurile coroide ale ventriculelor cerebrale ale omului, paralel cu caracterele morfologice tipice ale patului microvascular al organismului, a fost relevat caracterul organic: în principiu elemente, ce au îndeplinit funcția de barieră dintre sânge și lichidul cefalorahidian, fapt despre care denotă contactele strânse dintre celulele endoteliale și epiteliul ventriculelor. Pe de altă parte, au fost obținute dovezi morfologice caracteristice pentru funcția de formare a lichidului cefalorahidian. Datorită formelor reticulare și inelare de pat vascular microcirculator al plexurilor ventriculare cerebrale, probabil, este asigurat rolul diferențiat al acestor vase, ce contribuie la scăderea tensiunii arteriale, precum și a torentului circulator și la repartizarea uniformă a sângelui în vasele acestui sistem.

Patul microcirculator și componentele lui constituie o bună parte din volumul plexului coroid, determinând de fapt funcțiile acestuia. În calitate de componente obligatorii ale patului microcirculator se evidențiază capilarele vasculare, ce leagă segmentele arteriolar și venular ale plexului coroid.

Cerințe deosebite față de organizarea vascularizării encefalului sunt determinate de nivelul înalt al metabolismului în țesutul nervos, de sensibilitatea neobișnuită a creierului față de oxigen. Encefalul nu suportă nici cea mai mică întrerupere de circulație sangvină (irigație). Cu cât creierul este mai dezvoltat,

cu atât mai complexe devin funcțiile lui, cu atât mai înalte sunt necesitățile față de alimentația neîntreruptă și complexă a acestuia.

Vasele sangvine din plexurile coroide ale ventriculelor creierului îndeplinesc o parte din lucru, prin intermediul lor se realizează legătura substanței creierului cu circulația lichidului cefalorahidian. Esența interacțiunii sângelui cu lichidul cefalorahidian deocamdată nu a fost descifrată. Un lucru este clar. Fiind situate în centrul emisferelor creierului mare, ventriculele participă la reglarea circulației sangvine și contribuie la funcția de drenaj.

Ca rezultat al studierii sistemului vascular al plexurilor coroide a fost alcătuită schema vascularizației plexurilor coroide din ventriculele cerebrale la om.

Bibliografie

1. Banizs B., Komlosi P., Bevenssee MO., Schweibert EM., Bell PD., Yoder BK. *Altered pH regulation and Na-Hco3 transporter activity in choroid plexus*. Am J Physiol Cell Physiol. 2007. 292 (4), c.1409-16.
2. Emerich DF., Skinner SJ., Borlongan CV., Thanos CG. *A role of the choroid plexus in transplantation therapy*. Cell. Transplant. 14 (10) 2005. p.715-25.
3. Engelhart B., Wolburg-Buchholz K., Wolburg H. *Involvement of of the choroid plexus in central nervous system inflammation*. MicroscResTech.2001. 52, p.112-29.
4. Serot JM., Bene MC., Faure GC. *Choroid plexus, aging of the brain, and Aizheimers disease*. Front Biosci. 1; 8 2003. s515-21.
5. Scala G., Corona M., Pavone LM., Pelagalli A., De Girolamo P., Stalano N. *Structural and funcțional features of choroid epithelium from bufalo brain*. Anat Rec. 2007. 290 (11)p.1399-412.
6. Sousa JC., Cardoso I., Margues F., Saraiva MJ., Palha JA. *Transthyretin and Alzheimer disease: whwrw in the brain*. Neurobiolog Aging.2007.28. p.713-18.
7. Swetloff A., Greenwood S., Wade AM., Ferrettip. *Growth of choroid plexus epithelium vesicles in vitro de-*

pend on secretori activity. J Cell Physiol. 2006. 208, p.549-55.

8. Tirapelli DR., Lopes Lda S., Lachat JJ., Colli BO., Tirapelli LF. *Ultrastructural study of the lateral ventricle choroid plexus in experimental hydrocephalus in Wistar rats.* Arg Neuropsiquiatr. 2007. 65 (4A), p.974-7.

9. Margues F., Sousa JC., Correia-Neves M., Oliveria P., Sousa N., Palha JA. *The choroid plexus response to peripheral inflammatory stimulus.* Neurosciense. 2007. 144. p. 424-430.

10. Hoffman WH., Cazanovă MF., Cudrici CD., Zankranskaia E., Venugopalan R., Nag S. *Neuroinflammatory response of the choroid plexus epithelium in fatal diabetic ketoacidosis.* Exp Mol Pathol. 2007. 83. (1), p.65-72.

11. Бабик Т. М. *Ультрaструктурные изменения эпителиоцитов ворсин сосудистых сплетений головного мозга человека при атеросклерозе прецеребральных артерий.* Известия Челябинск. Научн. центра. Медико-биол. Проблемы. Вып.2, (36). 2007, с.106-109.

12. Беляева И.А., Гусев Е.И., Чехонин В.П. *Гематоэнцефалический барьер.* Журнал неврологии и психиатрии. №8, 1999. с.57-62.

13. Гулявская Т.С., Моргунов В.А., Краснов Н.Б. *Морфологические изменения сосудов, сосудистых сплетений и ткани головного мозга крысы, подвергшихся длительному воздействию гравитации.* Материалы конференции по космической биологии и медицины «Организм и окр. среда: жизнеобеспеч. и защита чел-ка в экстр. условиях». Москва, 2003. с.125.

14. Комшук Т.С., Пішак В.В. *Сучасні відомості про статеві-вікові особливості будови шлуночків головного мозку в онтогенезі людини.* Клинична анатомія та оперативна хірургія Т.10, №2, 2011. с.70-74.

15. Ткачева Н. Д. *Клинико-морфологическая характеристика патологии сосудистых сплетений желудочков головного мозга у новорожденных и детей грудного возраста, перенесших гипоксию.* Автореф. дисс. на соиск. уч. степени к.м.н. Астрахань, 2004. 18 стр.

RELEVANȚA D2-40 ÎN DETERMINAREA INVAZIEI LIMFATICE VASCULARE

**Lucian Rudico^{1,2} – asist. univ., cercet. șt.,
Valeriu David^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Veaceslav Fulga^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Lilian Șaptefrați¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.**

¹Catedra de histologie, citologie și embriologie,

²Laboratorul de morfologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205 229, lucian.rudico@usmf.md

Rezumat

Statutul metastatic al nodurilor limfatice este unul din factorii primordiali de diagnostic și pronostic în carcinomul mamar invaziv. Procesul de metastazare se realizează atât prin intermediul vaselor limfatice preexistente, cât și celor neoformate la nivelul tumorii primare, spre nodurile limfatice regionale (axilari în cele mai dese cazuri). Astfel, determinarea invaziei limfatice vasculare (ILV) intra- și peri-tumorală, pe speciemenle histologice devine extrem de utilă. *Scopul studiului.* Analiza comparativă a distribuției vaselor limfatice la nivelul plăjelor peritumorale și celei intratumorale cu determinarea gradului ILV; și compararea datelor obținute prin metoda histologică (hematoxilina și eozină), cu cele determinate imunohistochimic (aplicarea markerului limfatic D2-40). *Materiale și metode.* Material morfologic prelevat de la 74 pacienți, diagnosticați cu carcinom mamar ductal invaziv de tip NOS, colectate la IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2012-2014. Determinarea gradului histologic de diferențiere celulară a fost realizat prin metoda histologică. Prin metoda imunohistochimică a fost studiată expresia D2-40 în ariile intra și peritumorale. *Rezultate.* Analiza statistică a numărului de vase din aria periferică a tumorii (D2-40p.tum) cu cele intra-tumorale (D2-40i.tum) a scos în vizor o corelație statistic semnificativă (PCC-0.52; p<0.001). Altă corelație semnificativă a fost evidentă dintre numărul vaselor D2-40 pozitive invadate (D2-40-ILV) cu densitatea vaselor limfatice intra-tumorale (D2-40i.tum) (PCC-0.51; p<0.001) și peri-tumorale (D2-40 p.tum) (PCC-0.63; p<0.001). Aceeași procedură de analiză statistică a ILV evaluat prin metoda histologică cu ILV determinat prin aplicarea D2-40 nu au prezentat corelație statistică veridică. *Concluzii.* D2-40 este un marker limfangiogenic selectiv, foarte util în stabilirea calitativă și cantitativă a gradului de ILV. Interpretarea ILV prin metoda clasică poartă caracter ambiguu și necesită minuțiozitate în diagnostic. Densitatea limfatică intratumorală este cu atât mai intensă cu cât crește densitatea peri-tumorală. Gradul de invazie limfatică vasculară este cu atât mai acerb cu cât densitatea vaselor limfatice este mai mare.

Cuvinte-cheie: carcinom mamar ductal, D2-40, limfangiogeneza

Summary. The relevance of D2-40 in the determination of the lymphovascular invasion

The status of metastatic lymph nodes is one of the primary diagnostic and prognostic factors in the invasive breast carcinoma. The process of metastasis is achieved through the pre-existing lymphatic vessels and by the new one formed at the level of the primary tumor, to the regional nodes (axillary in the most of cases). So the determination of the intra-tumoral and peri-tumoral lymphatic vascular invasion (ILV) on the histological specimens is extremely useful. *Objective of the study.* The comparative analysis of the lymphatic vessels distribution in peri-tumoral and intra-tumoral areas with the determination of the ILV degree, as well the comparison of the data obtained by the histological method (hematoxylin and eosin) with those determined by the immunohistochemical method (application of the lymphatic marker D2-40). *Materials and methods.* The morphological material, collected from IMSP Oncological Institute of the Republic of Moldova during the 2012-2014 years was taken from 74 patients. All cases were morphologically described as invasive ductal breast carcinoma of NOS type. The determination of histological differentiation of the tumors was performed with the histological method. The D2-40 in the intra- and peritumoral areas was studied by immunohistochemical method. *Results.* Statistical data of peri-tumoral and intra-tumoral concentration of D2-40 revealed a significant correlation. (PCC-0.52; $p < 0.001$). Another significant correlation was obvious in case of invaded vessels (which are D2-40 positive) (D2-40-ILV), intra-tumoral density of lymphatic vessels (PCC-0.51; $p < 0.001$) and peri-tumoral density of lymphatic vessels (PCC-0.63; $p < 0.001$). The same analysis of ILV by histological and immunohistochemical methods didn't reveal a statistical correlation. *Conclusions.* The D2-40 is a selective lymphangiogenic marker, which is very useful in determining the qualitative and quantitative degree of the ILV. The interpretation of the classical method for ILV is ambiguous and requires a thorough diagnosis. The intratumoral lymphatic density is higher simultaneously with the increasing of the peri-tumoral one. The lymphatic invasion becomes much more intense when the vascular density is higher.

Key words: ductal breast carcinoma, D2-40, lymphangiogenesis

Резюме. Уместность D2-40 в определении инвазии лимфатических сосудов

Наличие метастаз в лимфатических узлах является наиболее важным фактором диагноза и прогноза инвазивного рака молочной железы. Метастазирование происходит как за счет существующих, так и за счет новообразованных лимфатических сосудов. Таким образом, определение инвазии лимфатических сосудов (ILV), интра- и перитуморальных, на гистологических срезах становится чрезвычайно полезным. Цель исследования. Сравнительный анализ распределения интра- и перитуморальных лимфатических сосудов с определением степени ILV; и сравнение данных, полученных при помощи гистологического метода (окраска гематоксилином и эозином) с данными иммуногистохимического метода (маркер D2-40). Материалы и методы. Первичные опухоли, извлеченные у 74 пациенток с установленным морфопатологическим диагнозом: протоковый инвазивный рак молочной железы NOS, собранные в онкологическом институте Молдовы на протяжении 2012–2014 годов; определение степени клеточной дифференцировки производилось при помощи гистологического метода. Иммуногистохимическим методом была изучена экспрессия D2-40 в интра- и перитуморальных участках опухоли. Результаты. Статистический анализ перитуморальных лимфатических сосудов (D2-40 p.tum) с интратуморальными (D2-40 i.tum) выявило статистически значимую корреляцию (PCC-0.52; $p < 0.001$). Другая значимая корреляция проявляется при D2-40 положительных инвазированных сосудах (D2-40-ILV) между плотностью интратуморальных лимфатических сосудов (D2-40i.tum) (PCC-0.51; $p < 0.001$) и перитуморальных (D2-40p.tum) (PCC-0.63; $p < 0.001$). Анализ ILV (по интерпретации гистологическим методом) и ILV при применении D2-40 не выявило статистическую корреляцию. Выводы. D2-40 является селективным маркером лимфангиогенеза, очень полезным при качественном и количественном определении ILV. Интерпретация ILV гистологическим методом требует скрупулезности и является двусмысленным. Чем выше плотность перитуморальных лимфатических сосудов, тем выше плотность интратуморальных лимфатических сосудов. Степень ILV зависит от плотности лимфатических сосудов.

Ключевые слова: молекулярные подтипы, лимфангиогенез

Introducere. Statutul metastatic al noziilor limfatice este unul din factorii primordiali diagnostici și pronostici în carcinomul mamar invaziv [1]. Procesul de metastazare se realizează prin intermediul vaselor limfatice preexistente cât și celor neformate la nivelul tumorii primare, spre nozii limfatice regionali (axilar în cele mai dese cazuri). Astfel determinarea invaziei limfatice vasculare (ILV) intra și peritumorală, pe speciimenele histologice devine extrem de utilă. La consensul internațional de la St.Gallen din 2005 [2], a fost stabilită importanța gradului de invazie limfovaculară peritumorală, drept factor pre-

dictiv în carcinomul mamar invaziv la pacientele care au suportat eseu chirurgical [3],[7]. În mod curent invazia limfovaculară este determinată prin metoda histologică cu aplicarea hematoxilinei și eozinei. Embolii metastatice sunt vizualizați ca niște cuiburi de celule delimitate de un spațiu gol care „plutesc” în limitele unor structuri tubulare căptușite de celule fusiforme, ce amintesc forma celulelor endoteliale. Pentru confirmarea autenticității vasului respectiv, sunt aplicați markerii limfatice, folosindu-se metoda imunohistochimică. Astfel pentru analiza scrupuloasă a gradului de ILV, mai recent se folosesc markeri ca:

D2-40, LYVE-1, Prox-1, [6],[3],[17]. Densitatea limfovaculară a fost corelată cu pronosticul pacientelor cu diferite forme de carcinoame inclusiv carcinom mamar invaziv. În urma acestor cercetări s-a conchis că ILV reprezintă un indicator determinativ în stabilirea pronosticului în aceste maladii [6],[11],[15]. Cu toate acestea, elucidarea caracterului pronostic a ILV în carcinomul mamar invaziv, nu a fost pe deplin realizată.

Scopul lucrării. Analiza comparativă a distribuției vaselor limfatice la nivelul plăjelor peritumorale și celei intratumorale cu determinarea gradului ILV. Compararea datelor obținute prin metoda histologică (hematoxilina și eozină), cu cele determinate imunohistochemic (aplicarea markerului limfatic D2-40).

Material și metode

Pacienți. Pentru realizarea studiului au fost selectate 74 cazuri. Materialul morfologic a fost prelevat din tumoarea primară a pacientelor cu carcinom mamar ductal invaziv de tip NOS. (*not otherwise specified*), colectate la IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2012 - 2014. Vârsta pacientelor a variat între 33-86 ani (56.6 ± 1.3 ; mediana 56.5). Pacientele nu au fost supuse tratamentului chimio/radioterapeutic antecedent eselui chirurgical.

Procesarea primară. Procesarea primară a materialului a fost efectuată prin fixarea timp de 24 ore în formalină tamponată 10%, pH 7.2-7.4, cu includere ulterioară în parafină conform procedurii standard.

Secțiunile au fost realizate cu microtomul Shandon, HM355S Automatic Microtome, Thermo Scientific, USA, cu grosimea de 3 μm și etalate pe lame silanate (S3003, Dako, Denmark).

Metoda histologică. Toate secțiunile au fost colorate inițial prin metoda clasică convențională cu hematoxilina-eozină, utilizând hematoxilina Harris (HHS32, Sigma Aldrich) și eozina CS701 (Dako, Denmark). Specimenele tisulare au fost evaluate histologic (tipul, gradul de diferențiere după Scarff-Bloom-Richardson). Utilizând această metodă s-a determinat prezența vaselor limfatice care centrau emboli tumorali. Am considerat pozitive cazurile în care erau prezente structuri vasculare cu emboli tumorali.

Metoda imunohistochemică. Toate procedeele de deparafinare, demascare și vizualizare au fost efectuate automat, utilizând Leica Bond-Max (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) autostainer: *deparafinarea* în două băi de Bond Dewas Solution (cod AR9222, Leica Biosystem) a 5 minute fiecare, urmată de 3 băi în alcool de 100%, 90%, 70% de 2 minute fiecare, urmate cu rehidratare de 5 minute în apă; *demascarea* cu Bond epitope Retrieval Solution2 (cod AR9640); blocarea activității peroxidazei endo-

gene a fost efectuată prin tratarea secțiunilor timp de 5 minute cu Dako Real Peroxidase-Blocking Soluțiune (cod S2023, Dako); *vizualizarea* cu Bond Polymer Refine Detection System (cod DS9800). Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu hematoxilina Mayer, modificată după Lille (cod HMM500, ScyTek Laboratories, Inc). Ulterior, testele histologice au fost deshidratate manual în serii crescute de alcool etilic (70%-100%), clarificate cu xilen și montate cu soluția Leica Mount (Leica Biosystems, cod 14046430011).

Toate speciemenle au fost studiate imunohistochemic, prin aplicarea anticorpului limfangiogenic D2-40.

Evaluare microscopică. Expresia vaselor D2-40 pozitive a fost evaluată în corespundere cu ghidul Dako, EGFR PharmDX™ (Dako, Denmark). Folosind metoda „Hot-spot”, am cuantificat vasele limfatice în ariile peritumorale (p.tum) și intratumorale (i.tum). Utilizând aceeași metodă de cuantificare am determinat vase D2-40 pozitive invadate cu emboli tumorali. Cuantificarea celulelor pozitive s-a efectuat la microscopul Nikon Eclipse 80i, cu cameră video Nikon DS-Fi1 (Nikon Instruments Europe BV).

Metode statistice. Rezultatele studiului au fost stocate și grupate în baza de date Access 2007 (Microsoft Office4 2007). Prelucrarea statistică a fost efectuată prin intermediul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany). Pentru evidențierea gradului de asociere dintre valorile analizate în studiu, au fost efectuate teste de corelație a rangurilor (coeficientul de corelare Pearson (PCC)). Gradul asocierii a fost analizat în corespundere cu recomandările lui Evans J.D (1996): 0-0.19 – corelație foarte slabă; 0.20-0.39 – corelație slabă; 0.40-0.59 – corelație rezonabilă; 0.60-0.79 – corelație înaltă; 0.80-1.0 – corelație foarte înaltă. Valoarea de prag pentru rezultatele semnificativ statistice a fost stabilită la un $p \leq 0.05$.

Aspecte etice. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 21/13 din 31.03.2014).

Rezultate. La analiza speciemenelor în hematoxilina și eozina, vasele limfatice au fost determinate cu greu, relevante fiind cele cu lumen mare, și endoteliul vaselor net vizibil. Prezența ILV a fost desemnată în prezența cuiburilor de celule canceroase circumscrise endoteliului D2-40 pozitiv. Cele mai multe vase limfatice au fost determinate în aria peritumorale (maxim 46, mediana 7), pe când în zona centrală a tumorii ele au constituit o pondere numerică mult mai mica (maxim 7, mediana 0) în multe cazuri fiind chiar absentă (23 cazuri-30.6%). În adaos analiza statistică

Tabelul 1

	HE-ILV	D2-40-ILV	D2-40i.tum	D2-40p.tum
HE-ILV				
PCC		-0.10	0.07	-0.03
p		0.21	0.28	0.39
D2-40-ILV				
PCC	-0.10		0.51	0.63
p	0.21		0.001	0.001
D2-40i.tum				
PCC	0.07	0.51		0.52
p	0.28	0.001		0.001
D2-40p.tum				
PCC	-0.03	0.63	0.52	
p	0.39	0.001	0.001	

a vaselor din aria periferică a tumorii (D2-40p.tum) cu cele intratumorale (D2-40i.tum) a scos în vizor o corelație statistic semnificativă (PCC-0.52; $p < 0.001$) (Tabelul 1). O corelație semnificativă este evidentă în cazul analizei statistice a vaselor D2-40 pozitive invadate (D2-40-ILV) a densității limfatice vasculare intratumorale (D2-40i.tum) (PCC-0.51; $p < 0.001$) și peritumorale (D2-40p.tum) (PCC-0.63; $p < 0.001$). Aceeași analiză a ILV (evaluată prin metoda histologică) și ILV prin aplicarea D2-40 (Tabelul 1) nu au prezentat corelație statistică ceea ce ne direcționează să constatăm că gazda embolilor tumorali sunt vasele peritumorale cu lumen larg. Aceste vase embolizate sunt destul de precis observate prin metoda histologică doar că cea imunohistochimică este mult mai selectivă. Rata de ILV în colorație standard hematoxilina și eozină a constituit 91.8%, pe când a ILV prin aplicarea D2-40 a fost 39.2%. Țin să menționez că discrepanța apărută reprezintă existența artefactelor de retracție în hematoxilina/eozină, supraestimarea formelor morfologice papilar invazive de carcinom mamar și nu în ultimul rând strecurarea erorilor în cazul analizării specimenelor în secțiuni diferite.

Discuții. Semnificația pronostică a prezenței metastazelor în ganglionii regionali, este cunoscută și mult studiată [1]. Prezența metastazelor unice la nivelul acestor organe, și rolul lor predictiv este puțin elucidată de cercetători, dar cu certitudine se cunoaște faptul că tumorile secundare mai mari de 2 mm, precum și prezența de nozi limfatici invadați presupun un pronostic nefavorabil și un parcurs clinic delicent [2],[19].

ILV precum și DVL (densitatea vaselor limfatice), urmează să fie analizați ca factori secundari determinanți în procesele evolutive ale carcinomului mamar invaziv ambii fiind considerați indici cu semnificație pronostică în această maladie [6],[8],[10],[14]. Cu

toate acestea densitatea vaselor D2-40 pozitive intratumoral (D2-40i.tum), sunt mult mai puține, în majoritatea cazurilor absentă [8]. Prezența vaselor D2-40i.tum în număr mic denotă un indice de proliferare minim comparativ cu leziunile benigne non-neoplazice ale glandei mare [8].

Cele mai multe vase limfatice au fost vizualizate în zona periferică a tumorii primare. Cu toate acestea în zona peritumorală erau prezente un număr impunător de vase limfatice invadate. Acest fenomen poate fi observat inclusiv în formele maligne inflamatorii, doar că în acest caz apar zone cu infiltrat leucocitar fără ILV și arii peritumorale ce conțin vase limfatice invadate fără infiltrat exudativ.

În stabilirea autenticității vaselor pe larg în practica morfologică se utilizează markerii limfatici. Este specificat că D2-40, se exprimă în exclusivitate pe endoteliul vascular limfatic, măcar că ultimele cercetări denotă caracterul ambiguu a exprimării acestuia în raport cu endoteliul vaselor sanguin [6],[8],[11],[13],[15],[17],[20].

Concluzii

1) D2-40 este un marker limfangiogenic selectiv, foarte util în stabilirea calitativă și cantitativă a gradului de ILV. Interpretarea ILV prin metoda clasică poartă caracter ambiguu și necesită minuțiozitate în diagnostic.

2) Densitatea limfatică intratumorală este cu atât mai intensă cu cât crește cea peritumorală.

3) Gradul de invazie limfatică vasculară este cu atât mai acerb cu cât densitatea limfatică vasculară este mai mare.

Bibliografie

1. Cody H.S.; Borgen P.I.; Tan L.K.;; *Redefining prognosis in node-negative breast cancer can sentinel lymph node biopsy raise the threshold for systemic adjuvant therapy?* *Ann Surg Oncol* 11(3 Suppl): 227S-230S, 2004.

2. Goldhirsch A.; Glick J.H.; Gelber R.D.; Coates A.S.; Thurlimann B.; Senn H.J.;: *Meeting highlights. International Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Ann of Oncology* 16:1569-1583, 2005.
3. Pinder S.E.; Ellis I.O.; Galea M.; O'Rourke S.; Blamey R.W.; Elston C.W.;: *Pathological prognostic factors in breast cancer. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology* 24: 41-47, 1994.
4. Kato T.V.; Kameoka S.; Kimura T.; Nishikawa M.; Kobayashi.;: *The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. Br J Cancer* 88: 1900-1908, 2003.
5. Hasebe T.; Sasaki S.; Imoto S.; Ochiai A.;: *Histological characteristics of tumor in vessels and lymph nodes are significant predictors of progression of invasive ductal carcinoma of the breast. A prospective study. Hum Pathol* 35: 298-308, 2004.
6. Schoppmann S.F.; Bayer G.; Aumayr K.; Taucher S.; Geleff S.; Rudas M.; Kubista E.; Hausmaninger H.; Samonigg H.; Gnant M.; Jakesz R.; Horvat R.;: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group: *Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. Ann Surg* 240: 306- 312, 2004.
7. de Mascarel I.; Bonichon F.; Durand M.; Mauriac L.; MacGrogan G.; Soubeyran I.; Picot V.; Avril A.; Coindre J.M.; Trojani M.;: *Obvious peritumoral emboli: an elusive prognostic factor reappraised. Multivariate analysis of 1320 node-negative breast cancers. Eur J Cancer* 34: 58-65, 1998.
8. Agarwal B.; Saxena R.; Moriyama A.; Mehrtra S.; Bades S.;: *Lymphangiogenesis does not occur in breast cancer. Am J Surg Pathol* 29: 1449-1455, 2005.
9. Nakamura Y.; Yasuoka H.; Tsujimoto M.; Imabun S.; Nakahara M.; Nakao K.; Nakamura M.; Mori I.; Kakudo.;: *Lymph vessel density correlates with nodal status, VEGF-C expression and prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res Treat* 91: 125-132, 2005.
10. Chunnick G.H.; Jiang W.G.; Gomez K.F.; Mansel R.E.;: *Lymphangiogenesis and breast cancer metastasis. Histol Histopathol* 17: 863-870, 2002.
11. Zeng Y.; Opeskin K.; Horvath L.G.; Sutherland R.L.; Williams E.D.;: *Lymphatic vessel invasion and lymph node metastasis in prostatic cancer. Prostate* 65: 222-230, 2005.
12. Kyzas P.A.; Geleff S.; Batistatou A.; Agnantis N.J.; Stefanou D.;: *Evidence of lymphangiogenesis and its prognostic implications in head and neck squamous cell carcinoma. J Pathol* 206: 170-177, 2005.
13. Schmid K.; Birner P.; Gravenhort V.; End A.; Geleff S.;: *Prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in neuroendocrine tumors of the lung. Am J Surg Pathol* 29: 324-328, 2005.
14. Schloppmann S.F.; Birner P.; Studer P.; Breitenecker- Geleff S.;: *Lymphatic microvessel density and lymphovascular invasion assessed by anti-podoplanin immunostaining in human breast cancer. Anticancer Res* 21: 2351-2355, 2001.
15. Birner P.; Obermair A.; Schindl M.; Kowalski H.; Breitenecker G.; Oberhber G.;: *Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. Clin Cancer Res* 7: 93-97, 2001.
16. Renyi-Vamos F.; Tovari J.; Filinger J.; Timer J.; Paku S.; Kenessey T.; Ostoros G.; Agoes L.; Soltesz I.; Dame B.;: *Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res* 11: 7344-7353, 2005.
17. Nakamura Y.; Yasuoka H.; Tsujimoto M.; Kurozumi K.; Nakahara M.; Nakao K.; Kakudo K.;: *Importance of lymph vessels in gastric cancer. A prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer. J Clin Pathol* 59: 77-82, 2006.
18. Elston E.W.; Ellis I.O.;: *Method for grading breast cancer. J Clin Pathol* 46: 189-190, 1993.
19. Moriya T.; Usami S.; Tada H.; Kasajima A.; Ishida K.; Kariya Y.; Ohuchi N.; Sasano H.;: *Pathological evaluation of sentinel lymph nodes for breast cancer. Asian J Surg* 27:256-261, 2004.
20. Evangelou E.; Kyzas P.A.; Trikalinos T.A.;: *Comparison of the diagnostic accuracy of lymphatic endothelial markers. Bayesian approach. Mod Pathol* 18: 1490-1497, 2005.
21. Ishida T.; Ohuchi N.;: *The degree of the completion for of breast conserving surgery. J Clin Surg* 57: 283-288, 2003. (In Japanese).

EVALUAREA IMUNOHISTOCHEMICĂ A FACTORILOR REZISTENȚEI CELULARE, UMORALE ȘI PREIMUNE LA NIVELUL BARIEREI LIMFO-EPITELIALE LA COPII CU AMIGDALITĂ CRONICĂ

Ion Ababii¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,
Lucian Danilov¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Mihail Maniuc¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Lilian Șaptefrați² – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Valeriu David² – conf. univ., dr. șt. med.,
Veaceslav Fulga² – conf. univ., dr. șt. med.,
Serghei Ghinda³ – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Polina Ababii¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Svetlana Diacova¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Alexandru Didencu¹ – secundar clinic

¹Catedra de otorinolaringologie,

²Catedra de histologie, citologie și embriologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³Laboratorul de imunologie și alergologie,
Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”
tel.: +373 22 725200, danilovlucian@yahoo.com

Rezumat

În prezent sunt necesare noi strategii în elaborarea metodelor de diagnosticare a formelor de amigdalită cronică la copii pentru tratamentul eficient. *Material și metode.* Prin metoda imunohistochemică au fost studiați markerii CD3, CD4, CD8, CD20cy, CD56, CD68, plasma cells la nivelul criptelor amigdaliene în diferite forme ale amigdalitei cronice. *Rezultate.* În caz de amigdalită cronică compensată constatăm suprimarea densității limfocitelor T-CD3⁺, T-CD4⁺ și T-CD8⁺ în zonele CG al nodulului limfoid și partea periferică a lui, scăderea limfocitelor B-CD20cy⁺ și celulelor plasmactice, killerilor naturali CD56⁺, macrofagelor CD68⁺, creșterea densității celulelor T-CD3⁺ și T-CD4⁺ în epiteliul criptal amigdalian. În amigdalita cronică decompensată cu recidive de angini depistăm activarea imunității celulare în CG și în epiteliul criptal, decreșterea titrelor CD56⁺ în epiteliul criptal, scăderea densității macrofagelor CD68⁺ în CG și în partea periferică a lui. În amigdalita cronică decompensată cu recidive de angini și complicații reumatoide depistăm activarea imunității celulare în partea periferică a CG și epiteliul criptal, număr scăzut de celule plasmactice în zonele CG și în părțile periferice ale CG, densitate majorată a limfocitelor B-CD20⁺ în epiteliul criptal, creșterea titrelor CD56⁺ în CG, decreșterea numărului de macrofage CD68⁺ în zonele CG și în părțile periferice a CG și creșterea conținutului lor în epiteliul criptal. *Concluzie.* Analiza imunohistochemică a amigdalelor palatine la diferite niveluri limfoepiteliale a determinat elaborarea modelului nou de diagnostic al particularităților imunității locale și aprecierea gravității evoluției procesului inflamator.

Cuvinte-cheie: amigdalita cronică, copii, metoda imunohistochemică

Summary. Immunohistochemical evaluation of cellular, humoral and preimmune resistance factors of lympho-epithelial barrier level in children with chronic tonsillitis

Nowadays were require new strategies in the development of methods diagnosing various forms of chronic tonsillitis in children, to effectively treat them. *Material and Methods.* The immunohistochemistry method was used to study CD3, CD4, CD8, CD20cy, CD56, CD68 markers, and plasma cells in the tonsillar crypts in various forms of chronic tonsillitis. *Results.* In case of compensated chronic tonsillitis we found a suppressed density of T-CD3⁺ T-CD4⁺ and T-CD8⁺ lymphocyte sin the areas of CG lymphoid node and its peripheral part, the decrease of B-CD20cy⁺ lymphocyte sand plasma cells, CD56⁺ natural killer, CD68⁺ macrophages, the increase of density of T-CD3⁺ and T-CD4⁺ cell sin the tonsillar epithelium crypt. In decompensated chronic tonsillitis with recurrent angina we revealed the activation of cellular immunity in CG and epithelium crypt, the decrease of CD56⁺ titers in the epithelium crypt, as well as the decrease of CD68⁺ macrophages density in CG and its peripheral part. In decompensated chronic tonsillitis with recurrent angina and rheumatoid complications we detected the activation of cellular immunity in the peripheral part of CG and epithelium crypt, low plasma cells in CG areas and in the peripheral parts of CG, increased density of B-CD20⁺ in the crypt epithelium, increased CD56⁺ titers in CG, decreased number of CD68⁺ macrophages in the peripheral areas of CG and increased contents in the epithelium crypt. *Conclusion.* Immunohistochemical analysis of tonsils on different lympho-epithelial levels determined the development of a new model of diagnosing the local immunity peculiarities and assessing the severity of the inflammatory process development.

Key words: chronic tonsillitis, children, immunohistochemical method

Резюме. Иммуногистохимическая оценка резистентности клеточного, гуморального и преиммунного факторов на уровне лимфо-эпителиального барьера у детей с хроническим тонзиллитом

В настоящее время нужны новые стратегии в разработке методов диагностики форм хронического тонзиллита (ХТ) у детей для более эффективного лечения. *Материалы и методы.* Иммуногистохимическим методом были изучены маркеры CD3, CD4, CD8, CD20су, CD56, CD68, плазматические клетки на уровне крипт миндалин в различных формах ХТ. *Результаты.* В случае компенсированного ХТ наблюдаем подавление плотности лимфоцитов T-CD3⁺ T-CD4⁺ и T-CD8⁺ в области зародышевого центра лимфатического узла и его периферической части, уменьшение лимфоцитов B-CD20су⁺ и плазматических клеток, естественных киллеров CD56⁺, макрофагов CD68⁺, увеличение плотности клеток T-CD4⁺ и T-CD3⁺ в эпителии крипт миндалин. При декомпенсированном ХТ с рецидивами ангин наблюдаем активирование клеточного иммунитета в области зародышевого центра лимфатического узла и эпителия крипт, уменьшение титров CD56⁺ в эпителии крипт, снижение плотности макрофагов CD68⁺ в зародышевом центре и его периферии. При декомпенсированном ХТ с рецидивами ангин и ревматоидными осложнениями обнаруживаем активацию клеточного иммунитета в периферической части зародышевого центра и эпителии крипт, увеличение плотности лимфоцитов B-CD20⁺ в эпителии крипт, увеличение титров CD56⁺ в зародышевом центре, уменьшение количества макрофагов CD68⁺ в зародышевом центре и его периферии и их увеличение в эпителии крипт. *Выводы.* Иммуногистохимический метод исследования небных миндалин на разных уровнях лимфоэпителиальной системы определил разработку новой модели диагностики особенностей местного иммунитета и оценки серьезности развития воспалительного процесса.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, дети, иммуногистохимический метод

Introducere. Particularitățile imunologice ale copilului în creștere necesită o abordare mai mare în elaborarea noilor criterii de diagnosticare și tratament a amigdalitei cronice la copii de diferită vârstă [1,2].

Amigdalita cronică, în otorinolaringologia pediatrică, reprezintă o problemă actuală în medicina contemporană unde se dezvoltă o dereglare a imunității generale și locale [3,4,5].

Funcția principală a amigdalelor palatine este de a recunoaște și de a neutraliza activitatea patogenă a agenților microbieni cu ajutorul imunității sistemice [6].

Se cunoaște, că amigdalita cronică apare din cauza afectării structurilor epiteliale amigdaline datorită prezenței microflorei patogene [7]. Prin urmare, această patologie se dezvoltă datorită proceselor inflamatoare locale, care duc la schimbări imuno-histochimice [8].

Zona de simbioză limfoepitelială este un compartiment al imunității locale care funcționează în mod activ, de aceea studiul ei prezintă importanță la interpretarea parametrilor imunității locale.

Scopul lucrării. Cercetarea imunohistochimică ale amigdalelor palatine la copii pentru depistarea unor aspecte etiopatogenetice a proceselor inflamatoare în amigdale și elaborarea noilor criterii de diagnostic clinico-imunologic pentru optimizarea tratamentului diferențiat.

Obiectivele lucrării:

1. Caracteristica imunohistochimică a amigdalelor palatine în amigdalita cronică compensată la copii.

2. Evaluarea imunohistochimică a amigdalelor palatine la copii cu amigdalita cronică decompensată și recidive de angini.

3. Evaluarea imunohistochimică a amigdalelor

palatine în amigdalita cronică decompensată cu recidive de angini și complicații reumatoide.

Material și metode. Cercetarea materialului clinic a avut loc la catedra de otorinolaringologie, în secția de otorinolaringologie pediatrică, clinica „Em. Coțaga” a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Investigațiile imunohistochimice s-au efectuat la Catedra de histologie, citologie și embriologie a IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

S-au efectuat cercetări imunohistochimice ale amigdalelor palatine de la 10 copii cu amigdalită cronică, forma compensată (ACC - lotul 1) și 20 copii cu forma decompensată, împărțită în două loturi. lotul I ACD - amigdalită cronică decompensată cu recidive de angine fără complicații la distanță (n=10) și lotul II ACD PR - amigdalită cronică decompensată cu recidive de angine cu complicație reumatoidă (n=10). În studiu au fost supuse cercetării 9 amigdale palatine care prezentau aspect macro-microscopic convențional normal cu scop de determinare a particularităților imunomorfologice ale amigdalelor neafectate inflamator.

Procesarea primară. Procesarea primară a materialului a fost efectuată prin fixarea timp de 12-24 ore în formalină tamponată 10%, pH 7,2-7,4, cu fasonarea în bloc de parafină conform procedurii standard.

Din fiecare bloc s-au realizat secțiuni seriate cu grosimea de 3 μm, care au fost montate pe lame histologice uzuale în cazul colorațiilor histologice convenționale. În cercetările imunohistochimice, secțiunile au fost etalate pe lame silanate (Dako, Denmark).

Metoda histologică. Toate secțiunile au fost colorate inițial prin metoda clasică convențională cu hematoxilină-eozină.

Metoda imunohistochimică. Toate procedee-

le de deparafinare, demascare și vizualizare au fost efectuate prin procedeul manual, utilizând metoda IHC cu sistemul de vizualizare EnVision™ FLEX, High ph, (Link), cod K8000. *deparafinarea* prin două băi succesive. prima baie a durat 60 min în termostat la temperatura de 59°C, iar următoarea era efectuată la temperatura camerei timp de 5 min. După deparafinare a urmat înlăturarea solventului prin amplasarea probelor în băi succesive de toluen+alcool etilic în raport 1.1 timp de 5 min, alcool etilic de 96% în două prize, fiecare etapă a câte 5 min, și două prize de spălare cu apă distilată a câte 10-15 min fiecare; *demascarea* s-a făcut prin încălzire în baie cu apă fierbinte, temperatura soluției de demascare Target Retrieval pH înalt (Dako Cytomation Denmark) atingea 95-96 °C, timpul demascării fiind de 20 min, cu un timp suplimentar de pre- și post-tratare de 60 min.; *blocarea* activității peroxidazei endogene a fost efectuată prin tratarea secțiunilor timp de 5 minute cu peroxid de hidrogen (Dako Cytomation Denmark); *vizualizarea* s-a efectuat prin aplicarea cromogenul 3',3-diaminobezidina (DAB, Dako Cytomation Denmark) timp de 3 min. Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu hematoxină Mayer prin tratarea secțiunilor timp de 1,5 minute. Ulterior, testele histologice au fost dehidratate manual în alcool etilic, clarificate cu xilen și montate cu balsam de Canada. Evaluarea imunohistochimică a inclus markeri. CD3, CD4, CD8, CD20cy, CD56, CD68, Plasma cells.

Centrul germinativ al nodulului limfatic, coroana

centrului germinativ și epiteliul criptei au servit zonele în calitate de reper de studiu.

Rezultate. Conform datelor prezentate în Tabelul 1, densitatea limfocitelor CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ în CG al nodulului limfoid amigdalian la copiii cu ACC a fost mai mică în comparație cu lotul de control (p<0,01 pentru ambele loturi). Valorile raportului CD4⁺/CD8⁺ la copiii lotului 1 au prevalat de 3,4 ori asupra valorilor raportului CD4⁺/CD8⁺ determinate în lotul de control.

Densitatea limfocitelor CD3⁺ în partea periferică a nodulului limfoid la ACC a fost doar cu o tendință de descreștere în comparație cu lotul de control. În lotul de control densitatea limfocitelor CD4⁺ a fost mai mică ca la copiii din lotul 1 (p<0,001). Densitatea subpopulației limfocitelor CD8⁺ în partea periferică a nodulului limfoid în lotul I a fost mai scăzută decât în lotul de control (p<0,001). Raportul CD4⁺/CD8⁺ la cei din lotul I a fost de 4,5 ori mai majorat față de lotul de control.

Densitatea limfocitelor CD3⁺, CD4⁺ din epiteliul criptelor în lotul 1 a fost mai mare comparativ cu lotul de control (p<0,001; p<0,05 corespunzător). Densitatea celulelor CD8⁺ din epiteliul criptelor la cei din lotul 1 a fost mai mică (p<0,05) comparativ cu lotul de control. La copiii lotului I raportul CD4⁺/CD8⁺ a fost mai înalt ca în lotul de control.

Conform rezultatelor analizei densității limfocitelor CD20⁺ în CG al nodulului limfoid atât în lotul de control, cât și în lotul 1 de studiu a predominat în tot

Tabelul 1

Nivelurile de densitate a indicilor imunității celulare în CG al nodulului limfoid, partea periferică al nodulului limfoid și epiteliul criptal amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată

Indicii	Lotul de control - amigdale neafectate inflamator (n=9)	Lotul 1 - copii cu amigdalită cronică compensată – ACC (n=10)
<i>CG al nodulului limfoid amigdalian</i>		
CD3 ⁺	542±25,5	421±19,4◇
CD4 ⁺	444±37,0	379±10,9◇
CD8 ⁺	59±13,5	15±0,4◇
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	7,5	25,3
<i>Partea periferică al nodulului limfoid amigdalian</i>		
CD3 ⁺	368±26,8	325±20,9
CD4 ⁺	237±20,9	340±14,5◇
CD8 ⁺	156±16,0	50±1◇
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5	6,8
<i>Epiteliul criptal amigdalian</i>		
CD3 ⁺	143±11,3	188±6◇
CD4 ⁺	112±15,2	144±2,8◇
CD8 ⁺	87±13,9	51±3,3◇
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3	2,8

Notă. Diferențe statistic semnificative. ◇ - între lotul de control și bolnavi

Tabelul 2

Nivelurile de densitate a indicilor imunităţii umorale în CG al nodulului limfoid, partea periferică al nodulului limfoid și epiteliul criptal amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată

Indicii	Lotul de control - amigdale neafectate inflamator (n=9)	Lotul 1 - copii cu amigdalită cronică compensată – ACC (n=10)
<i>CG al nodulului limfoid amigdalian</i>		
CD20cy ⁺	Predominare în tot câmpul de vedere	Predominare în tot câmpul de vedere
Plasmacell	255±10,4	122±5,4◇
<i>Partea periferică al nodulului limfoid amigdalian</i>		
CD20cy ⁺	Predominare în tot câmpul de vedere	Predominare în tot câmpul de vedere
Plasmacell	52±6,1	41±7,2
<i>Epiteliul criptal amigdalian</i>		
CD20cy ⁺	589±45,7	446±38,2◇
Plasmacell	-	-

Notă. Diferențe statistic semnificative. ◇ - între lotul de control și bolnavi

câmpul de vedere și nu a putut fi cuantificată. Numărul plasmocitelor în CG al nodulului limfoid în lotul I de studiu a fost mai mic în comparație cu lotul de control ($p<0,001$) (Tabelul 2).

Densitatea limfocitelor CD20cy⁺ în epiteliul criptelor a fost mai mic în comparație cu lotul de control ($p<0,05$). Din cauza răspunsului imunohistochimic pozitiv din partea celulelor epiteliale, nivelul plasmocitelor în epiteliul criptelor nu s-a investigat.

Macrofagele CD68⁺ în lotul I erau mai scăzute comparativ cu copiii din lotul de control ($p<0,001$) (Tabelul 3). Densitatea macrofagelor CD68⁺ în lotul I era mai mică comparativ cu lotul de control ($p<0,001$).

Densitatea celulelor CD56⁺ în epiteliul criptelor era mai mare în lotul I de copii, dar fără diferențe statistic semnificative. Numărul macrofagelor CD68⁺ în epiteliul criptelor a fost în lotul I mai înalt decât lotul de control ($p<0,01$).

În amigdalita cronică decompensată fără complicații la distanță (lotul I, ACD), densitatea limfocitelor T-CD4⁺ în CG al nodulului limfoid a fost mai mare la copiii lotului I ($p<0,01$), comparativ cu lotul II. Ex-

presia limfocitelor T-CD4⁺ în lotul I, de asemenea a fost mai înaltă ($p<0,05$) față de lotul de control (Tabelul 4).

În lotul I densitatea celulelor T-CD8⁺ a fost mai mică ($p<0,05$) față de lotul de control. Raportul CD4⁺/CD8⁺ la copiii din lotul I a fost mai mare față de raportul CD4⁺/CD8⁺ în lotul de control cu mai mult de 2 ori, iar în lotul II cu mai puțin de 2 ori.

În regiunea coroanei nodulului limfoid, s-a depistat o creștere a densității limfocitelor CD4⁺ în lotul II ($p<0,05$). Raportul CD4⁺/CD8⁺ la copiii lotului I a fost de 1,7 mai mare decât la copiii lotului de control, iar la copiii din lotul II de 1,9 mai mare. Densitatea limfocitelor CD3⁺ în epiteliul criptelor în loturile I și II a fost mai înaltă față de lotul de control ($p<0,01$; $p<0,001$). Nivelurile limfocitelor CD4⁺ în ambele loturi de cercetare au fost mai mari comparativ cu lotul de control ($p<0,001$).

Densitatea celulelor CD8⁺ în epiteliul criptelor a fost mai mică în lotul I, comparativ cu lotul II ($p<0,05$). În lotul I raportul CD4⁺/CD8⁺ a fost de 2,5 mai mare față de lotul de control, iar în lotul II – de 2,1 ori mai mare.

Tabelul 3

Nivelurile de densitate a indicilor rezistenței preimune în CG al nodulului limfoid, partea periferică al nodulului limfoid și epiteliul criptal amigdalian în caz de amigdalită cronică compensată

Indicii	Lotul de control - amigdale neafectate inflamator (n=9)	Lotul 1 - copii cu amigdalită cronică compensată – ACC (n=10)
<i>CG al nodulului limfoid amigdalian</i>		
CD56 ⁺	5±1,6	7±1,2
CD68 ⁺	96±6,0	57±1,3◇
<i>Partea periferică al nodulului limfoid amigdalian</i>		
CD56 ⁺	3±0,6	3±0,5
CD68 ⁺	75±6,3	49±3,8◇
<i>Epiteliul criptal amigdalian</i>		
CD56 ⁺	15±3,1	26±4,9
CD68 ⁺	73±4,10	66±0,3◇

Notă. Diferențe statistic semnificative. ◇ - între lotul de control și bolnavi

Tabelul 4

Nivelurile de densitate a unor indici ai imunității celulare în CG al nodulului limfoid, partea periferică al nodulului limfoid și epiteliul criptal amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control - amigdale neafectate inflamator (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
<i>CG al nodulului limfoid amigdalian</i>			
CD3 ⁺	542±25,5	539±50,3	492±24,2
CD4 ⁺	444±37,0	563±30,6◇	453±17,4●
CD8 ⁺	59±13,5	29±6,4◇	34±3,2
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	7,5	19,4	13,3
<i>Partea periferică al nodulului limfoid amigdalian</i>			
CD3 ⁺	368±26,8	381±30,2	381±29,7
CD4 ⁺	237±20,9	318±30,2	342±18,8◇
CD8 ⁺	156±16,0	124±22,9	118±17,5
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5	2,6	2,9
<i>Epiteliul criptal amigdalian</i>			
CD3 ⁺	143±11,3	239±27,4◇	248±11,8◇
CD4 ⁺	112±15,2	212±18,1◇	239±13,2◇
CD8 ⁺	87±13,9	67±15,5●	117±18,9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3	3,2	2,0

Notă. Diferențe statistic semnificative. ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi

Densitatea limfocitelor B-CD20cy⁺ în epiteliul criptelor a fost mai mică (p<0,001) în lotul I comparativ cu lotul II.

Densitatea plasmocitelor pozitive în CG al nodu-

lului limfoid a fost mai mare (p<0,01) în lotul I, față de lotul II. Acest indice a descrescut (p<0,001) în lotul II, comparativ cu lotul de control. Plasmocitele în partea periferică a nodulului limfoid au avut un nivel

Tabelul 5

Nivelurile de densitate a indicilor imunității umorale în CG al nodulului limfoid, partea periferică al nodulului limfoid și epiteliul criptal amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control - amigdale neafectate inflamator (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
<i>CG al nodulului limfoid amigdalian</i>			
Plasmacell	255±10,4	210,4±32,2●	91±5,7◇
<i>Partea periferică al nodulului limfoid amigdalian</i>			
Plasma cell	52±6,1	57±6,6●	29±3,7◇
<i>Epiteliul criptal amigdalian</i>			
CD20cy ⁺	589±45,7	482,3±37,9●	656,6±20,5

Notă. Diferențe statistic semnificative. ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi

Tabelul 6

Nivelurile de densitate a indicilor rezistenței preimune în CG al nodulului limfoid, partea periferică al nodulului limfoid și epiteliul criptal amigdalian în caz de ACD și ACD PR

Indicii	Lotul de control, amigdale neafectate inflamator, (n=9)	Lotul I, ACD (n=10)	Lotul II, ACD PR (n=10)
<i>CG al nodulului limfoid amigdalian</i>			
CD56 ⁺	5±1,6	5±1,8●	19±3,3◇
CD68 ⁺	96±6,0	67±3,7◇	66±2,8◇
<i>Partea periferică al nodulului limfoid amigdalian</i>			
CD56 ⁺	3±0,6	3±0,8	3±0,4
CD68 ⁺	75±6,3	53±9,0◇	58±3,0◇
<i>Epiteliul criptal amigdalian</i>			
CD56 ⁺	15±3,1	8±1,5◇	8±1,4◇
CD68 ⁺	73±4,10	78,6±4,9●	104,7±3,6◇

Notă. Diferențe statistic semnificative. ● – între loturile I și II; ◇ - între lotul de control și bolnavi

mai mic ($p < 0,01$) în lotul II, față de lotul I și lotul de control ($p < 0,01$).

Densitatea killerilor naturali CD56⁺ în CG al nodulului limfoid a fost mai mare ($p < 0,01$) în lotul II decât în lotul I. În lotul II, titrele killerilor naturali-CD56⁺ în CG al nodulului limfoid au fost statistic veridic mai mari ($p < 0,01$) în comparație cu lotul de control. În loturile I și II, densitatea celulelor CD68⁺ a fost mai mică față de lotul de control ($p < 0,001$ în ambele cazuri) (Tabelul 6).

În partea periferică a nodulului limfoid, ca și în CG, macrofagele CD68⁺ au fost mai scăzute comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$ în ambele cazuri).

Nivelurile killerilor naturali CD56⁺ în epiteliul criptelor amigdalei palatine au fost mai mici față de lotul de control ($p < 0,05$ în ambele cazuri). Densitatea macrofagelor CD68⁺ în epiteliul criptei a fost mai mare ($p < 0,01$) în lotul II, față de lotul I. Densitatea acestor celule în lotul II a fost mai mare ($p < 0,001$) față de lotul de control.

Discuții. Mai mulți autori au încercat să explice de ce și cum o modificare în echilibrul dintre funcția imună locală a gazdei și agenții infecțioși ar duce la un proces clinic, caracterizat prin evenimente inflamatoare recurente [9,10,11,12]. Djamaludinov I. (2008) a demonstrat că celulele CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, imunoglobulinele IgG, IgA și IgM - producătoare sunt atestate în stratul epitelial al amigdalelor palatine cu efectele imune corespunzătoare la copii după amigdalectomie [13]. Passali D. și colab. (2004) au analizat aspectele structurale și imunologice ale amigdalelor copiilor supuși adenoamigdalectomiei. Examinarea imunohistochimică a scos în evidență o hiperplazie persistentă a limfocitelor B și o scădere relativ constantă a celulelor T. Inflamația cronică a structurilor din inelului limfatic Waldeyer rezultă în inhibarea sau scăderea producerii de imunoglobuline secretoare A. Modificările observate pot fi consecința dereglării conexiunilor intercelulare normale care, la rândul lor, pot fi cauzate de infiltrarea intraepitelială a limfocitelor provenite din centrele germinale [14]. Alejandro V. (2012) cercetând limfocitele B purificate (CD19+B limfocite), obținute din amigdalele palatine după amigdalectomie la copii de 3-7 ani a obținut rezultate noi, care demonstrează că limfocitele B activate de citokine ar putea fi o sursă importantă de IL-17A și IL-17F, dovadă că aceste celule participă activ la răspunsurile imune prin mecanisme alternative, pe lângă eliberarea clasică de anticorpi. Relevanța sau importanța fiziologică a IL-17 secretată de celulele B în afecțiunile autoimune necesită investigații suplimentare [15]. Carmen A. (2008) și colab. au cercetat 112 amigdale palatine rezectate de la 56 de pacienți. Centrul germinal clar al foliculilor limfoizi a fost ocu-

pat preponderent de către limfocitele B. Limfocitele T păreau plasate în principal la periferia foliculilor limfoizi, în corticala foliculară, dar și în infiltratul inter-și perifolicular limfocitar. Celulele CD68 pozitive au fost mai numeroase în epiteliul criptelor amigdalene, probabil din cauza microorganismelor și acumulării uzurii celulare [16]. Sada-Ovalle I. (2012) a demonstrat, că 80-83% din celulele B exprimă CD38 și IgD (markeri în concordanță cu celulele B de memorie) din țesutul limfoid al amigdalei palatine. Această frecvență mare de celule B de memorie poate reprezenta un mecanism extrem de eficient, care asigură o protecție rapidă împotriva infecțiilor predominante din amigdale [17]. Paliciun V. și colab. (2013) atrag atenția că anume diagnosticarea patologiilor concomitente stă la baza stabilirii formei amigdalitei cronice, deci și a alegerii tacticii de tratament conservator sau chirurgical. Astfel, diagnosticul amigdalitei cronice se stabilește nu numai prin analiza anamnesticalui clinic, semnelor locale de inflamație, datelor analizelor de laborator, dar obligatoriu cu cercetarea manifestărilor toxico-alergice amigdalene și a patologiilor concomitente. S-a constatat că patologiile sistemice concomitente cu amigdalita cronică, pot să se manifeste numai după suportarea unei singure angine cu schimbări minime locale a procesului inflamator în amigdală [18]. În cazurile în care intensitatea agresiunii microbiene este slabă, predomină rolul de apărare, realizându-se în final distrugerea antigenului. Când agresiunea este de intensitate mare și de lungă durată, se produc efecte distructive asupra structurilor organismului. Martori ai acestor antagonisme sunt macrofagele. Factorul de inhibare a migrării macrofagelor apreciază gradul de intensitate al sensibilizării [19].

Având în vedere cele relatate, se atestă, că majoritatea cercetărilor imunohistochimice s-au efectuat pe amigdale exterpate în caz de amigdalită cronică decompensată, mai puține sunt relatate datele asupra imunității locale la copiii sănătoși și în starea compensată a procesului inflamator, fapt ce necesită o cercetare mai detaliată a proliferărilor celulelor imunocompetente și corelațiilor dintre populațiile și subpopulațiile lor în diferite zone a sistemului limfo-epitelial al amigdalelor palatine în diferite forme de amigdalită cronică.

Finalizând rezultatele cercetării în articolul prezentat putem rezuma următoarele:

În caz de amigdalită cronică compensată

- suprimarea expresivă a densității limfocitelor T-CD3⁺, T-CD4⁺ și T-CD8⁺ cu dereglări ale raportului CD4⁺/CD8⁺ are loc în zonele CG al nodulului limfoid, în partea periferică a nodulului limfoid;
- scăderea esențială a imunității umorale prin im-

plicarea limfocitelor B-CD20^{cy+} și plasmocitelor și a imunității preimune - killerii naturali CD56⁺, macrofagele CD68⁺ are loc în aceste zone;

- se apreciază o creșterea densității celulelor T-CD3⁺ și T-CD4⁺ în epiteliul criptelor amigdalei.

- la nivelul tuturor zone ale amigdalelor palatine s-a depistat micșorarea densității limfocitelor T-CD8⁺.

Pentru ACD cu recidive de angini sunt caracteristice:

- în CG al nodulului limfoid și în epiteliul criptelor amigdalei s-a apreciat scăderea titrelor killerilor naturali CD56⁺ și activarea expresivă a imunității celulare;

- scăderea densității macrofagelor CD68⁺ în CG și în partea periferică a CG al nodulului limfoid.

Pentru ACD cu recidive de angină și complicații reumatoide sunt caracteristice:

- activarea expresivă a imunității celulare în partea periferică a CG al nodulului limfoid și epiteliul criptelor;

- un număr scăzut de celule plasmatice în zonele centrului germinativ și în părțile periferice ale CG al nodulului limfoid;

- densitatea majorată a limfocitelor B-CD20⁺ în epiteliul criptelor;

- creșterea titrelor killerilor naturali CD56⁺ în CG al nodulului limfoid;

- descreșterea numărului de macrofage CD68⁺ și creșterea conținutului lor în epiteliul criptelor în zonele CG și în părțile periferice a CG al nodulului limfoid.

Concluzii

În caz de ACD are loc un răspuns imun mai pronunțat al celulelor imunocompetente, în ACD PR se depistează un dezechilibru mare al celulelor imunocompetente. Cercetarea imunohistochimică a determinat gravitatea evoluției procesului inflamator în amigdalele palatine, evidențierea precoce a factorilor de risc, care favorizează dezvoltarea complicațiilor la distanță. Rezultatele și concluziile obținute permit personalizarea evidenței clinico-imunologice a copiilor cu amigdalită cronică și optimizarea tratamentului conservator sau chirurgical.

Bibliografie

1. Ababii I., Șciuca S., Maniuc M., Turcu O., Vișnevșchii-Rusnac L. Esențialul în otorinolaringologia copilului. Chișinău, 2011.

2. Абабий И. Детская оториноларингология. В. Научно-практический медицинский журнал. Москва, 2013, № 2. с.7-11.

3. Danilov L. Amigdalita cronică la copil. Chișinău. CEP Medicina, 2014. 210 p.

4. Гарашенко Т. И. Тонзиллярная проблема в педиатрии. В. Рос. ринол., 1999, № 1, с. 68-71.

5. Danilov L. Aspecte etio-patogenetice și optimizarea tratamentului conservator în amigdalita cronică la copii. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2016.

6. Canessa C. et al. The immunity of upper airways. In. Int J Immunopathol Pharmacol, 2010, vol. 23. Suppl 1. 8-12.

7. Passali D. et al. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. In. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, vol. 11, nr. 6, p. 1154-1157.

8. Mansson A., Adner M., Cardell L.O. Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells. altered expression during recurrent tonsillitis. In. Respir Res, 2006, vol. 7, nr. 1, p. 36.

9. Al-Mazrou K. A., Al-Khattaf A. S. Adherent biofilms in adenotonsillar diseases in children. In. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, vol. 134, nr.1, p. 20-23.

10. Brandtzaeg P., Halstensen T.S. Immunology and immunopathology of tonsils. In. Adv. Oto-rhino-laryngol, 1992, vol. 47, p. 64-75.

11. Cho K. A. et al. Tonsil-derived mesenchymal progenitor cells acquire a follicular dendritic cell phenotype under cytokine stimulation. In. Cytokine, 2012, vol. 59, nr.2, p. 211-214.

12. Sada-Ovalle I., Talayero A., Chavéz-Galán L. Functionality of CD4⁺ and CD8⁺ T cells from tonsillar tissue. In. Clin Exp Immunol, 2012, vol. 168, nr.2, p. 200-206.

13. Saad C. et al. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis. In. Jurnal Pediatr. Rio J, 2001, vol.77, nr.2, p.105-111.

14. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue. In. Adv Otorhinolaryngol, 2011, vol. 72, p. 20-24.

15. Tikhomirova I. Allergy as a stage of forming ENT chronic diseases in children. In. 8th International Conference of the European Society of Paediatric Otorhinolaryngology. 2008. Book of abstracts, p.129.

16. Tikhomirova I., Chasnyk V., Yanov Y. Programming development of chronic ORL pathology in children. In. IXth International Congress of the European Society of Paediatric Otorhinolaryngology, 2006, Book of abstracts, p.132.

17. Van der Auwera I. et al. First International consensus of the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. In. Br. J. Cancer, 2006, vol. 95, nr. 12, p. 1611-1625.

18. Бадальянц Э. Е. Клинико-иммунологическая характеристика респираторных инфекций у часто болеющих детей и эффективность иммунокорректирующей терапии. Автореф. диссертации на соискание ученой степени канд. медицинских наук. Ростов-на-Дону, 2009, 183 с.

19. Cho K. A. et al. Tonsil-derived mesenchymal progenitor cells acquire a follicular dendritic cell phenotype under cytokine stimulation. In. Cytokine, 2012, vol. 59, nr.2, p. 211-214.

EXPRESIA ESTROGEN RECEPTORULUI ERA ÎN DEPENDENȚĂ DE TIPUL MORFOLOGIC AL CARCINOMULUI MAMAR

Veaceslav Fulga^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Valeriu David^{1,2} – conf. univ., dr. șt. med.,
Lucian Rudico^{1,2} – asist. univ., cercet. șt.,
Lilian Șaptefrați¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de histologie, citologie și embriologie,

²Laboratorul de morfologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205229, vmfulga@usmf.md

Rezumat

Unul din markerii utilizați cu succes în definirea subtipurilor moleculare, cu impact direct în tratamentul formelor hormon-dependente de carcinom mamar este receptorul pentru estrogeni ER α . Scopul lucrării date a constat în evaluarea comparativă a expresiei receptorului ER α în dependență de tipul histologic al tumorii, ductal sau lobular. *Material și metode.* Histologic și imunohistochimic (clona Er/6F11) au fost procesate 143 cazuri de carcinom invaziv ductal de tip NOS (*not otherwise specified*) și 18 cazuri de carcinom lobular invaziv. *Rezultate.* Expresia ER α nu este în funcție de tipul histologic al tumorii mamare. *Concluzii.* Carcinoamele mamare invazive de tip ductal NOS și lobular în majoritatea cazurilor au un grad G2 și G3 de diferențiere. Odată cu înaintarea în vârstă scade gradul de diferențiere al carcinoamelor mamare. Aceste tumori în majoritatea cazurilor sunt estrogen pozitive. Valoarea expresiei ER nu este în funcție de tipul și gradul histologic al tumorii și nu este influențat de vârstă pacientelor.

Cuvinte-cheie: cancer mamar ductal, lobular invaziv, ER

Summary. The ER α estrogen receptor expression in morphologically different types of breast cancer

One of the markers used successfully in defining molecular carcinoma subtypes, which has a direct impact in hormone-dependent types of treatment, is estrogen receptor ER α . *The purpose aim* of this study was a comparative evaluation of ER α receptor expression in histologically different types of mammary tumors, ductal or lobular. *Material and methods.* 143 cases of invasive ductal carcinomas NOS type and 16 invasive lobular carcinomas were processed histologically and immunohistochemically (clone Er/6F11) *Results.* The ER α expression is not influenced by histological type of mammary tumor. *Conclusions.* The majority of invasive ductal (type NOS) and lobular carcinomas have a G2 and G3 grade of differentiation. The histological grade of differentiation of breast carcinomas is diminishing with ages. Lobular and ductal invasive carcinomas are estrogen positive in majority of cases. The value of ER expression is not influenced by the histological type and grade of tumor and does not depend on patients' age.

Key words: invasive ductal, lobular breast cancer, ER

Резюме. Экспрессия ER α эстроген рецептора в зависимости от морфологического типа рака молочной железы

Рецептор эстрогенов ER α является одним из успешно используемых маркеров в определении молекулярных подвидов, с непосредственным использованием в качестве мишени при гормонально-зависимых формах рака молочной железы. Целью данного исследования являлось сравнительный анализ экспрессии ER α рецептора в зависимости от гистологического вида опухоли, протоковый или дольковый. Материал и методы. Были изучены гистологическим и иммуногистохимическим методами (клон Er/6F11) 143 случаев инвазивного протокового рака тип NOS (*not otherwise specified*) и 18 случаев инфильтрирующей дольковой карциномы. Результаты. Экспрессия ER α не зависит от гистологического вида опухоли молочной железы. Выводы. Инвазивные протоковые (тип NOS) и дольковые карциномы молочной железы в большинстве случаев имеют G2 и G3 степени дифференциации. С возрастом, степень дифференциации рака молочной железы уменьшается. Данные опухоли в большинстве случаев являются эстроген положительными. Экспрессия ER не зависит от гистологического типа и степени дифференциации опухоли, а также от возраста пациенток.

Ключевые слова: инвазивный протоковый, дольковый рак молочной железы, эстроген ER

Introducere. Cancerul mamar este lider mondial la capitolul morbiditatea și mortalitatea feminină. Definirea progresiei tumorale n-a fost posibilă pentru lung timp datorită absenței markerilor ce ar delimita clar hiperplazia tipică și atipică de o tumoră malignă. Carcinomul mamar a fost clasificat în subgrupe având ca bază tipul și gradul histologic [1]. Această tumoră

posedă multiple expresii morfologice, diversificate în subtipuri după gradul histologic și expresia receptorilor, ceea ce presupune după Weigelt și coaut. etiologia diferită a acestor entități [2].

Adenocarcinoamele mamare sunt caracterizate printr-o largă diversitate histologică. Inițial au fost definite 2 grupe de carcinom mamar: “in situ” și in-

vaziv. Diferența dintre aceste grupe ține de integritatea membranei bazale, iar în cazul carcinomului invaziv celulele tumorale devastând-o. Tipurile invazive clasice, frecvent diagnosticate și studiate sunt carcinomul invaziv ductal (50-80%) de tip NOS (not otherwise specified), și lobular (5-15%) [3]. Este de menționat, că inițial prin termenii de carcinom ductal și lobular s-a subînțeles histogeneza sau punctul de origine al tumorii în sistemul ductal mamar. Ipoteza potrivit căreia tipurile morfologice de cancer mamar au drept sursă domenii microanatomice distincte ale glandei mamare a fost contestată de Wellings și Jensen, care a demonstrat că vasta majoritate a cancerelor de sân invazive, precum și precursorii "in situ", au origine în unitatea terminală ductal-lobulară, indiferent de tipul histologic [4].

Studiile de amploare au pus în evidență, că din toate particularitățile histologice ale carcinomului mamar au importanță clinică doar gradul de diferențiere al tumorii, prezența invaziei limfo-vasculare și a metastazei nodale [5]. În lumina ultimelor realizări, însă unicul factor histologic, descris cu valoare prognostică unanim recunoscută este gradul de diferențiere a tumorii [6]. Drept exemplu, identificarea gradului histologic G3 servește drept recomandare pentru chimioterapie. Prin urmare, descifrarea tabloului morfologic al carcinomului mamar nu are o valoare prognostică și predictivă, iar terapia toxică este indicată încă multor femei cărora, probabil le-ar fi fost mai bine fără tratament și sunt încă multe pacienți la care în pofida tratamentului realizat se dezvoltă recurențe [7].

Tipurile histologice ale carcinomului mamar au fost definite în baza paternului arhitectural distinct, trăsăturilor celulare și în plus, de ultimă oră a profilului genetic și imunohistochimic. Unul din markerii utilizați cu succes în definirea subtipurilor moleculare, cu impact direct în tratamentul formelor hormon-dependente s-a dovedit a fi receptorul pentru estrogeni (ER). În cadrul acestui studiu am analizat expresia receptorului ER α în dependență de tipul histologic al tumorii, ductal sau lobular. În consecință am stabilit că expresia ER nu este în funcție de morfologia carcinomului mamar.

Material și metode. În studiu au fost incluse 143 tumori descifrate histologic ca carcinoame invazive ductale de tip NOS (*not otherwise specified*) și 18 cazuri de carcinom lobular invaziv. Procesarea primară a materialului biologic a fost identică la toate speciile. Țesuturile prelevate au fost fixate timp de 24-48 ore în formalină tamponată 10%, PH 7,2-7,4. Materialul a fost inclus în *Paraplast High Melt* (Leica Biosystems). Secțiunile seriate (realizate cu

microtomul *Shandon, HM355S Automatic Microtome*, Thermo Scientific, USA) cu grosimea de 3-5 microni au fost etalate pe lame silanate (S3003, Dako, Denmark).

Metoda histologică. Toate secțiunile au fost colorate inițial prin metoda clasică, cu hematoxină-eozină utilizând hematoxină *Harris* (HHS32, SigmaAldrich) și eozină *CS701* (Dako, Denmark). Gradarea histopatologică am realizat-o în corespundere cu sistemul Scarff-Bloom-Richardson, care include:

A. formarea structurilor tubulare (ca expresie a diferențierii glandulare):

1. în majoritatea tumorii (>75%) – 1 punct;
2. în 10-75% suprafață – 2 puncte;
3. mai puțin de 10% sau absent – 3 puncte.

B. Pleomorfismul nuclear:

1. nucleii mici, cu variații minime de formă și mărime – 1 punct;
2. nucleii cu variație moderată de mărime și formă – 2 puncte;
3. nucleii cu variație marcată de mărime și formă – 3 puncte.

C. Figuri mitotice (la obiectiv Plan Fluor 40x/0,75 WD-0,44) - media calculată la 10 câmpuri:

1. până la 5 mitoze în câmpul de vedere – 1 punct;
2. 6-10 mitoze – 2 puncte;
3. mai mult de 11 mitoze – 3 puncte.

Gradarea carcinomului (suma A+B+C). G1 (tumoră înalt diferențiată) – 3-5; G2 (tumoră cu grad mediu de diferențiere) – 6-7; G3 (tumoră slab diferențiată) – 8-9.

Metoda imunohistochimică. Toate procedeele de deparafinare, demascare și vizualizare s-au efectuat în regim automat, utilizând *Leica Bond-Max* (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) *autostainer*-ul: deparafinarea în 2 băi de *Bond Dewax Solution* (cod AR9222) a 5 minute fiecare, urmată de 3 băi în alcool de 100%, 90% și 70% de 2 minute fiecare, finisate cu rehidratare de 5 minute în apă. Pentru blocarea activității peroxidazei endogene secțiunile au fost tratate timp de 5 minute cu Dako REAL™ Peroxidase-Blocking Solution (S2023, Dako).

Receptorul pentru ER a fost pus în evidență prin metoda imunohistochimică utilizând anticorpi de clonă Er/6F11 (cod PA0151), timp de 15 minute (Ready-to-use, Leica Biosystems). În calitate de sistem de demascare am folosit Bond Epitope Retrieval Solution 1 (20 minute, Ready-to-use, Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK). Pentru vizualizare am utilizat sistemul Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems). Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu hematoxină *Mayer*, modificată după *Lille* (HMM500, ScyTek Laboratories, Inc.). Ulteri-

or piesele histologice au fost deshidratate manual în serii crescute de alcool etilic (70-100%), clarificate cu xilen și montate. Pentru montarea pieselor am folosit soluția *Leica CV Mount* (Leica Biosystems, cod 14046430011).

Metode de cuantificare. Cuantificarea celulelor marcate cu ER s-a efectuat în baza metodei semiautomate propuse de Suciș și coaut [8]. Această metodă constă în cuantificarea a cel puțin 10 câmpuri la obiectiv x40 cu cel mai înalt număr de celule tumorale marcate (sau cel puțin 1000 celule tumorale total), finalizată prin evaluarea mediei în procente. Întru ușurarea evaluării numerice, câmpurile tumorale s-au fotografiat, iar imaginile au fost invertate în programul *NIS-elements D2.30* (Nikon Instruments Europe BV). Evaluarea numerică a markerului hormonal pentru ER s-a finalizat prin calcularea scorului Allred, care a inclus combinarea procentului de celule imunomarcate cu intensitatea colorării nucleare [9].

Metode statistice. Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul soft-ului *Winstat 2012.1* (R. Fitch Software, Bad Krozingen, Germany). Statistica descriptivă a inclus determinarea mediei aritmetice (M) a expresiei ER și erorii standard (ES). Gradul de asociere dintre valorile ER și vârstă, gradul de diferențiere s-a efectuat prin testul de corelație a rangurilor (coeficient Spearman (r_s)). Diferența dintre 2 grupuri de variabile cantitative s-a efectuat prin testul t-Student. Valoarea de prag pentru rezultatele semnificativ statistice a fost stabilită la un $p \leq 0.05$.

Aspecte etice. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 21/13/31.03.2014).

Rezultate

Carcinomul ductal invaziv de tip NOS. Vârsta pacientelor din grupul dat a variat între 33-86 ani, iar pentru studiul ulterior aceasta a fost divizată în 2 grupe: până la 49 ani (inclusiv) – 41 cazuri/28.7% și după 49 – 102 cazuri/71.3%.

Microscopic aceste tumori au fost caracterizate prin structuri maligne, de origine epitelială, dispuse sub formă de cordoane, plaje sincițiale, fie prezentând un caracter difuz infiltrativ.

Tabloul histologic a variat în funcție de proliferarea componentei epiteliale și infiltrarea componentei stromale. Aspectul invaziv a fost susținut de absența membranei bazale și celulelor mioepiteliale. Caracterul celulelor tumorale a fost dependent de caz, prezentând variații de activitate mitotică, cu pleomorfism nuclear și celular atenuat sau marcat.

Cazurile de carcinom mixt (ductal-lobular), pleiomorf și cu particularități melanotice nu au fost luate în calcul.

În raport cu gradul de diferențiere, 6 cazuri/4.2% (din 143) au fost cuantificate cu scor G1, 90 cazuri/62.9% cu G2 și 47 cazuri/32.9% cu G3 (Tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea cazurilor după gradul de diferențiere și grupa de studiu

Gradul de diferențiere	Grupa de vârstă	n	%	
G1	după 49	4	2.8	4.2
G1	până la 49	2	1.4	
G2	după 49	59	41.3	62.9
G2	până la 49	31	21.7	
G3	după 49	39	27.3	32.9
G3	până la 49	8	5.6	
Total		143	100	

Gradul de diferențiere a fost repartizat după grupul de vârstă precum urmează:

- G1: până la 49 – 2 cazuri/1.4%, după 49 – 4 cazuri/2.8%;
- G2: până la 49 – 31 cazuri/21.7%, după 49 – 59 cazuri/41.3%;
- G3: până la 49 – 8 cazuri/5.6, după 49 – 39 cazuri/27.3%.

Stroma intratumorală atât după aspect, cât și compoziția celulară a variat în limite largi: de la dens conjunctivă, cu aspect hialin, cu cantitate variabilă de colagen și matrice extracelulară până la lax, mixoidă. Unele carcinoame au avut stromă uniform distribuită, altele s-au prezentat cu centre tumorale fibrotice și puține celule, acestea fiind concentrate la periferia centrelor de fibroză.

De asemenea s-au întâlnit focare de necroză, în special în cazul tumorilor cu pattern de creștere solid. Rareori s-au determinat focare de necroză extinsă, cu formare de pseudochisturi. O caracteristică histologică intra- și/sau peritumorală frecvent întâlnită a fost reacția limfoplasmocitară, care a variat în limite largi de la la minimă la marcată.

Receptorul pentru estrogeni (ER), a fost cuantificat drept negativ în 25 cazuri/17.5%. Restul cazurilor ER pozitive (118/82.5%) le-au fost atribuite următoarele scoruri Allred: +1 – 6 cazuri/5.1%, +2 – 15 cazuri/12.7%, +3 – 97 cazuri/82.2%. Tumorile ER- (25 cazuri) au manifestat toate 3 grade de diferențiere, cu următoarea repartizare: G1 – 2 cazuri/1.4%, G2 – 13 cazuri/9.1% și G3 – 10 cazuri/7% (Tabelul 2).

Tabelul 2
Repartizarea cazurilor după gradul de diferențiere și scorul Allred pentru ER

ER (scorul Allred)	Gradul de diferențiere	n	%
0	G1	2	1.4
0	G2	13	9.1
0	G3	10	7.0
1	G2	2	1.4
1	G3	4	2.8
2	G2	10	7.0
2	G3	5	3.5
3	G1	4	2.8
3	G2	65	45.5
3	G3	28	19.6
Total		143	100

De subliniat, că pentru scorul +1 și +2, nu s-au determinat cazuri cu grad G1, iar repartizarea în raport cu gradul de diferențiere a fost următoarea:

- Scor Allred +1: G2 – 2 cazuri/1.4% și G3 – 4 cazuri/2.8%;
- Scor Allred +2: G2 – 10 cazuri/7% și G3 – 5 cazuri/3.5%.
- Scor Allred +3: G1 – 4 cazuri/2.8%, G2 – 65 cazuri/45.5%, G3 – 28 cazuri/19.6%.

Analizând expresia receptorului ER în relație cu grupele de vârstă am determinat, că pentru fiecare scor Allred majoritatea au constituit-o cazurile ”după 49”, iar repartizarea detaliată a fost precum (Tabelul 3):

- Scor Allred 0: până la 49 – 8 cazuri/5.6%, după 49 – 17 cazuri/11.9%;
- Scor Allred +1: până la 49 – 2 cazuri/1.4%, după 49 – 4 cazuri/2.8%;
- Scor Allred +2: până la 49 – 4 cazuri/2.8%, după 49 – 11 cazuri/7.7%;
- Scor Allred +3: până la 49 – 27 cazuri/18.9%, după 49 – 70 cazuri/49%.

Tabelul 3
Repartizarea cazurilor după grupa de vârstă și scorul Allred pentru ER

ER (scorul Allred)	Grupa de vârstă	n	%
0	după 49	17	11.9
0	până la 49	8	5.6
1	după 49	4	2.8
1	până la 49	2	1.4
2	după 49	11	7.7
2	până la 49	4	2.8
3	după 49	70	49.0
3	până la 49	27	18.9
Total		143	100

În raport cu vârstă valoarea expresiei ER nu a manifestat sensibilitate statistic veridică ($r_s=0.1$, $p<0.15$).

Carcinomul lobular invaziv. În studiul dat au fost examinate 18 tumori de la paciente cu vârsta cuprinsă între 45-78 ani, la care histologic s-a stabilit diagnosticul de carcinom mamar lobular invaziv. Aceste tumori în majoritatea cazurilor au fost slab diferențiate, și repartizate după grad precum: G1 – 2 cazuri/11.1%, G2 – 6 cazuri/33.3%, G3 – 10 cazuri/55.6%. Din cele 18 tumori examinate, doar una sa referit la grupul de vârstă de până la 49 ani, fiind evaluată cu gradul G2 de diferențiere.

Histologic aceste tumori au fost reprezentate de celule solitare dispersate sau aranjate într-o singură linie în stroma intens fibrozată. Aceste cordoane lineare deseori au fost localizate în jurul ductelor normale. Celulele tumorale au prezentat nucleu rotund-oval, rareori cu aspect denticulat, cu puțină citoplasmă în jur. În studiu au fost selectate cazurile clasice și nu au fost incluse tumorile cu patern alveolar, solid, pleomorfic și tubular.

Receptorul pentru ER a avut o expresie negativă în 4 cazuri/22.2% și pozitivă în 14 cazuri/77.8%, cu următoarea repartizare după scorul Allred: +2 – în 3 cazuri/16.7%, +3 – 11 cazuri/61.1% (Tabelul 4).

Tabelul 4
Expresia ER vs gradul de diferențiere al tumorii lobular invazive

ER (scorul Allred)	Gradul de diferențiere	Cazuri	
		n	%
0	G2	2	11.1
0	G3	2	11.1
2	G1	1	5.6
2	G2	1	5.6
2	G3	1	5.6
3	G1	1	5.6
3	G2	3	16.7
3	G3	7	38.9
Total		18	100

Gradul de diferențiere a fost repartizat după scorul Allred pentru ER în felul următor:

- Scor Allred 0: G2 – 2 cazuri/11.1%, G3 – 2 cazuri/11.1%;
- Scor Allred +2: 3 tumori, fiecare cu grad aparte de diferențiere, G1, G2, G3 (în final 5.6% fiecare);
- Scor Allred +3: G1 – 1 caz/5.6%, G2 – 13 cazuri/16.7%, G3 – 7 cazuri/38.9%.

De menționat, că scorul +1 nu a fost atribuit nici unui caz. Unicul caz cu vârsta cuprinsă de până la 49 ani, a fost evaluat cu scorul +2 (Tabel).

Diferențele statistice după expresia ER dintre tipul ductal și lobular de carcinom mamar invaziv.

Deși valorile medii de expresie al acestor receptori par a fi diferite pentru carcinomul ductal (2.29 ± 0.097) și lobular (2.17 ± 0.294), prin efectuarea testului t-Student nu am constatat diferențe semnificativ statistice dintre valorile ER în funcție de tipul histologic ($t=0.62$; $p=0.09$).

Discuții. În pofida faptului că tipurile histologice de carcinom mamar au fost foarte bine descrise acest tip de cancer rămâne a fi principala cauză a mortalității în rândul populației feminine. Particularitățile histologice ale tumorii precum tipul morfologic, gradul și invazia limfovaculară, au fost utilizați ca markeri prognostici ai evoluției tumorale, fără careva aplicație cu efect predictiv. Callagy și coautorii au determinat, că gradul histologic poate avea valoare prognostică și predictivă doar în asocieri cu gradul de invazie a nozilor limfatici, dimensiunile tumorii, combinație cunoscută drept Nottingham Prognostic Index (NPI) [10]. Până în prezent, eseele terapeutice aplicate acționau după standardul tradițional de tratament „o doză pentru toți”. Această abordare însă nu lua în calcul toate riscurile potențiale ale toxicității citostaticelor și implicit determina apriori, eșecul tratamentului adjuvant.

Cheia succesului în tratamentul personalizat îl reprezintă punerea în evidență a markerilor moleculari, responsabili de variabilitatea evoluției clinice în fiecare caz aparte și răspunsul individual la acest tratament [11].

Obținerea profilului genetic prin tehnici microarray s-a dovedit a fi costisitor, motiv pentru care Goldhirsch și coautorii au propus identificarea imunohistochimică a receptorilor pentru estrogen și progesteron, detecția supraexpresiei receptorului HER2 și evaluarea indexului Ki67 [6].

Korsching și coautorii au dezvoltat ideea precum că în tumorile glandei mamare co-există diferite celule maligne ce determină apariția subtipurilor de carcinom mamar, caracterizate prin expresia diferitor clustere proteice și alterări ale paternului citogenetic [12]. La moment, profilul expresiei genice relevă un grad înalt de eterogenitate moleculară în structura aceluiași tip histologic de carcinom mamar. Această eterogenitate s-a exprimat și prin variabilitatea evoluției clinice. Totuși, aproximativ 80% din paciente dezvoltă tumori hormon-pozitive [13]. Aceste date corespund rezultatelor obținute de noi, unde majoritatea cazurilor, indiferent de tipul histologic au prezentat receptorul ER.

Printre trăsăturile distinctive ale tumorilor analizate au fost menționate în literatura de specialitate metastazarea timpurie și tropismul selectiv al carci-

nomului lobular invaziv pentru oase și creier. Aceste particularități sunt pe larg discutate și atribuite defecțiunii markerului de adezivitate intercelulară, E-cadherina. În studiul de față am determinat că expresia ER nu depinde de tipul histologic al carcinomului mamar. Deoarece ambele tipuri de carcinom sunt mai frecvent ER pozitive, spre fericirea pacientelor în ambele cazuri poate fi aplicat tratamentul personalizat, ERα țintit.

Concluzii

Carcinoamele mamare invazive de tip ductal NOS și lobular în majoritatea cazurilor au un grad G2 și G3 de diferențiere. Odată cu înaintarea în vârstă scade gradul de diferențiere al carcinoamelor mamare. Aceste tumori în majoritatea cazurilor sunt estrogen pozitive. Valoarea expresiei ER nu este în funcție de tipul și gradul histologic al tumorii și nu este influențat de vârstă pacientelor.

Bibliografie

1. Malhotra G.K., Zhao X., Band H., Band V., *Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers*, Cancer Biol Ther, 2010; 10(10), p. 955–960.
2. Weigelt B., Geyer F.C., Reis-Filho J.S., *Histological types of breast cancer: how special are they?* Mol Oncol, 2010; 4(3), p.192-208.
3. Li C.I., Uribe D.J., Daling J.R., *Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer*, Br J Cancer, 2005; 93, p. 1046-52.
4. Wellings S.R., Jensen H.M., *On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast*, J Natl Cancer Inst, 1973; 50, p. 1111–1118.
5. Lønning P. E., *Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress?* Ann Oncol, 2007;18 Suppl 8, p. 3-7.
6. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members., *Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast*, Cancer Ann Oncol, 2011; 22(8), p. 1736-47.
7. Cianfrocca M., Goldstein L.J., *Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer*, Oncologist, 2004; 9(6):606-16.
8. Suci C., Muresan A.M., Cornea R., Suci O., Dema A., Raica M., *Semiautomated evaluation of Ki67 index in invasive ductal carcinoma of the breast*, Oncol Lett, 2014; 7, p. 107-114.
9. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M., *Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis*. Mod Pathol, 1998; 11, p. 155-168.
10. Callagy G.M., Pharoah P.D., Pinder S.E., Hsu F.D., Nielsen T.O., Ragaz J., Ellis I.O., Huntsman D., Caldas C., *Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index*, Clin Cancer Res, 2006; 12(8), p. 2468–2475.
11. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J., *Clinical application of pharmacogenetics*, Trends Mol Med, 2001; 7, p. 201–204.

12. Korsching E., Packeisen J., Agelopoulos K., Eisenacher M., Voss R., Isola J., van Diest P.J., Brandt B., Boecker W., Buerger H., *Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis*, Lab Invest, 2002; 82(11), p. 1525-33.

13. Engstrøm M.J., Opdahl S., Hagen A.I., Romundstad P.R., Akslen L.A., Haugen O.A., Vatten L.J., Bofin A.M., *Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 2013; 140(3), p. 463-73.

SINDROMUL DE SUPRAANTRENAMENT LA JUCĂTORII DE FOTBAL

Serghei Cebanu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Gheorghe Ștefanec² – medic,
Dumitru Cheptea¹ – medic-rezident

¹Catedra de igienă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Național de Medicină Sportivă “Atletmed”

tel.: +373 22 205464, cebanu.serghei@usmf.md

Rezumat

Scopul studiului dat a fost evaluarea simptomelor de supraantrenament la jucătorii de fotbal și elaborarea unor măsuri de prevenire. *Metode*. În studiu a fost inclus un lot de 96 de sportivi juniori cu vârsta cuprinsă între 15-18 ani. Pentru evaluarea simptomelor de supraantrenament s-a utilizat un chestionar de autoevaluare a stării generale a organismului și testul POMP's. *Rezultate*. Au fost elaborate un set de măsuri de diminuare a acțiunii factorilor de risc, de evitare a apariției simptomelor de supraantrenament și de promovare a sănătății în rândul sportivilor. *Concluzii*. Majoritatea sportivilor au parte de o perioadă suficientă de recuperare iar lipsa capacității de concentrare este una dintre acuzele cel mai des menționate.

Cuvinte-cheie: jucători de fotbal, starea de sănătate, supraantrenament, măsuri de prevenție

Summary. The overtraining syndrome in the football players

The Purpose of this study was to evaluate the symptoms of football player's overtraining and development of the preventive measures. *Methods*. In the study was included a group of 96 young athletes aged 15-18. To assess symptoms of overtraining, a self-assessment questionnaire of general condition of the body and Pomp's test were used. *Results*. We developed a set of measures to diminish risk factors, to avoid the appearance of symptoms of overtraining and health promotion among athletes. *Conclusions*. The most often mentioned complaints among athletes were that they have enough time for recovery but lack of concentration.

Key words: football players, status of health, overtraining, prevention

Резюме. Синдром перетренированности у футболистов

Целью данного исследования было оценить симптомы перетренированности среди футболистов и разработать профилактические мероприятия. *Методы*. В данное исследование была включена группа из 96 юных спортсменов в возрасте 15-18 лет. Для того, чтобы оценить симптомы перетренированности, была использована анкета для самооценки общего состояния и тест POMP's. *Результаты*. Был разработан комплекс мер, направленных на снижение факторов риска, избежание появления симптомов перетренированности и укрепления здоровья спортсменов. *Выводы*. Большинство спортсменов имеют достаточный период для восстановления, но недостаток концентрации является одной из наиболее часто выявленных жалоб.

Ключевые слова: футболисты, состояние здоровья, перетренированность, профилактические мероприятия

Introducere. Unele cercetări științifice au demonstrat, că deseori, în urma antrenamentelor neadecvate ale sportivilor, se dezvoltă supraantrenamentul – dezechilibrul funcțional durabil care se instalează în urma suprasolicitărilor repetate și este însoțit de o serie de semne subiective și obiective caracteristice, ce condiționează scăderea capacității de muncă a

organismului și performanțelor sportive. În afară de suprasolicitarea fizică, mai există un șir de factori care duc la declanșarea supraantrenamentului: repaus insuficient, alimentație necorespunzătoare, asocierea unor cheltuieli importante de energie în afara programului de antrenament, încordarea emoțională intensă și îndelungată [2, 7].

Fotbalul este un sport cu caracter foarte intens, de natură intermitentă și implică abilități motorii multiple, cum ar fi fuga liberă, dribling, șutarea, sărituri și atacuri, care provoacă corpul tânărului sportiv la un stres semnificativ atât fizic cât și mental. În cazul în care aceste activități devin prea mari pentru organismul jucătorilor, performanța lor are tendințe să scadă. Dacă această suprasolicitare se păstrează un timp mai îndelungat ea poate produce un prejudiciu sănătății sportivului. Dacă sarcinile de stres sunt adecvate, performanța se va îmbunătăți, dar dacă sarcinile de stres sunt inadecvate, atunci poate să apară o stare de supraantrenament/euizare [3]. Este important ca antrenorii să evalueze potențialul de vârf al sportivilor lor și la momentul potrivit să schimbe tactica de antrenament ca să nu treacă această "linie". O monitorizare bună a jucătorilor de fotbal este importantă pentru evaluarea atât a comportamentului individual și colectiv al echipei în timpul sesiunilor de antrenament cât și în timpul meciurilor, aceasta va duce un plus în adoptarea strategiilor de recuperare și de gestionare a sarcinii neuro-psihiice [5].

Jucători de fotbal juniori suferă frecvent de „sindromul de supraantrenament”. Aceasta se datorează pregătirii lor fizice insuficiente, presiunii provenită de la ei înșiși, presiunii exercitată de antrenori și părinți pentru a ajunge mai repede la succes [7], numărul prea mare de antrenamente și meciuri disputate de ei pe parcursul anului. Prin urmare antrenorii, părinții și jucătorii trebuie să fie conștienți de variațiile individuale a capacităților fizice, fiziologice și psihologice.

Există mai multe studii clinice efectuate pe sportivi depistați cu acest sindrom. Au fost efectuate diferite teste fiziologice, psihologice, biochimice. Rezultatele acestor studii au demonstrat scăderea rezistenței și forței musculare depistate prin testul de efort, de asemenea scăderea motivației sportivilor, încrederii în sine, iar în unele cazuri, sau depistat niveluri crescute de cortizon – hormonul indicator de stres al corpului. O scădere a testosteronului, statusul imun alterat, precum și o creștere a pauzei de absență de pe câmp au fost de asemenea stabilite [6]. Din punct de vedere medical, sindromul supraantrenamentului este clasificat ca fiind o tulburare neuro-endocrină. Astfel scade capacitatea organismului de recuperare în repaus. Practicarea mai multor antrenamente pe acest sistem dezechilibrat contribuie la agravarea și mai mare a situației create, la aceasta se mai adaugă și un stres suplimentar provenit din diferite dificultăți de la locul de muncă sau studii, viața personală etc. [8].

Astfel, este foarte importantă elaborarea unor normative cu privire la intensitatea oricărei forme de antrenament individual pentru fiecare jucător. Toată povara cade pe umerii antrenorilor și a medicilor de

echipă care ar trebui să elaboreze ședințele de antrenament în așa mod în cât să permită organismului tânărului sportiv să își "revină", creându-i condiții de recuperare [10].

Scopul studiului dat a fost evaluarea simptomelor de supraantrenament la jucătorii de fotbal și elaborarea unor măsuri de prevenire.

Materiale și metode. Studiul prezent a fost realizat în baza datelor chestionării jucătorilor de fotbal din 3 cluburi sportive din mun. Chișinău. În studiul de tip descriptiv a fost inclus un lot de 96 de sportivi juniori cu vârsta cuprinsă între 15 – 18 ani care au o durată de practicare a acestui tip de sport de cel puțin 2 ani. Pentru evaluarea simptomelor de supraantrenament, am utilizat metodologia propusă de Anderson (2002) [1]. În fiecare dimineață, sportivii se evaluează în funcție de următoarele întrebări: am dormit bine noaptea trecută; aștept cu nerăbdare să antrenament de astăzi; eu sunt optimist cu privire la performanța mea viitoare; mă simt viguros și energic; apetitul meu este mare; am puțină durere musculară.

Afirmațiile sunt tratate cu următoarea scară: 1 – dezacord total; 2 – nu sunt de acord; 3 – neutru; 4 – de acord; 5 – acord total. În cazul în care scorul acumulat de sportivi este egal cu 20 și mai mult, atunci probabil că sportivii s-au recuperat suficient pentru a continua cu programul de formare. În cazul în care scorul acumulat este sub 20, atunci este necesar un repaus sau antrenament ușor, până când scorul nu va crește din nou.

Pentru evaluarea sănătății psihologice a sportivilor și diagnosticarea precoce a simptomelor de supraantrenament am utilizat unele elemente din testul POMP's elaborat de McNair D.M. [4,9].

Rezultate și discuții. În pofida faptului că de pregătirea fizică a sportivilor se ocupă antrenorii cu o pregătire specială în acest domeniu și că în componența echipelor sunt medici, rezultatele studiului demonstrează că 20,8% dintre sportivi nu au parte de o perioadă suficientă de repaus și doar 16,7% se recuperează complet. Rezultatele denotă că 62,5% din sportivi sunt în zona de risc și dacă nu se vor modifica intensitatea și frecvența antrenamentelor la acești sportivi poate apărea sindromul de supraantrenament.

Referitor la întrebarea dacă sportivii au observat unele probleme legate de dereglări de somn 78,2% din sportivi au menționat, că nu au observat astfel de probleme, 11,4% că au unele probleme mici care nu-i deranjează, 1,1% - probleme medii, iar 9,3% au probleme majore.

O altă componentă deosebit de importantă este organizarea corectă a antrenamentului sportiv cu respectarea tuturor cerințelor igienice și pedagogice. 89,5% dintre respondenți au menționat că așteaptă cu

nerăbdare antrenamentul următor, 2,1% au o atitudine neutră, iar 8,4% dintre ei nu manifestă interes sportiv față de antrenament.

Referitor la performanțele de viitor a jucătorilor, 86,5% dintre sportivi sunt optimiști cu privire la performanțele sale de viitor, 5,1% manifestă un interes neutru, iar 8,4% nu sunt interesați în a ajunge la performanțe înalte.

Un alt element important în evaluarea simptomelor de supraantrenament este prezența sau lipsa poftei de mâncare. Rezultatele ne demonstrează că, în lotul cercetat 80,1% au o poftă de mâncare mare, 13,7% au o atârănare neutră, iar 6,2% dintre jucători au o poftă scăzută de mâncare.

Unul dintre cele mai frecvente simptome acuza-te de sportivi este oboseala care poate să nu dispară chiar și în repaus. Acesta poate să limiteze programul de antrenament și să influențeze regimul zilei sportive. Principalele acuze menționate sunt senzația de moleșeală la 37,5%, urmată de iritabilitate la 21,9%, insomnie la 19,8% de jucători. Această situație este datorată în mare măsură și de încărcătura psihologică de la meciurile disputate cu alte echipe, în cazul unor competiții sportive. În unele cazuri timpul insuficient pentru refacerea organismului favorizează apariția durerilor. Astfel, 12,5% dintre sportivi acuză dureri în articulații, iar 8,3% dureri generale (fig. 1).

Referitor la întrebarea dacă respondenții au observat în ultimul timp așa stări ca scăderea rezistenței, forței, vitezei, pierderea calităților competitive etc. 65,6% au menționat că, nu au observat astfel de manifestări, 27,1% au menționat că au observat moderat, iar la 7,3% dintre jucători aceste manifestări sunt exprimate.

Pentru jucătorii de fotbal motivația și capacitatea de concentrare sunt foarte importante. Confuziile și neîncrederea în forțele proprii de cele mai multe ori duc la diferite eschivări în timpul luptei. Aceste momente sunt și mai importante în cazul sportivilor juniori, iar un stres continuu psihologic ar putea duce

la istovirea totală cu abandonarea acestui joc sportiv.

În general, 79,2% dintre jucători au menționat că, nu au observat în ultimul timp momente de confuzie în timpul competițiilor, plecare de la tactici ca de obicei etc. La 17,7% aceste manifestări au fost puțin exprimate și numai la 3,1% dintre sportivi au fost exprimate și foarte exprimate. Acești sportivi cu greu își pot găsi locul lor în echipă și în teren.

O întrebare deosebit de importantă este dacă sportivii au observat în ultimul timp o creștere a dorinței de a abandona lupta. Majoritatea respondenților, 80,2% au menționat că nu au avut în ultimul timp momente de creștere a dorinței de a abandona lupta. 11,5% au menționat că au observat doar puțin așa ceva, la 5,2% această senzație a fost exprimată, iar la 3,1% foarte exprimată. De obicei, la acești jucători pe lângă gândurile de abandon se observă și o scădere bruscă a randamentului fizic, ei aflându-se în grupa de risc.

Cu toate că, fotbalul este un joc de echipă, unde coechipierii se pot ajuta și motiva reciproc, capacitatea de concentrare individuală este foarte importantă. Analizând capacitatea de concentrare am constatat că 54,2% dintre jucători nu au observat o lipsă a capacității de concentrare, 40,6% au observat puțin, iar la 5,2% dintre ei această stare este exprimată (fig. 2).

Pentru evitarea instalării stării de supraîncordare, au fost elaborate măsuri profilactice, în corespundere cu principiile igienice de profilaxie, grupate în măsuri administrative, medicale, psiho-pedagogice, de promovare a sănătății. Printre acestea menționăm organizarea antrenamentului după principiile unui antrenament științific dirijat, refacerea completă a sportivilor, impunerea unui regim de viață corect, supravegherea medicală a sportivilor, reducerea factorilor de stres, dezvoltarea unor strategii de adaptare, educația sportivilor în tehnici de gestionare a stresului etc.

Concluzii

Majoritatea jucătorilor de fotbal au o pregătire fizică satisfăcătoare, cu o recuperare completă. Cel mai frecvent simptom al supraantrenamentului este

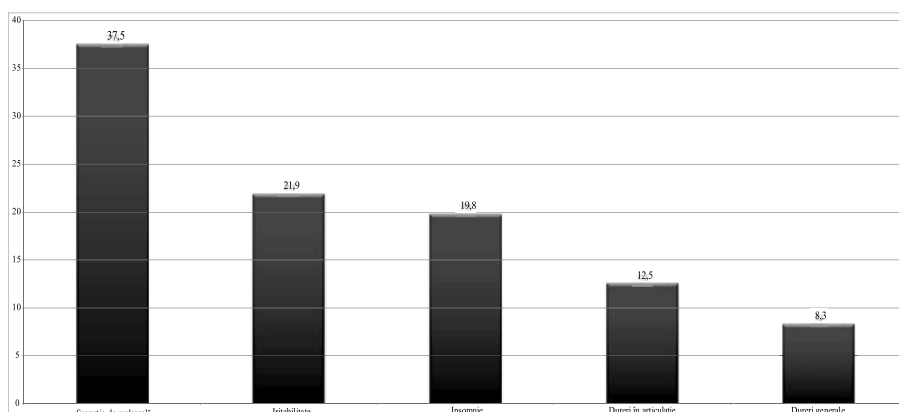


Fig. 1. Principalele acuze ale sportivilor (%)

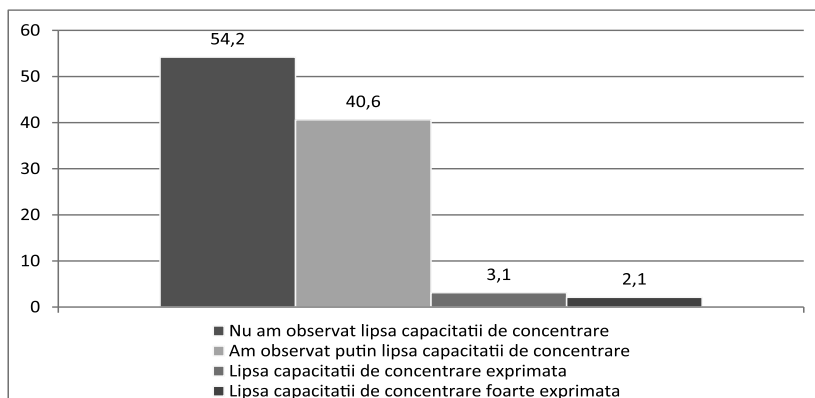


Fig. 2. Ați avut în ultimul timp o stare de lipsă de capacitate de concentrare? (%)

starea de moleșală și iritabilitatea, care se întâlnește la respectiv 37,5 și 21,9% de sportivi. Lipsa capacității de concentrare este una dintre acuzele cel mai des menționate de jucătorii de fotbal. În linii generale jucătorii de fotbal sunt foarte entuziasmați și încrezuți în forțele proprii ceea ce este foarte benefic în drumul lor spre succes. Dar, pentru a rămâne sănătoși, a evita un prejudiciu sănătății sale și a atinge obiectivele de performanță trebuie să fie adepți și să adopte un stil de viață sănătos.

Bibliografie

1. Anderson O. How do you know when you are at risk of overtraining? It's a simple matter of well you feel, sleep and eat. *Peak Performance*, 2002, nr. 163, p. 1-4.
2. Cebanu S. Starea de sănătate a sportivilor-problemă actuală de sănătate publică. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, Chișinău*, 2015, nr.3 (60), p. 33-38.
3. Davis B. *Physical Education and the Study of Sport*. UK: Harcourt Publishers Ltd, 2000.
4. Grant CC., Van Rensburg DCJ, Collins R., Wood

PS, Du Toit PJ. The Profile of Mood State (POMS) questionnaire as an indicator of Overtraining Syndrome in endurance athletes. *African Journal for Physical Activity and Health Sciences*, 2012, Vol 18, nr.1.

5. Haugen T., Seiler S. Physical and Physiological Testing of Soccer Players: Why, What and How should we Measure? *Sportscience*, 2015, 19:10-26.

6. Khan K., Brukner P. *Clinical Sports Medicine*. Mc Graw-Hill Education/Australia; 4 edition, 2011, pag 251.

7. Kreher JB, Schwartz B. Overtraining Syndrome, *Sports Health*. 2012 Mar; 4(2): 128–138.

8. MacKinnon L. T. Overtraining effects on immunity and performance in athletes *Immunology and Cell Biology*, 2000, 502–509.

9. McNair, D. M., Heuchert, J. P., & Shilony E. *Profile of Mood States: Bibliography 1964-2002*. Toronto, Ontario: Multi-Health Systems, 2003.

10. Soligard T., Schweltnus M., Alonso JM, et. al. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. *British Journal of Sports Medicine*, 2016, Volume 50, Issue 17, 1030-1043.

PARTICULARITĂȚI ALE MORBIDITĂȚII POPULAȚIEI JUD. CLUJ (ROMÂNIA) PRIN MALADII ALE APARATULUI DIGESTIV ȘI FACTORILOR DE RISC

David Sabău^{1,2} – doctorand,

Catedra de igienă

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova;

²Clinica Medicală I, Cluj-Napoca, România

tel.: +40745265050, david_sabau10@yahoo.com

Rezumat

Este prezentată analiza morbidității și mortalității populației prin boli ale aparatului digestiv. S-a constatat că aceste patologii au o răspândire largă în populație și cuprinde toate segmentele tubului digestiv. La persoanele bolnave din studiu au prevalat polipii colonici care au constituit 56% din tot lotul investigat, gastrita antrală erozivă cu 45%, hepatite cronice etanolice – 36%, ulcerul piloric – 26% etc. Cel mai important factor determinant în dezvoltarea bolilor aparatului digestiv este cel alimentar, la care se asociază fumatul, consumul excesiv de alcool, antecedentele heredocolaterale, unele carente vitaminice, inactivitatea fizică etc.

Cuvinte-cheie: morbiditate, aparat digestiv, alimentație, factori de risc

Summary. Peculiarities of the population morbidity of the county of Cluj (Romania) by digestive diseases and risk factors

The morbidity and mortality of the population with diseases of the gastrointestinal tract is done. It was established that these diseases are widespread among the population and cover all parts of the digestive system. Colon polyps prevailed in the examined patients, which accounted for 56% of the entire study group, erosive antral gastritis – 45%, chronic alcoholic hepatitis – 36%, pyloric ulcers – 26%, etc. The most important determinative factor in the development of diseases of the digestive system is nutrition, followed by smoking, excessive alcohol consumption, family traditions, a deficiency of certain vitamins, inadequate physical activity etc.

Key words: morbidity, digestive system, nutrition, risk factors

Резюме. Особенности заболеваемости населения уезда Клуж (Румыния) желудочно-кишечными заболеваниями и факторов риска

Представлена заболеваемость и смертность населения болезнями желудочно-кишечного тракта. Установлено, что эти заболевания широко распространены среди населения и охватывают все сегменты рассматриваемой системы. У исследуемых больных преобладали полипы толстой кишки, которые составляли 56% от всей исследуемой группы, эрозивный антральный гастрит – 45%, хронический алкогольный гепатит – 36%, пилорические язвы – 26%. Самым важным фактором в развитии заболеваний органов пищеварения является питание, после которой следует курение, чрезмерное потребление алкоголя, семейные традиции, дефицит некоторых витаминов, недостаточная физическая активность и др.

Ключевые слова: заболеваемости, пищеварительный аппарат, питание, фактор риска

Introducere. Dezvoltarea durabilă a oricărei societăți este determinată în mare măsură de resursele umane și, nu în ultimul rând, de starea de sănătate a populației. Nici o civilizație n-a avut soarta de a prospera având o populație cu sănătatea compromisă [5].

Aderarea României la Uniunea Europeană a făcut ca starea de sănătate și serviciile sanitare oferite la nivelul țărilor membre ale Uniunii Europene să devină cadru de referință și pentru cetățenii din Romania [7].

Un ansamblu mare de factori de risc, cum sunt gradul de dezvoltare a societății, nivelul de educație și instruire, condițiile de trai și muncă, alimentația și nutriția influențează direct starea de sănătate a populației, contribuind la apariția diverselor stări morbide [1,2,10,11].

Valoarea științifico-practică a studiului asupra maladiilor tractului gastro-intestinal este determinată de faptul, că factorii etiologici în dezvoltarea și apariția acestor maladii depind nu atât de agenții patogeni microbieni, cât de așa elemente semnificative ca alimentația, apa, starea mediului ambiant, condițiile de trai, nivelul de educație sanitară, prezența deprinderilor dăunătoare, influența noxelor profesionale asupra individului ș.a. [1,2,3,4], iar toate acestea la rândul său aducând daune materiale și economice întregii societăți.

Conform datelor Institutul Național de Sănătate Publică al României bolile aparatului digestiv, a treia cauză de deces în România (4,9% din totalul deceselor în 2010), sunt responsabile pentru pierderea anuală a circa 77 persoane/100000 locuitori în perioada 2009 – 2010, în creștere față de minima de 66 decese/100000 persoane din 2005.

Materiale și metode. Pentru studiu s-au selectat

două loturi de populație, fiecare alcătuit din 255 persoane, dintre care Lotul nr. 1 – lotul experimental (E), cuprinde bolnavii din județul Cluj care prezintă una din maladiile aparatului digestiv, iar cel de-al doilea lot - lotul de control (C) este cel comparativ fiind format din populația aceleiași județ la care nu au fost diagnosticate maladii ale aparatului digestiv. Ambele loturi au fost determinate din aceleași localități, de aceeași vârstă, sex, pentru a avea identitate de tehnici în diagnosticare și obiceiuri alimentare.

Factorii de risc au fost investigați prin intermediul unui chestionar. Participanții din studiu au fost selectați în baza unor criterii de includere-excludere și a consimțământului exprimat de participare.

Rezultate și discuții. Studiul a fost realizat în secția de Gastroenterologie a clinicii Medicală I din Cluj-Napoca (lotul experimental) cât și în localitățile județului (lotul de control), cuprinzând pacienții internați sau aflați la evidență și tratați ambulatoriu, care s-au adresat cu acuze de tulburări din partea aparatului digestiv.

În baza datelor clinice, de laborator, endoscopiei, colonoscopiei, a examinărilor Computer Tomograf (CT) și Rezonanței Magnetice Nucleare (RMN), bolnavii au fost investigați și diagnosticați cu diverse forme de maladii ale tubului digestiv (fig. 1). În special, la persoanele bolnave din studiul nostru au prevalat polipii colonici care au constituit 56% din tot lotul investigat, gastrita antrală erozivă cu 45%, polipii rectali – 32%, hepatite cronice etanolicе - 36%, ulcerul piloric – 26%, polipii gastrici corporeali – 24%, esofagita de reflux – 24%, ulcerul gastric - 22%, colecistitele cronice - 22%, ulcerul duodenal penetrant – 18%, gastrita de reflux biliar – 17% etc.

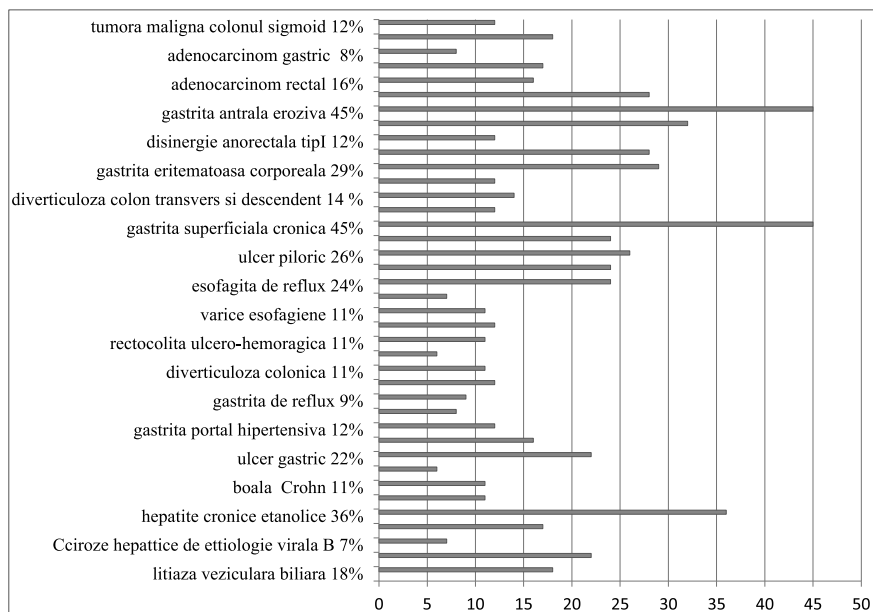


Fig. 1. Principalele afecțiuni diagnosticate la pacienții din lotul nr. 1

În totalitate cele mai răspândite sunt gastritele de diferite forme – antrale erozive, superficiale, eritematoase, cronice de reflux biliar.

De menționat faptul că la unii pacienți au fost diagnosticate câteva forme morbide ale tractului gastrointestinal.

În perioada investigată (2014 – 2016), ponderea acestor afecțiuni digestive reprezentată grafic (fig. 2) evidențiază particularități integrative într-o anumită măsură cu niveluri diferite în arealul geografic al județului. Mai răspândite sunt aceste maladii în sud-vestul județului constituind 29% din toate bolile aparatului digestiv, mai puțin în zona de nord-est (22%). Aceste variații sunt dependente posibil de tradițiile și obiceiurile alimentare și de alt gen comportamental al populației din zona respectivă, dar și de calitate asistenței medicale – gradul de asigurare cu instituții medicale, personal medical și calificarea lor, cu aparataj, laboratoare etc.

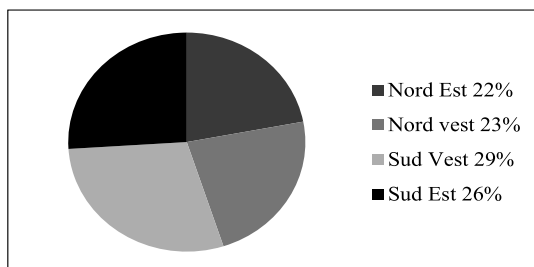


Fig. 2. Distribuția bolilor digestive la subiecții incluși în studiu în funcție de arealul geografic al județului Cluj

În urma analizării rezultatelor chestionarului aplicat, s-a constatat că, în etiologia maladiilor aparatului digestiv au importanță o serie întreagă de factori. Nu putem confirma că cauza îmbolnăvirilor este dependentă doar de un singur factor (fig. 3).

Aparatul digestiv, recunoscut și ca prima barieră de apărare a organismului împotriva bolilor, poate prezenta afecțiuni acute sau cronice, provocate de diferite cauze, boli ce pot cuprinde unul sau mai multe organe componente.

În special, după cum se vede din figura 3, cel mai important factor în etiologia patologiei gastrointestinale este cel alimentar, ponderea căruia depășește valoarea de 80%.

Al doilea factor, în funcție de gradul de agresivitate față de aparatul digestiv, este consumul excesiv de alcool. Consumul de alcool a devenit una dintre principalele cauze ale mortalității în lume, contribuind la agravarea rapidă a peste 200 de maladii.

O persoană moare în lume la fiecare 10 secunde din cauza complicațiilor provocate de abuzul de alcool – boli infecțioase, accidente de circulație, boli de inimă, diabet, omucideri etc.

Țările bogate (SUA și Europa Occidentală) rămân cele mai mari consumatoare de alcool ale lumii, însă potrivit raportului OMS, țările africane sau asiatice precum China sau India vin rapid din urmă, specialiștii descoperind o creștere a consumului anual de alcool în rândul acestor populații. În 2010, Rusia, țările din Europa de Est și Portugalia au fost regiunile în care s-a consumat cel mai mult alcool. România se află în topul primelor zece națiuni campioane la consumul de alcool.

Estimările publicate în 2012 arată că, consumul de alcool la adulții din România este cu 30% peste media europeană și cel mai mare din Europa (RO: 16,3 litri per adult, EU27: 12,45 per adult), la care se adaugă și consumul neînregistrat [9].

Urmează cu o pondere considerabilă ca factori

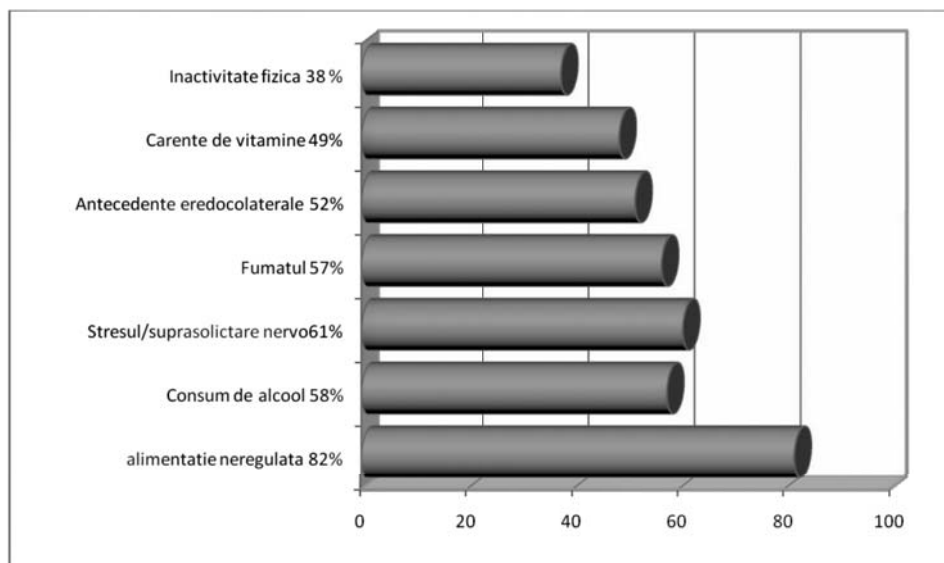


Fig. 3. Factorii determinanți în apariția afecțiunilor digestive la subiecții aflați în studiu (%)

determinanți stresul, fumatul antecedentele heredo colaterale, carențele de vitamine etc.

Referitor la particularitățile istoricului alimentației pacienților cu boli ale aparatului digestiv, trebuie de menționat că au importanță obiceiurile locale și familiare. Printre produsele frecvent consumate care pot afecta tractul gastrointestinal se numără alimentele pipărate, sărate, prăjite, preparate la fum, grase, cum sunt afumăturile, murăturile, produsele Fast-food, carnea de porc, slămina sau afumăturile de porc, brânza sărată etc.

Regimul alimentar în mare parte nu este respectat: deseori se ia masa doar de 2 ori pe zi, se preferă luarea cinei seara târziu cu o valoare energetică mai mare decât la dejun și la prânz.

Importanța mare a factorului alimentar în etiologia bolilor aparatului digestiv este menționată și de alți autori.

De exemplu, grupul de autori (Onu V., Dumbrava V.T., Russu L. și alții, 2014) menționează că, produsele alimentare în 51,3% cazuri sunt implicate în dezvoltarea urticariei cronice recidivante, asociate cu patologia gastroduodenală [6].

Studiul realizat de Rubanovici V. (2016) privind alimentația sportivilor a constatat că, există probleme igienice privind varietatea alimentelor servite, repartizarea bucatelor pe parcursul zilei, ceea ce necesită măsuri de îmbunătățire a regimului alimentar și a altor măsuri profilactice [8].

Alimentația joacă un rol important în prevenirea, și mai ales, în tratamentul bolilor digestive. Este cunoscut faptul ca o alimentație necorespunzătoare are consecințe imediate asupra aparatului digestiv, stomacul fiind cel care intră primul în conflict cu alimentul dăunător și nu mai după o perioadă mai lungă de

timp, luni sau ani, vor apărea tulburări din partea altor organe sau aparate (cardiovascular, renal, endocrin).

Regimul alimentar în bolile digestive este, fără îndoială, de o mare importanță, precizându-se faptul că indiferent de boală, numai singurul tratament medicamentos nu este suficient și nu poate duce la vindecare. Pentru a preveni îmbolnăvirea stomacului, intestinului, este deosebit de important ca prânzurile alimentare să fie luate la ore regulate, să se mănânce în liniște, fără enervări, și alimentele să fie bine mestecate. Alimentele să fie gătită proaspăt, să se evite mâncărurile reîncălzite, gătită cu 1-2 zile în urmă.

Bolnavilor cu maladii digestive le este interzis consumul de alimente sau băuturi fierbinți (peste 45⁰ C); de asemenea sunt interzise băuturile și alimentele foarte reci și consumul de înghețată.

Regimul trebuie să conțină toți nutrienții principali alimentari: proteine, glucide, lipide, vitamine, minerale, fibre etc.; un regim restrictiv cu aport caloric insuficient nu poate fi admis decât pentru o perioadă scurtă (2 – 4 zile), în cazul afecțiunilor acute.

Concluzii

1) Patologia digestivă are o largă răspândire în populație, cuprinzând toate segmentele tubului digestiv.

2) În etiologia patologiilor digestive studiate nu s-a putut decela un singur factor determinant, fiecare patologie este determinată de un cumul de factori (alimentari, comportamentali, de mediu etc.).

3) Factorul alimentar poate fi considerat ca și factor predominant în declanșarea, menținerea sau agravarea patologiilor digestive studiate.

4) S-a stabilit ca și factori de risc (alături de cel alimentar) și fumatul, consumul excesiv de alcool, antecedentele heredocolaterale, unele carente vitaminice, inactivitatea fizică etc.

Bibliografie

1. Bernic V. Estimarea igienică a stării de sănătate a copiilor în relație cu calitatea apei potabile. Autoreferatul tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2012. 30 p.
2. Bivol A. Aspecte medico-sociale ale maladiilor tractului gastrointestinal la adulți în Republica Moldova. Autoreferatul tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2006, 21 p.
3. Ețco C., Calmîc V., Bahnarel I. Promovarea sănătății și educația pentru sănătate. Chișinău, Epigraf, 2013, 600 p.
4. Friptuleac Gr., Bernic V. Hygienic Evaluation of Water Quality and Health State of Children. Management of Water Quality in Moldova. Springer International Publishing Switzerland, 2014, h. 71 – 77.
5. Magdei M. Sănătatea Publică bazată pe cunoaștere, Akademos, nr. 3(18), septembrie 2010.
6. Onu V., Dumbrava V.T., Russu L. și alții Particularități clinice și paraclinice ale urticariei cronice recidivante, asociate cu patologia gastroduodenală. Mat-le conf. naționale de gastrologie și hepatologie cu participare internațională. În revista Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină 2014, nr. 5. Chișinău, 2014, p. 39 – 42.
7. Raportul Comisiei Prezidențiale pentru analiza și elaborarea politicilor din domeniul sănătății publice din România. Un sistem sanitar centrat pe nevoile cetățeanului. București, 2008, 123 p.
8. Rubanovici V. Estimarea stării de sănătate a elevilor instituțiilor preuniversitare cu profil sportiv în funcție de calitatea alimentației. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2016, 30 p.
9. Strategia Națională de Sănătate a Guvernului României 2014-2020 “Sănătate pentru Prosperitate”, 69 p.
10. Ventilă M, Kugliș A, Istrat D. Rolul comportamentului alimentar în calitatea vieții la vârstnici. Rezumatul conferinței naționale de Sănătate Publică cu participare internațională „Prezent și viitor în Sănătatea Publică din România”, Timișoara, 2008, p. 53 – 54.
11. Vlaicu B. Comportamentul de risc la studenții din județul Timiș. Editura Eurobit. Timișoara, 2009, 261 p.

TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B ȘI C CU VIUSID

Victor Pânte¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Gheorghe Plăcintă¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Valentin Cebotarescu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Lilia Cojuhari¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Pavlina Jîmbei² – medic
Ina Stratan³ – medic

¹Catedra de boli infecțioase,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”,

³Compania Farmaceutică „Vinamex”

tel.: +373 22 205342, victor.pantea@usmf.md

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele unui studiu pentru aprecierea efectului antiviral și hepatoprotector al preparatului Viusid în tratamentul hepatitelor cronice virale B și C. În studiu s-au aflat 40 pacienți (20 HCVB și 20 – HCVC). Tratamentul cu Viusid s-a efectuat pe parcursul a 3 luni și a demonstrat că acest preparat are un efect benefic asupra stării pacienților, manifestată prin ameliorarea clinică, biochimică și virologică (scăderea concentrației ARN-VHC cu 40% și ADN-VHB cu 50%) și imunomodulator (creșterea numărului de limfocite).

Cuvinte-cheie: hepatita virală C, hepatita virală B, tratament, Viusid

Summary. Chronic viral hepatitis B and C treatment with Viusid

We are going to present the results of a study to estimate antiviral and hepatoprotector effect of Viusid preparation in the treatment of chronic viral hepatitis B and C. 40 patients have been included in the study (20 HCVB and 20 with HCVC). Viusid treatment was performed within 3 months which showed that this preparation has a benefic effect on patients state, manifested by clinical improvement, biochemical and virological (the decreasing of HCV-RNA concentration by 40% and HBV-DNA by 50%) and immunomodulatory (the increasing of the lymphocytes number).

Key words: viral hepatitis C, viral hepatitis B, treatment, Viusid

Резюме. Лечение хронического вирусного гепатита В и С Виусидом

Представлены результаты исследования эффективности препарата Виусид в лечении хронического вирусного гепатита В и С. Лечение получали 40 больных с хроническим вирусным гепатитом В и С (20 ХВГВ и 20

– ХВГС). Лечение проводилось в течение 3-х месяцев и доказало, что Виусид имеет благотворный эффект в смысле улучшения клинической симптоматики и биохимических показателей функции печени, а также вирусологических (снижение концентрации РНК-ВГС на 40% и ДНК-ВГВ на 50%) и иммуностимулирующий (увеличение количество лимфоцитов).

Ключевые слова: вирусный гепатит С, вирусный гепатит В, лечение, Виусид

Introducere. Problema hepatitelor virale cronice B și C rămâne o problemă de importanță globală, iar tratamentul lor o piatră de încercare. Studiul de față este un prilej de a oferi clinicienilor și medicilor de ambulatoriu un mijloc terapeutic și mai mult o nouă viziune asupra posibilităților de control a evoluției hepatitelor cronice virale B și C, astfel îmbunătățind calitatea și durata vieții unui pacient.

Material și metode. În clinica de Boli infecțioase s-a efectuat un studiu pentru aprecierea efectului antiviral și hepatoprotector a preparatului Viusid în tratamentul hepatitelor virale B și C. Studiul s-a desfășurat în perioada februarie-aprilie 2016.

În studiu s-au aflat 40 de pacienți cu hepatite cronice virale (20 – HCVB și 20 – HCVC), dintre care în grupul cu HCVB bărbați -14, femei – 6. În grupul cu HCVC respectiv bărbați – 8 și femei – 12. Vârsta medie: HCVC – 52,54±3,5 ani și HCVB – 35,0±3,92 ani. Durata bolii: HCVC – 55,72±3,5 ani, HCVB – 7,77±2,59 ani. În selecția cazurilor s-a avut în vedere un singur criteriu de excludere: concomitența altor tratamente cu acțiune antivirală, hepatoprotectoare sau imunomodulatorie. Obiectivele au fost următoarele:

- aprecierea proprietăților antivirale a Viusidului;
- aprecierea eficienței clinice, biochimice și imunomodulatorie,
- aprecierea toleranței, a aderenței la tratament și în mod special a incidenței și gravității reacțiilor adverse.

Toate datele obținute au servit unor prelucrări statistice orientative.

Pacienții au fost examinați clinic (anamneza bolii, acuzele, manifestările clinice și examenul obiectiv), biochimic (determinarea bilirubinei, ALT, AST, GGT), hemoleucograma, molecular-biologic (ARN-VHC, ADN-VHB test cantitativ prin PCR) și imagistic (ecografia organelor cavității abdominale). Investigațiile de laborator au fost efectuate la laboratorul INVITRO la inițierea și sfârșitul tratamentului. Vi-

sid a fost indicat la toți pacienții câte 1 plic de 3 ori/zi la 8 ore, timp de 3 luni.

Viusid este un preparat natural ce conține:

- aminoacizi (arginină, glicină și glucozamină);
- antioxidanți capabili să neutralizeze radicalii liberi (acid ascorbic, acid malic și sulfat de zinc);
- vitamine din grupul B (pantotenat de calciu, piridoxal, ciancobalamina și acid folic);
- acid glicirizinic, compus natural, extras din Glycirhiza glabra-radix (rădăcină din lemn dulce).

Viusid a fost furnizat de firma producătoare Catalysis, S.L. prin reprezentanța sa din Republica Moldova (Vinamex).

Rezultate

Manifestările clinice la pacienții aflați în studiu:

- senzații de discomfort sau dureri în hipocondrul drept: în HCVC – 36,4% pacienți și HCVB – 44,4% pacienți.
- Astenie sau fatigabilitate: în HCVC – 9,1% și HCVB – 22,2% pacienți.

Hemoleucograma la pacienții aflați în studiu este prezentată în tabelul 1.

Din tabelul 1 constatăm că numărul de leucocite cu o dinamică nesemnificativă rămân în normă, dar numărul de limfocite prezintă o creștere în limitele valorilor normale, ceea ce ne confirmă efectul imunomodulator al Viusidului. Numărul de trombocite nu a prezentat modificări semnificative, dar la un pacient cu trombocitopenie inițial, la sfârșit de tratament numărul de trombocite s-a normalizat.

Valorile bilirubinei, alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și gamaglutamiltranspeptidazei (GTP) sunt reflectate în tabelul 2.

Datele investigațiilor biochimice la pacienții cu HCVB și HCVC reflectate în tabelul 2 ne demonstrează o dinamică pozitivă a bilirubinei atât totale cât și directă cu normalizarea ei în ambele grupe de pacienți. Valorile ALT, AST și GGT sunt în scădere în ambele loturi aflate în studiu, dar mai semnificativ la pacienții cu HCVB.

Tabelul 1

Dinamica indicilor hemoleucogramei la pacienții aflați în studiu

Indicii	Hepatita cronică virală B		Hepatita cronică virală C	
	Inițierea tratamentului	Sfârșitul tratamentului	Inițierea tratamentului	Sfârșitul tratamentului
Leucocite	5,6±0,52	5,25±0,53	7,01±0,61	6,30±0,61
Limfocite	33,55±2,91	35,33±2,49	29,72±2,03	30,72±1,78
Trombocite	219,0±17,05	204,0±19,34	196,45±20,29	191,36±17,74

Tabelul 2

Dinamica indicilor biochimici la pacienții aflați în studiu

Indicii	Hepatita cronică virală B		Hepatita cronică virală C	
	Inițierea tratamen- tului	Sfârșitul tratamen- tului	Inițierea tratamen- tului	Sfârșitul tratamen- tului
Bilirubina totală	16,13±1,41	11,23±3,31	21,58±3,09	14,05±2,06
Bilirubina directă	4,85±0,27	2,85±0,47	7,0±0,95	4,48±0,73
ALT	160,55±39,48	88,11±32,54	104,54±35,60	91,54±27,66
AST	73,33±32,9	48,33±22,02	73,27±17,78	68,36±17,99
GGT	25,11±10,75	18,77±3,60	51,54±14,61	49,0±15,37

Tabelul 3

Dinamica concentrației ADN-VHB și ARN-VHC la pacienții aflați în studiu

Indicii	Hepatita cronică virală B		Hepatita cronică virală C	
	Inițierea tratamen- tului	Sfârșitul tratamen- tului	Inițierea tratamen- tului	Sfârșitul tratamen- tului
ADN-VHB	4729166± 48830,93	18338,89± 14654,51	-	-
ARN-VHC	-	-	4379395,9± 1969638,19	2883015,63± 1042837,92

Concentrația ADN-VHB și ARN-VHC sunt prezentate în tabelul 3.

Din tabelul 3 observăm că ADN-VHB s-a micșorat în medie cu 50%, iar la 4 pacienți a devenit nedetectabil. Concentrația ARN-VHC s-a micșorat dar nu s-a negativat. Efectul antiviral al Viusidului a fost mai evident la pacienții cu HCVB.

Discuții. Majoritatea pacienților au constatat un efect benefic manifestat prin dispariția simptomelor clinice și îmbunătățirea stării generale cu creșterea capacității de muncă. Acest studiu a demonstrat că Viusid are proprietăți antivirale, hepatoprotectoare și imunomodulatoare fiind sprijinită și de studiile anterioare [1,2,3,4,5,6]. Preparatul a fost bine tolerat, reacții adverse pe parcursul studiului nu au fost semnalate, remarcat și anterior [4] unde aderența la tratament fiind de 100%.

Concluzii

Tratamentul cu Viusid la pacienții cu HCVC și HCVB a demonstrat:

- La toți pacienții s-a constatat ameliorarea clinică și biochimică cu scăderea bilirubinei și enzimelor hepatice, dar mai accentuat în HCVB ce a demonstrat efectul hepatoprotector;
- Scăderea concentrației ARN-VHC cu 40%, iar ADN-VHB cu 50%, iar la 4 pacienți nedetectabil, indică efectul antiviral al preparatului;
- Creșterea numărului de limfocite constată efectul imunomodulator al Viusidului;

- Luând în considerație efectul hepatoprotector și antiviral stabilit pe parcursul a 3 luni de tratament cu Viusid se recomandă prelungirea duratei de tratament până la 6 luni și mai mult.

Bibliografie

1. Gomez E.V., Rodriguez Y.S., Gonzalez A.Z. *Viusid, nutritional supplement increases survival and reduces disease progression in HCV – related decompensated cirrhosis: a randomised and controlled trial.* BMC open 2011; 2:e000140.
2. Gomez E.V., Perez Y.M., Sanchez H.V., et.al. *Antioxidant and immunomodulatory effects of Viusid in patients with chronic hepatitis C.* World JGastroenterol. 2010 Jun 7; 16(21):2638-47.
3. Farias M.S., Budni P., Ribero C.M., Pansato E.B., et.al. *Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients.* Gastroenterol Hepatol.2012Jun-Jul.35(6):386-94. doi:10/1016/jgastrohep.2012.03.004.
4. Chiotan M., Nastase Raluca. *Viusid în tratamentul hepatitelor cronice cu VHC.* British Medical Journal 2014(10). Ediție în limba română. p.53-58.
5. Помазнов В.В. Виусид. Механизм действия и клиническое применение. Метод., метакадем. Союз и АМТНРФ. Москва, 2002; 80 стр.
6. Помазнов В.В., Королева Ю.В. Глицирризино-содержащие препараты – новое эффективное средство антивирусной терапии. Москва, АМТНРФ, 2001; 27-30 стр.

TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B, C ȘI D CU DEMOTON T

Gheorghe Plăcintă¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Valentin Ceboțarescu¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Lilia Cojuhari¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Pavlina Jîmbei² – medic,
Natalia Cornea³ – dr. șt. med.,
Victor Pântea¹ - prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de boli infecțioase,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”,

³Companie Farmaceutică

tel.: +37322 205342, victor.pantea@usmf.md

Rezumat

La Catedra de boli infecțioase a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și la baza IMSP SCBI „Toma Ciorbă” s-a efectuat un studiu clinic care este reflectat în acest articol, în scopul de a determina eficacitatea preparatului Demoton T (Pharmaceutical Industry Dema S.A. Grecia) în tratamentul hepatitelor cronice virale (HCV) în comparație cu tratamentul standard, și de a aprecia inofensivitatea lui. În studiu s-au aflat 80 pacienți cu HCV B, C și D, dintre care 36 (45%) bărbați și 44 (55%) femei. Pacienții au fost divizați în 2 grupuri: grupul experimental (GE) – 40 pacienți și grupul martor (GM) – 40 pacienți. Pacienților din GE li s-a administrat Demoton T în perfuzii i/v timp de 8 zile și tratamentul standard, iar celor din GM – tratamentul a fost standard. Pacienții au fost investigați clinic, biochimic, serologic și instrumental. Tratamentul cu Demoton T în HCV a demonstrat eficacitatea preparatului, prin ameliorarea clinică și biochimică și inofensivitatea lui – reacții adverse nu au fost constatate.

Cuvinte-cheie: Demoton T, hepatita cronică virală B, C și D

Summary. Treatment of chronic viral hepatitis B, C and D with Demoton T

A clinical trial to determine the efficacy and safety of Demoton T (Demo SA Pharmaceutical Industry Greece) in the treatment of chronic viral hepatitis (CVH) compared to standard therapy that was conducted at the Department of Infectious Diseases of PI SUMPh “Nicolae Testemițanu” on the basis of PMSI CHID “Toma Ciorba” is reviewed in the present article. 80 patients with CVH B, C and D, 36 (45%) men and 44 (55%) women, took part in the study. Patients were randomized into two groups: 40 patients in the experimental group (EG) and 40 patients in the control group (CG). Patients from EG were administered Demoton T i/v infusions for 8 days and standard treatment, those from CG – only standard treatment. Patients were investigated clinically, biochemically, serologically and instrumentally. Demoton T CVH therapy has demonstrated the efficacy of the drug through clinical and biochemical improvement and its safety – adverse reactions were not observed.

Key words: Demoton T, chronic viral hepatitis B, C and D

Резюме. Лечение хронического вирусного гепатита В, С и D Демотоном Т

На базе Кафедры инфекционных болезней Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану и ИКБ им. Тома Чорбэ были проведены клинические исследование для сравнительного изучения эффективности и безопасности лекарственного средства Демотон Т (Demo S.A. Pharmaceutical Industry, Греция) у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В исследовании были включены 80 пациентов, из них 36 мужчины (45%) и 44 женщины (55%) с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). 40 пациентов (экспериментальная группа) получали лечение Демотон Т, который вводился в/в капельно, плюс стандартное лечение; и 40 пациентов (контрольная группа) – стандартное лечение. У исследуемых больных проводилось клиническое, биохимическое, серологическое и инструментальное исследование. На основании полученных результатов можно констатировать, что Демотон Т при лечении хронических вирусных гепатитов продемонстрировало хорошую эффективность, подтвержденную положительной динамикой клинических проявлений и результатов лабораторных анализов и, что немаловажно, характеризуется хорошей переносимостью и побочных реакции не выявлено.

Ключевые слова: Демотон Т, хронический вирусный гепатит В, С и D

Introducere. Tratamentul hepatitelor cronice virale rămâne o problemă dificilă pentru practica medicală și mai ales la acei pacienți care au contraindicații la tratamentul antiviral. Se apelează la medicamente „hepatoprotectoare” care nu schimbă derularea procesului infecțios, nu duc la eradicarea virusului, dar

duc la ameliorarea clinică, biochimică și morfologică care de regulă se utilizează ca tratament standard în aceste hepatite. Este bine cunoscut rolul vitaminelor în metabolismul și trofica țesuturilor, posedă acțiune antitoxică, antiinfecțioasă și antioxidantă, măresc rezistența organismului la factorii nocivi, stimulează sinteza de anticorpi, fagocitoza înlătură hipoxia [1, 2]. În tratamentul pacienților cu HCV a fost utilizat preparatul Demoton T (concentrat pentru soluție perfuzabilă) conține: retinol (vitamina A) – 15000 UI, vitamina D – 1000 UI, cianocobalamină (vitamina B12) – 750 mcg, clorhidrat de tiamină (vitamina B1) – 75 mg, riboflavină (vitamina B2) – 10 mg, nicotinaamidă – 125 mg, dexpanentol – 30 mg, clorhidrat de piridoxină – 25 mg, DL- α -tocoferol acetat (vitamina E) – 10 mg.

Demoton T este o combinație excelentă de vitamine liposolubile și hidrosolubile în soluție apoasă. Solubilitatea vitaminelor liposolubile în preparatul Demoton T rezultă într-o absorbție mai bună și contribuie la recuperarea rapidă a stării de sănătate. Fiecare component al preparatului Demoton T are proprietățile sale de exemplu: conținutul mare de vitamina B12 care posedă proprietăți hematopoietice și de stimulare, complexul vitaminelor B are efect catalizator asupra metabolismului glucidelor și sunt necesare pentru funcționarea normală a sistemului nervos, glandei tiroide, ficatului, pielii, mucoaselor tractului gastrointestinal și organelor hematopoietice; vitamina E are proprietăți antioxidante excelente în hepatitele cronice virale în care apar o serie de tulburări metabolice; modificările în metabolismul proteinelor serice (scăderea albuminei, creșterea globulinelor IgM, IgG, IgA), tulburările în sinteza factorilor de coagulare (protrombina, proconvertina), tulburările în metabolismul lipidic, glucidelor, apei și electroliților [3].

Material și metode. În studiu s-au aflat 80 de pa-

cienti cu hepatită cronică virală B (HCVB), hepatită cronică virală C (HCVC) și hepatită cronică virală D (HCVD), dintre care 36 (45%) bărbați și 44 (55%) femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 70 ani. Diagnosticul de hepatită cronică virală B a fost confirmat prin metoda serologică: HBsAg, anti-HBcor sum și teste biochimice (ALT, AST, bilirubina, GGT, fosfataza alcalină, trigliceride, colesterol și protrombina); diagnosticul de hepatită cronică virală C a fost confirmat prin anti-HCV sum, anti-HCV IgM și teste biochimice cu valori crescute; diagnosticul de hepatită cronică virală D prin: HBsAg, anti-HBcor sum, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV IgM, anti-HDV sum și teste biochimice cu valori crescute.

Pentru aprecierea eficacității preparatului Demoton T au fost examinați clinic în dinamică la început de tratament și la sfârșit cu constatarea acuzelor, palparea ficatului și splinei, biochimic (determinarea ALT, AST, bilirubina, GGT, fosfataza alcalină, trigliceride, colesterol și protrombina), hematologic (hemoleucograma).

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin softuri speciale statistice 7.0 Microsoft Office – Microsoft Excel 2007. Pentru analiza parametrică și calcularea valorilor medii, erorilor standard și aprecierea diferențelor dintre două loturi a fost folosit criteriul Student și pragul de semnificație ”p”. Diferențele au fost considerate statistic semnificative la valoarea probabilității $p < 0.05$.

Rezultate. În studiu au fost încadrați pacienți cu hepatită cronică virală: hepatită cronică virală B 25 de pacienți (62.5%), hepatită cronică virală C – 14 (35%) și mixtă B+D – 1 pacient (2.5%) în grupul experimental, iar în grupul martor – HCVB 22 pacienți (55%), HCVC – 15 (37.5%), mixtă B+C – 1 (2.5%) și B+D – 2 pacienți (5%). Diferențe majore între ambele grupuri nu au fost semnalate ($p > 0.05$). Durata hepatitei cronice din momentul stabilirii diagnosticului și

Tabelul 1

Simptomatologia clinică la pacienții din grupul experimental și martor la începutul și sfârșitul tratamentului

Simptomatologia clinică	Grupul experimental			Grupul martor		
	La început de tratament	La sfârșit de tratament	p	La început de tratament	La sfârșit de tratament	p
Astenie fizică	1,76±0,49	0,01±0,12	<0,05	1,63±0,68	0,16±0,37	<0,05
Scăderea poftei de mâncare	1,81±0,39	0,0	<0,05	1,69±0,60	0,16±0,37	<0,05
Prurit cutanat	0,24±0,52	0,0	<0,05	0,34±0,63	0,0	<0,05
Artralgi	0,29±0,49	0,0	<0,05	0,33±0,50	0,06±0,25	<0,05
Mialgi	0,29±0,49	0,0	<0,05	0,34±0,48	0,04±0,20	<0,05
Dureri în rebordul costal drept	1,69±0,60	0,03±0,17	<0,05	1,70±0,52	0,26±0,44	<0,05

Tabelul 2

**Dinamica indicilor biochimici la începutul și sfârșitul tratamentului
la pacienții din grupul experimental și martor**

Indicii bi-ochimici	Grupul experimental			Grupul matror		
	La început de tratament	La sfârșit de tratament	P	La început de tratament	La sfârșit de tratament	P
ALT	122,88±72,71	83,49±48,15	<0,05	120,10±72,70	110,92±67,36	>0,05
AST	111,89±80,37	71,38±43,96	<0,05	107,38±68,11	102,37±66,40	<0,05
Bilirubina generală	15,53±6,63	12,08±5,06	<0,05	17,95±7,26	16,81±6,6	<0,05
Bilirubina directă	2,58±1,24	1,99±0,79	<0,05	2,92±1,45	2,40±1,12	<0,05
Bilirubina indirectă	12,99±6,03	10,63±5,01	<0,05	14,60±6,15	14,39±6,61	<0,05
Proba cu timol	8,53±5,58	6,82±5,22	<0,05	7,66±5,20	8,49±5,49	>0,05
Protrombina	84,63±5,49	84,26±5,38	>0,05	82,7±6,83	82,17±6,22	>0,05
Fosfataza alcalină	212,08±57,64	188,88±55,14	>0,05	224,39±65,56	218,89±61,38	>0,05
Trigliceridele	1,94±0,69	1,95±0,64	>0,05	1,86±0,66	1,90±0,63	>0,05
GGT	58,22±22,92	46,59±18,98	<0,05	53,03±29,67	46,86±23,41	>0,05
Colesterol	5,22±1,80	4,68±1,28	<0,05	5,10±1,97	5,11±1,58	>0,05

încadrarea în studiu a fost de 9.0±6.75 ani (de la 1 an până la 36 ani). Simptomatologia clinică în ambele grupuri s-a caracterizat prin astenie, scăderea poftei de mâncare, prurit, artralgi, mialgii, dureri în rebordul costal drept.

Din tabelul 1 constatăm o diminuare a simptomatologiei clinice în ambele grupuri, dar mai în grupul experimental.

La examenul obiectiv a fost determinată hepatomegalie la toți pacienții (100%) și splenomegalie la 73 (39 pacienți din grupul experimental și 34 pacienți din grupul martor). O dinamică pozitivă la sfârșit de tratament nu a fost observată.

Testele biochimice ale ficatului: valorile ALT, AST, bilirubinei, proba cu timol, indexul de protrombină, fosfataza alcalină, trigliceridele și colesterolul sunt redată în tabelul 2.

Din tabelul 2 constatăm că valorile crescute a indicilor sindromului de citoliză (ALT, AST, bilirubina) s-au micșorat la toți pacienții, dar mai accentuat la pacienții din grupul experimental. La analiza indicilor biochimici ca: proba cu timol, protrombina, fosfataza alcalină, GGT și colesterol nu s-a demonstrat o ameliorare veritabilă.

Hemoleucograma ne-a demonstrat că în grupul experimental s-a mărit numărul de eritrocite (4,33±0,34 – 4,39±0,43 p<0,05) și trombocite (216,4±65,0 – 243,0±71,0 p<0,05), iar în grupul martor, s-au mărit numai trombocitele (193,5±49,0 – 211,9±53,9 p<0,05).

Discuții. Tratamentul cu Demoton T în hepatitele cronice virale B, C și D a demonstrat efectul benefic al acestui preparat asupra sănătății pacientului, care

s-a manifestat prin ameliorarea simptomatologiei clinice, care a fost mai evidențiat la pacienții din grupul experimental, chiar cu dispariția unor simptome ca: inapetența, pruritul cutanat, artralgiile, mialgiile. Din 80 pacienți aflați în studiu a fost constatat la 37 (92,5%) din grupul experimental și 31 (77,5%) din grupul martor (p<0.05). La 3 (7,5%) din grupul experimental și la 9 (22.5%) din grupul martor nu a fost constatată ameliorare clinică.

Din testele biochimice mai demonstrative au fost ALT și AST care s-au micșorat în ambele grupuri, dar mai semnificativ în cel experimental (p<0.05). Complexul de vitamine inclus în componența preparatului Demoton T posedă proprietăți imunostimulatoare, detoxicare, hepatoprotectoare, antioxidante și anti-nemice, unele din ele fiind confirmate în acest studiu. Reacții adverse nu au fost constatate.

Concluzii

1) Tratamentul cu Demoton T în hepatitele cronice virale B, C și D a contribuit la ameliorarea clinică și biochimică și poate fi recomandat în tratamentul standard.

2) Reacții adverse nu au fost semnalate la pacienții aflați în studiu

Bibliografie

1. Arora S., Lidor A., Abularrage C.J., Weswasser J.M., Nysten E., Kellicut D., Sidawy A.N. *Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilation in the presence hyperglycemia*. Ann. Vase Surg. – 2006, 20 (5): 653-658.
2. *Hepatita cronică virală C la adult*. Protocol clinic național, 2012, p.8.
3. https://farmacie.md/catalog/detail/34516/demoton-t_conc_sol_perf_10_ml_n1

MORTALITATEA PREMATURĂ CAUZATĂ DE BOALA ISCHEMICĂ CARDIACĂ LA POPULAȚIA ADULTĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA (2003-2015)

Elena Raevski¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Olga Penina¹ – asist. univ., dr. șt. med.,

Galina Obreja¹ – conf. univ., dr. șt. med.,

Oleg Barbă² – director adjunct,

Anastasia Tomșa² – șef secție

¹Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății,
Secția Procese Demografice

tel.: +373 22 205211, elena.raevski@usmf.md

Rezumat

La nivel global și național boala ischemică cardiacă este determinată ca principala cauză de deces din cadrul maladiilor aparatului circulator. Scopul acestui studiu a fost evaluarea dinamicii mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă centrată pe fenomenul decesului prematur pentru a evidenția rolul măsurării mortalității premature în aprecierea stării de sănătate a populației. Material și metode: cercetarea este un studiu sistematic de sinteză la nivel de populație pentru perioada 2003-2015. A fost aplicată metoda standardizării directe cu utilizarea Standardului mondial de distribuție a populației (%) elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în baza populației medii 2000-2025. Rezultate: alături de o evoluție procentuală în descreștere (-1,6%) pentru mortalitatea sub aspect clasic (cazuri de deces) s-a identificat o evoluție procentuală în creștere (+10,7%) pentru mortalitatea prematură (ani potențiali de viață pierduți) cauzată de boala ischemică cardiacă. Concluzii: evoluția fenomenului mortalității cauzat de boala ischemică cardiacă demonstrează tendințe evidente de întinerire. Evaluarea bidimensională a mortalității, atât sub aspect clasic (cazuri de deces), cât și sub aspect al decesului prematur (ani potențiali de viață pierduți), permite sesizarea tendințelor de întinerire relativă a fenomenului.

Cuvinte-cheie: mortalitate prematură, boala ischemică cardiacă

Summary. Premature mortality from ischaemic heart disease among the adults of the Republic of Moldova (2003-2015)

High global and national mortality level identifies ischemic heart disease as the leading cause of death from diseases of the circulatory system. The aim of the study was to evaluate the evolution of ischaemic heart disease mortality centered on the phenomenon of premature death to highlight the role of premature mortality measuring in assessing the health of the population. Material and Methods: the research is a systematic population-based study for the period from 2003 to 2015. A direct standardization method was applied using the World Health Organization standard population distribution (%) based on world average population between 2000-2025. Results: along with the decreasing trend of percentage changes (-11.6%) for mortality in classic aspects (cases of death) growing percentage changes have been revealed (+ 10.7%) for premature mortality (years of potential life lost) caused by ischemic heart disease. Conclusions: The evolution of the phenomenon of mortality from ischemic heart disease shows evident trends of rejuvenation. Bidimensional assessment of mortality in terms of both classic (cases of death) and in terms of premature death (years of potential life lost) enables understanding the trends of relative rejuvenating of the phenomenon.

Key words: premature mortality, ischaemic heart disease

Резюме. Преждевременная смертность от ишемической болезни сердца среди взрослых в Республике Молдова (2003-2015 гг.)

Высокая смертность от ишемической болезни сердца, регистрируемая во всем мире и в Республике Молдова, определяет ее как основную причину смерти среди болезней системы кровообращения. Целью данного исследования является оценка динамики смертности от ишемической болезни сердца, с акцентом на явление преждевременной смерти, для того чтобы подчеркнуть роль измерения преждевременной смертности при оценке здоровья населения. Материал и методы: проведено систематическое исследование смертности на уровне населения за период с 2003 по 2015 год. Был применен прямой метод стандартизации с использованием стандарта распределения населения Всемирной Организации Здравоохранения (%) на основе среднемировой численности населения периода 2000-2025 годов. Результаты: если при классической оценке уровня смертности наблюдается тенденция ее снижения (-11,6%), то при оценке динамики преждевременной смертности (потенциальные годы потерянной жизни), вызванной ишемической болезнью сердца, установлена тенденция роста (+10,7%). Выводы:

динамика смертности от ишемической болезни сердца демонстрирует очевидные тенденции омоложения. Комплексная оценка смертности с использованием классического подхода (число умерших) и современного подхода преждевременной смерти (потенциальные годы потерянной жизни) позволяет определить относительные тенденции омоложения данного явления.

Ключевые слова: преждевременная смертность, ишемическая болезнь сердца

Introducere. Boala ischemică cardiacă, codificată I20-I25 conform clasificăției internaționale a maladiilor din 2010 [1], în esență reprezintă suprimarea circulației arterelor coronare prin îngustarea lumenului vaselor, în consecință, producând o insuficiență a cantității de oxigen necesară pentru contracții normale a mușchiului cardiac.

Din motivul, că evenimentele coronariene deseori au caracter de o fatalitate rapidă, și deoarece riscurile de recurențe și decese la supraviețuitori sunt înalte, prevenția evenimentului coronarian inițial la nivel de intervenție individuală și populațională este de o prioritate majoră în contextul prevenției complexe a maladiei cardiovasculare [2].

Bolile cardiovasculare ocupând primele poziții în structura mortalității generale și dizabilității pentru ultimele decenii, determină impactul major asupra sănătății populației, atât la nivel global, cât și cel național. Statisticile OMS raportează, că maladiile netransmisibile luate împreună, constituie 52% din toate decesele din lume, din ele 37% sunt atribuite maladiilor cardiovasculare [3]. În Republica Moldova pentru anul 2015 maladiile netransmisibile au constituit 85,5% din totalul deceselor, dintre care 58% au fost cauzate de maladiile cardiovasculare [4,5].

Din cele 38 milioane de decese din lume cauzate de maladii netransmisibile în anul 2012 circa 42% au fost stabilite a fi decese premature, afectând populația în vârstă până la 70 ani. Totodată, 48% de decese premature cauzate de bolile netransmisibile le revin țărilor cu venit redus și mediu, și 28% - țărilor dezvoltate. Este important de menționat, că o mare parte a deceselor premature sunt a priori evitabile.

Decesele cauzate de maladii cardiovasculare au fost reduse simțitor în mai multe țări cu venit înalt datorită politicilor guvernamentale, care contribuie la adoptarea unui stil de viață mai sănătos și promovarea unei asistențe medicale echitabile. Fapt, determinat de Dr. Margaret Chan, director general al Organizației Mondiale a Sănătății, ca imperativ pentru schimbarea favorabilă, fiind necesar de a fi susținut și accelerat în țările dezvoltate și cât mai repede pornit în țările cu venit redus și mediu [3].

Conform datelor literaturii, la nivel global în structura mortalității cauzate de bolile aparatului circulator boala ischemică cardiacă ocupă cote mai mari, atât pentru bărbați (46%), cât și pentru femei (38%) [6]. În Republica Moldova decesele produ-

se de boala ischemică cardiacă, la fel, demonstrează pondere mai superioară în cazul ambelor sexe în parte (62%) [4,5].

Cercetarea efectuată de Ford și colegii săi în 2007 a oferit dovezi, care explică descreșterea mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă în SUA în perioada anilor 1980-2000 de la 542,9 la 266,8 decese la 100 mii bărbați de vârstă 25-84 ani și de la 263,3 la 134,4 decese la 100 mii femei de vârstă 25-84 ani. Conform rezultatelor obținute studiul nominalizat a determinat, că aproximativ 47% de reducere a nivelului de mortalitate cauzate de boala ischemică a inimii în perioada 1980-2000 a fost atribuit tratamentului medical bazat pe dovezi, inclusiv tratament profilactic secundar după infarct miocardic sau revascularizare (11%), tratament inițial al infarctului miocardic sau anginei pectorale nestabile (10%), tratament stop cardiac (9%), revascularizare angina pectorală cronică (5%) și alte tratamente (12%). Aproximativ 44% au fost atribuite schimbărilor din partea factorilor de risc prioritari, inclusiv reducerea colesterolului total (24%), tensiunii arteriale sistolice (20%), prevalenței fumatului (12%), și inactivității fizice (5%), cu toate că reducerea a fost parțial deviată de creșterea indexului masei corporale și prevalenței diabetului, care a contribuit la o creștere a mortalității din cauza bolii ischemice a inimii respectiv 8% și 10% [7].

Material și metodă. Studiu efectuat este o cercetare integrală sistematică de sinteză a fenomenului mortalității cauzat de boala ischemică cardiacă la nivel populațional în Republica Moldova în funcție de timp, sex și vârstă (18-39; 40-64; 65+ ani). Scopul acestui studiu a fost de a evalua dinamica mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă centrată pe fenomenul decesului prematur pentru a evidenția rolul măsurării mortalității premature în aprecierea stării de sănătate a populației.

Au fost utilizate date înregistrate în Formularul nr.106/e "Certificat medical constatator al decesului" de la Centrul Național de Management în Sănătate pentru perioada 2003-2015.

Rata mortalității premature a fost calculată după formula (1):

$$\text{Rata APVP} = \frac{\text{nr APVP}}{\text{nr. populație sub 70 ani}} \times 100,000;$$

$$\text{nr. APVP} = \sum_{i=1}^n d_i (70 - a_i) \quad (1)$$

unde:

AVPV – ani potențiali de viață pierduți (ani retrocedați);

n – număr de grupuri de vârste cincinale;

d_i – nr. de decese în cadrul fiecărui grup de vârstă cincinal;

70 – limita de vârstă la care se consideră un deces prematur;

a_i – centrul clasei de vârstă: semisuma limitelor inferioare a două grupuri de vârstă alăturate.

Ratele brute obținute au fost ajustate în funcție de vârstă prin efectuarea metodei directe de standardizare cu aplicarea standardelor Organizației Mondiale a Sănătății (Standard mondial de distribuție a populației (%) în baza populației medii 2000-2025) [8]. A fost identificată evoluția procentuală a fenomenului mortalității sub aspect clasic și sub aspect al decesului prematur pentru perioada 2003-2015 prin calcularea indicelui de dinamică.

Rezultate. Boala ischemică cardiacă s-a determinat a fi cea mai impunătoare cauză de deces a bărbaților și femeilor din Republica Moldova, înregistrând în mediu 15 407 decese anuale pentru perioada 2003-2015. Boala ischemică cardiacă produce mai mult de jumătate (62%) de decese cauzate de bolile aparatului circulator și mai mult de o treime (36%) din decese anuale înregistrate total în Republica Moldova.

Distribuția deceselor cauzate de boala ischemică

că a inimii în funcție de vârstă a înregistrat cotă de 81,0% pentru vârsta peste 65 ani, fiind urmată de 18,2% pentru grupul de vârstă de 40-64 ani și 0,8% vârsta cuprinsă între 18-39 ani. Bărbații au identificat în 29,6% cazuri și femeile în 10,3% cazuri decese în vârstă până la 65 ani.

Nivelul mortalității din cauza bolii ischemice a inimii crește odată cu vârsta la 100 mii populație în mediu de la 3,02 pentru grupul de vârstă 18-39 ani, la 55,9 pentru vârsta 40-64 ani, ajungând la 294,1 pentru cei cu vârsta peste 65 ani. Ratele standardizate sunt în descreștere, atât pentru boala ischemică cardiacă în total de la 428,8 la 290,5 la 100 mii populație, cât și pentru grupurile de vârstă 40-64 ani de la 60,2 la 51,0 la 100 mii și pentru grupul 65+ ani de la 366,3 la 236,5 la 100 mii populație. Cât privește grupul de vârstă 18-39 ani și vârsta aptă de muncă frecvențele ratelor standardizate au fost în creștere pentru perioada investigată, respectiv de la 2,4 la 2,9 și de la 31,1 la 33,4 la 100 mii populație.

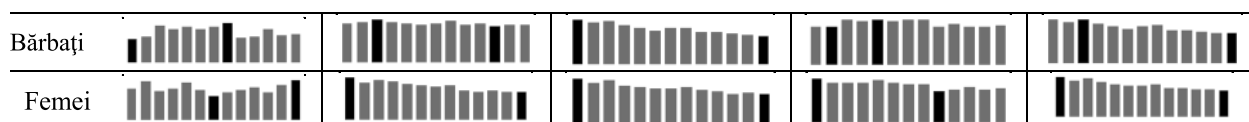
Conform datelor literaturii boala ischemică cardiacă afectează mult mai frecvent bărbații decât femeile [4]. În Republica Moldova pentru perioada investigată boala ischemică cardiacă la fel a demonstrat frecvențe permanente superioare în cazul bărbaților, atât pentru grupurile de vârstă 18-39 ani, 40-64 ani și peste 65 ani, cât și pentru vârsta aptă de muncă.

Tabelul 1

Rata standardizată* a mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă în funcție de vârstă și gen la 100 mii populație, Republica Moldova, 2003-2015

Boala ischemică cardiacă (I20-I25)										
Grup de vârstă, ani										
Anul	18-39		40-64		65+		VAM		total	
	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f
2003	3,8	1,1	83,2	41,3	426,0	333,8	50,5	20,1	513,2	376,2
2004	4,1	1,4	85,1	36,0	396,2	304,0	50,4	18,0	485,3	341,4
2005	6,0	1,0	92,2	39,1	419,0	323,0	60,5	18,4	517,2	363,1
2006	5,3	1,1	86,3	37,8	377,8	285,5	58,7	18,2	469,4	324,4
2007	5,6	1,3	82,6	34,4	340,6	272,1	60,8	19,5	428,7	307,8
2008	5,3	1,1	81,4	33,2	321,6	262,9	59,4	18,4	408,4	297,1
2009	5,8	0,8	83,9	32,6	341,0	260,9	60,0	17,8	430,7	294,4
2010	6,3	1,0	90,2	33,7	349,3	276,1	60,5	17,7	445,8	310,8
2011	4,0	1,1	80,3	28,8	311,4	246,2	50,6	14,7	395,6	276,0
2012	4,1	1,2	83,3	27,5	306,6	238,6	54,9	15,0	393,9	267,3
2013	5,4	1,0	77,8	28,6	288,4	223,6	52,3	16,2	371,6	253,2
2014	4,3	1,2	80,7	27,6	277,2	227,9	52,2	15,2	362,2	256,7
2015	4,5	1,4	79,7	26,9	268,4	216,3	53,3	15,9	352,6	244,6

Trend



*WHO World Standard Population Distribution (%) based on world average population between 2000-2025 <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> [8]

Pentru perioada anilor 2003-2015 ratele standardizate în funcție de gen au fost în descreștere, atât pentru boala ischemică cardiacă în total la bărbați de la 513,2 la 352,6 la 100 mii populație, cât și la femei de la 376,2 la 244,6 la 100 mii populație. Ratele standardizate în funcție de vârstă și gen au demonstrat frecvențe în descreștere pentru femei și bărbați în cazul grupurilor de vârstă 40-64 ani și peste 65 ani. Cât privește grupul de vârstă 18-39 ani frecvențele ratelor standardizate au fost în creștere pentru ambele sexe (Tabelul 1).

Pentru perioada 2003-2015 a fost identificată o creștere medie a nivelului decesului din cauza bolii ischemice a inimii la ambele sexe odată cu vârsta la 100 mii populație: la bărbați - de la 4,9 pentru grupul de vârstă 18-39 ani, la 83,6 pentru vârsta 40-64 ani, ajungând la 340,3 pentru cei cu vârsta peste 65 ani; la femei - de la 1,1 pentru grupul de vârstă 18-39 ani, la 32,9 pentru vârsta 40-64 ani, ajungând la 266,9 pentru cei cu vârsta peste 65 ani.

Bărbații comparativ cu femeile au demonstrat frecvențe mai sporite pentru deces din cauza bolii cardiace ischemice în mediu de 4,5 ori în vârsta de 18-39 ani, de 2,6 ori - în vârsta de 40-64 ani și de 1,3 ori - în vârsta peste 65 ani. Bărbații în vârsta aptă de muncă au decedat din cauza bolii ischemice cardiace în mediu de 3,2 ori mai frecvent decât femeile pentru perioada 2003-2015.

Rosamond și al. (2007) au raportat, că în circa 85% de cazuri de decese din cauza infarctului miocardic (I21-I22) sunt persoane în vârsta peste 65 ani [9]. Rezultatele studiului nostru, la rândul său, au depistat, că în cazul femeilor distribuția cazurilor de deces din cauza infarctului miocardic în funcție de vârstă a fost după cum urmează: 1,2% (18-39 ani); 29,3% (40-64 ani) și 69,3% (peste 65 ani). În cazul bărbaților, însă, distribuția cazurilor de deces din cauza infarctului miocardic în funcție de vârstă s-a demonstrat a fi cu ponderi și mai impunătoare pentru vârste mai tinere: 4,2% (18-39 ani); 57,6% (40-64 ani) și 38,2% (peste 65 ani). Astfel, în Republica Moldova în structura mortalității din cauza infarctului miocardic, în special la bărbați, se semnalează ponderi mai superioare pentru grupele de vârste mai tinere.

Frecvențele determinate de ratele standardizate a mortalității cauzate de infarctul miocardic în funcție de vârstă au demonstrat superioritate pentru grupul de vârstă de 40-64 ani. Pentru perioada 2003-2015 ratele standardizate a mortalității cauzate de infarctul miocardic au fost în creștere pentru toate grupurile de vârstă: 18-39 ani (de la 0,59 la 1,59 la 100 mii); 40-64 ani (de la 12,2 la 18,1 la 100 mii); peste 65 ani (de la 9,5 la 20,1 la 100 mii) și vârsta aptă de muncă (de la 9,5 la 14,1 la 100 mii).

Rata standardizată a mortalității cauzate de infarctul miocardic în funcție de vârstă și gen a demonstrat frecvențe mai sporite pentru grupul de vârstă 40-64 ani în cazul bărbaților, după cum urmează: 18-39 ani - de la 1,03 la 2,64; 40-64 ani - de la 20,5 la 31,6; peste 65 ani - de la 14,7 la 27,4 și în vârsta aptă de muncă - de la 16,2 la 25,0 la 100 mii. La femei rata standardizată a mortalității cauzate de infarctul miocardic în funcție de vârstă a demonstrat frecvențe mai sporite pentru grupul de vârstă peste 65 ani, după cum urmează: 18-39 ani - de la 0,17 la 0,52; 40-64 ani - de la 5,4 la 6,8; peste 65 ani - de la 6,4 la 15,3 și în vârsta aptă de muncă - de la 3,7 la 4,6 la 100 mii. În plus, pentru perioada 2003-2015 ratele standardizate a mortalității cauzate de infarctul miocardic la bărbați și femei au fost în creștere pentru toate grupurile de vârstă: 18-39; 40-64; 65+ ani, inclusiv vârsta aptă de muncă.

Pornind de la premiza, că mortalitatea prematură cuantificată în ani potențiali de viață pierduți în vârstă până la 70 ani măsoară impactul fenomenului în populație [10,11] s-a identificat, că numai în perioada anului 2015 boala ischemică cardiacă a înregistrat un număr de 14 275 decese, care au determinat la rândul său un număr de 398 326 ani potențiali de viață pierduți. Astfel, boala ischemică cardiacă a înregistrat mai mult de jumătate (64,8%) de ani potențiali de viață pierduți din cauza bolilor cardiovasculare prioritare și circa 14,1% din ani retrocedați total pe parcursul anului.

Rata standardizată a mortalității premature cauzate de boala ischemică cardiacă a înregistrat frecvențe stabil mai superioare pentru grupul de vârstă 40-64 ani, care au avut nivele ce s-au extins de la minim de 670,7 (a.2011) la maxim de 806,9 (a.2005) și în vârsta aptă de muncă - de la minim de 584,3 (a.2011) la maxim de 722,8 (a.2010) la 100 mii populație. Ratele standardizate ale mortalității premature cauzate de boala ischemică cardiacă în total sunt în descreștere de la 940,8 la 862,4; pentru grupul de vârstă 40-64 ani de la 744,3 la 683,1 și pentru cei peste 65 ani de la 108,9 la 74,0 la 100 mii populație. Cât privește grupul de vârstă 18-39 ani și vârsta aptă de muncă frecvențele ratelor standardizate au fost în creștere pentru perioada investigată, respectiv de la 87,6 la 105,4 și de la 618,7 la 634,8 la 100 mii populație.

În Republica Moldova pentru perioada anilor 2003-2015 mortalitatea prematură cauzată de boala ischemică cardiacă a înregistrat frecvențe permanente superioare în cazul bărbaților, atât pentru grupurile de vârstă 18-39 ani, 40-64 ani și peste 65 ani, cât și pentru vârsta aptă de muncă. Ratele standardizate ale mortalității premature în funcție de gen au fost în creștere ușoară pentru boala ischemică cardiacă în

total la bărbați de la 1342,1 la 1347,5 la 100 mii, pe când la femei s-a înregistrat o descreștere de la 602,9 la 438,6 la 100 mii populație.

Ratele standardizate a mortalității premature în funcție de vârstă și gen au demonstrat frecvențe în creștere pentru bărbați în cazul grupurilor de vârstă 18-39, 40-64 ani și vârsta aptă de muncă, excepție fiind numai vârsta peste 65 ani. În cazul femeilor ratele standardizate a mortalității premature în funcție de vârstă au fost în descreștere pentru toate grupurile de vârstă cu excepția vârstei 18-39 ani (Tabelul 2).

Pe parcursul anului 2015 infarctul miocardic a determinat 15 170 ani potențiali de viață pierduți, ceea ce constituie 38,1% din totalul anilor retrocedați cauzate de boala ischemică cardiacă. Frecvențele determinate de ratele standardizate a mortalității premature cauzate de infarctul miocardic în funcție de vârstă au demonstrat nivele mai sporite pentru grupul de vârstă de 40-64 ani și vârsta aptă de muncă. Pentru perioada 2003-2015 ratele standardizate a mortalității premature cauzate de infarctul miocardic au fost în creștere pentru toate grupurile de vârstă: 18-39 ani (de la 21,8 la 57,9) ; 40-64 ani (de la 180,6 la 265,1); peste 65

ani (de la 7,8 și vârsta aptă de muncă (de la 177,2 la 279,9) la 100 mii.

În Republica Moldova pentru perioada anilor 2003-2015 mortalitatea prematură cauzată de infarctul miocardic a înregistrat frecvențe permanent superioare în cazul bărbaților, atât pentru grupele de vârstă 18-39 ani, 40-64 ani și peste 65 ani, cât și pentru vârsta aptă de muncă.

Pentru perioada 2003-2015 ratele standardizate a mortalității cauzate de infarctul miocardic la bărbați și femei au fost în creștere pentru toate grupurile de vârstă: 18-39; 40-64; 65+, inclusiv vârsta aptă de muncă. Rata standardizată a mortalității premature cauzate de infarctul miocardic în funcție de vârstă și gen a demonstrat frecvențe mai sporite pentru grupul de vârstă 40-64 ani, atât în cazul bărbaților, cât și în cazul femeilor. Respectiv la bărbați, după cum urmează: 18-39 ani - de la 37,9 la 94,3; 40-64 ani - de la 305,3 la 465,8; peste 65 ani - de la 13,1 la 24,4 și în vârsta aptă de muncă - de la 302,9 la 490,7 la 100 mii și la femei: 18-39 ani - de la 6,2 la 20,9; 40-64 ani - de la 75,3 la 90,4; peste 65 ani - de la 4,2 la 9,8 și în vârsta aptă de muncă - de la 67,4 la 90,6 la 100 mii.

Tabelul 2

Rata standardizată* a mortalității premature cauzat de boala ischemică cardiacă în funcție de vârstă și gen la 100 mii populație, Republica Moldova, 2003-2015

Boala ischemică cardiacă (I20-I25)										
Anul	Grup de vârstă, ani									
	18-39		40-64		65+		VAM		total	
	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f
2003	136,2	41,2	1067,9	473,3	138,0	88,4	928,8	347,5	1342,1	602,9
2004	149,9	50,5	1111,4	409,1	140,8	78,9	970,3	314,1	1402,1	538,4
2005	213,9	40,0	1228,5	451,1	136,8	85,5	1159,6	327,8	1579,2	576,6
2006	188,4	41,8	1181,4	438,3	132,9	73,0	1122,5	324,7	1502,7	553,0
2007	200,4	46,4	1144,0	411,2	122,0	71,7	1139,1	336,1	1466,4	529,3
2008	190,9	37,5	1136,4	399,6	111,2	69,3	1122,2	317,9	1438,5	506,4
2009	206,8	30,6	1160,7	398,5	122,8	73,2	1144,8	311,5	1490,3	502,4
2010	228,3	33,6	1217,8	406,5	124,9	76,0	1175,4	312,9	1571,0	516,1
2011	138,6	38,1	1065,7	329,8	104,9	58,7	951,7	254,5	1309,1	426,6
2012	149,8	42,4	1124,8	329,0	96,7	53,7	1031,3	269,1	1371,3	616,1
2013	191,6	35,4	1065,5	354,4	91,1	49,9	1025,3	289,7	1348,2	439,6
2014	155,1	42,7	1071,4	338,2	92,5	49,2	980,9	278,7	1319,0	430,1
2015	157,8	52,1	1089,2	331,7	100,5	54,9	1015,3	290,4	1347,5	438,6

Trend



*WHO World Standard Population Distribution (%) based on world average population between 2000-2025 <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> [8]

Odată cu frecvențele sporite pentru decesele premature survenite din cauza infarctului miocardic pentru ambele sexe din grupul de vârstă 40-64 ani, bărbații demonstrează o superioritate de circa 4,9 ori mai mare comparativ cu femeile de vârsta nominalizată și de circa 5,3 ori mai mare - în vârsta aptă de muncă.

Evoluția în timp. Dinamica fenomenului mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă în Republica Moldova pentru perioada anilor 2003-2015 a fost evaluată în baza valorilor indicelui demonstrativ calculat prin utilizarea ratelor brute.

Astfel, numai în cazul vârstei peste 65 ani a fost determinat trend negativ (-22,1%) în timp, care identifică diminuarea frecvenței fenomenului studiat, păstrând dinamică negativă la bărbați (-24,7%) și la femei (-20,4%). Descreșterea pronunțată a frecvențelor în grupul de vârstă peste 65 ani a contribuit mult la formarea trendului negativ (-11,6%) și pentru vârste luate în total (fig. 1).

Pentru grupurile de vârstă relativ mai tinere a fost identificată o evoluție procentuală în creștere a mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă, fiind mai impunătoare (+61%) pentru grupul de vârstă 18-39 ani, păstrând tendința de creștere pentru bărbați (+58,5%) și femei(+63,4%). În grupul de vârstă 40-64 ani au fost determinate tendințe diferite în funcție de sex cu o evoluția procentuală a mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă în creștere pentru sexul masculin (+17,4%) și descreștere pentru sexul feminin (-17,1%), păstrând totodată tendința de creștere (+4,6%) pentru grupul total de vârsta nominalizată.

Dinamica mortalității (2003-2015) cauzate de formele nozologice acute ale bolii ischemice cardiace reprezentate în mare parte de infarctul miocardic (I21-I22) a demonstrat o creștere evidentă pentru toate vârstele analizate: 18-39; 40-64; 65+ și vârsta

aptă de muncă. Astfel, în anul 2015 comparativ cu anul 2003 vârstele relativ mai tinere (18-39 ani) au înregistrat sporirea de circa 3,2 ori a frecvențelor de deces cauzate de infarctul miocardic, vs. sporirea de circa 1,8 ori pentru vârsta 40-65 ani și de circa 1,1 ori pentru decese peste 65 ani. Decesele în vârsta aptă de muncă din cauza infarctului miocardic au sporit cu 82,3%.

Pentru perioada de referință evoluția procentuală a mortalității cauzate de infarctul miocardic în funcție de sex a identificat creșteri pentru ambele sexe în toate grupurile de vârstă analizate. Odată cu aceasta, bărbații comparativ cu femeile au înregistrat o evoluție procentuală mai mare în grupurile de vârste relativ mai tinere. Astfel, frecvența deceselor în vârsta de 18-39 ani la bărbați a sporit de circa 3,3 ori vs. femei – de circa 3 ori; în vârsta de 40-64 ani la bărbați a sporit de circa 1,8 ori vs. femei – de circa 1,5 ori; pe când în vârsta de peste 65 ani la bărbați frecvențele au sporit de circa 1,9 ori vs. femei – de circa 2,4 ori. Evoluția procentuală a mortalității premature cauzate de boala ischemică cardiacă pentru perioada 2003-2015 a demonstrat tendințe de creștere pentru toate grupurile de vârstă, cu excepția grupului de vârstă peste 65 ani. Tendințe de creștere impunătoare a frecvențelor s-au stabilit pentru grupul de vârstă 18-39 ani (+38,1%) vs. grupul 40-64 ani (+2,9%) și vârsta aptă de muncă (+4,8%). La bărbați evoluția procentuală a decesului prematur din cauza bolii ischemice a inimii a avut creștere mai mare pentru vârsta de 18-39 ani (+38,2%), fiind mai puțin pronunțată pentru grupul de vârstă 40-64 ani (+13%) și vârsta aptă de muncă (+14,8%). Femeile au demonstrat dinamică în creștere pentru mortalitate prematură cauzată de boala ischemică cardiacă numai pentru vârsta de 18-39 ani (+33,2%), pe când alte grupuri de vârstă au înregistrat o evoluție procentuală în descreștere pentru perioada 2003-2015.

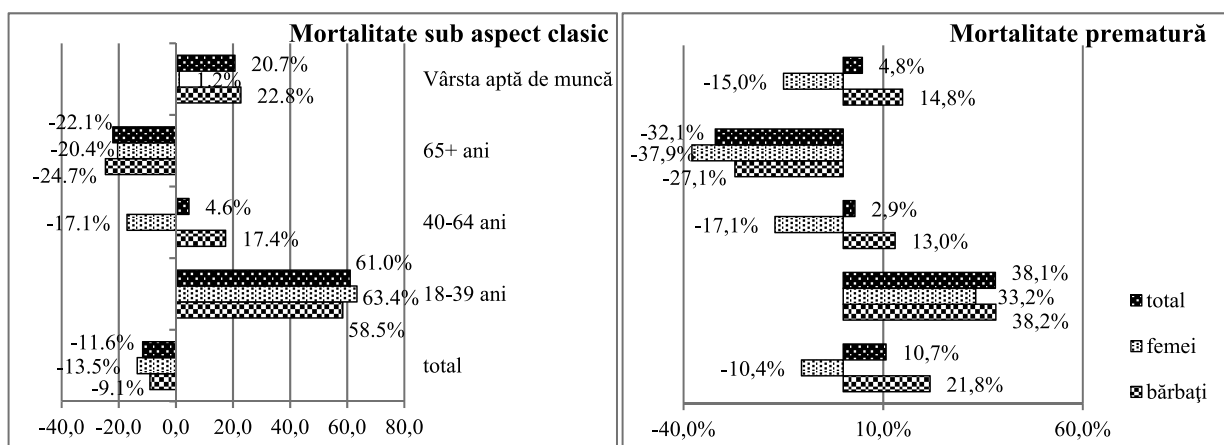


Fig. 1. Evoluția procentuală a mortalității cauzate de boala ischemică cardiacă (I20-I25) în Republica Moldova pentru perioada 2003-2015, %

Tradițional infarctul miocardic prezintă interes deosebit, fiind stare acută a bolii ischemice cardiace cu evenimente fatale mai probabile. Astfel, analiza dinamicii fenomenului mortalității premature cauzate de infarctul miocardic a depistat o evoluție procentuală de o creștere expresivă pentru toate grupurile de vârste. Pentru perioada de referință evoluția procentuală a mortalității premature cauzate de infarctul miocardic în funcție de sex a determinat tendințe de creștere pentru ambele sexe din toate grupurile analizate. Astfel, nivelul mortalității premature în vârstă de 18-39 ani la bărbați a sporit de 2,9 ori vs. femei 3,3 ori; în vârstă de 40-64 ani la bărbați a sporit de 1,6 ori vs. femei 1,3 ori; în vârstă de peste 65 ani la bărbați nivelul a sporit de circa 1,9 ori vs. femei – de circa 1,6 ori.

Puncte cheie. Mortalitate prematură:

- Boala ischemică cardiacă determină mai mult de jumătate (64,8%) din totalul anilor potențiali de viață pierduți din cauza bolilor cardiovasculare prioritare și circa 14,1% din ani retrocedați total pe parcursul anului;

- Rata standardizată a mortalității premature cauzate de boala ischemică cardiacă înregistrează frecvențe stabil mai mari pentru grupul de vârstă 40-64 ani;

- Mortalitatea prematură cauzată de boala ischemică cardiacă (inclusiv infarctul miocardic) înregistrează frecvențe stabil superioare în cazul bărbaților, atât pentru grupuri de vârstă 18-39 ani, 40-64 ani și peste 65 ani, cât și pentru vârstă aptă de muncă;

- Infarctul miocardic determină 38,1% din totalul anilor retrocedați din cauza bolii ischemice cardiace;

- Cele mai înalte nivele de deces prematur din cauza infarctului miocardic se înregistrează atât pentru bărbați cât și pentru femei în vârstă de 40-64 ani. Odată cu frecvențele sporite pentru decesele premature survenite din cauza infarctului miocardic pentru ambele sexe din grupul de vârstă 40-64 ani, bărbații demonstrează o superioritate de 4,9 ori comparativ cu femeile de vârstă nominalizată și de 5,3 ori - în vârstă aptă de muncă;

- Evoluția procentuală a mortalității premature cauzate de boala ischemică cardiacă pentru perioada 2003-2015 a demonstrat tendințe de creștere pentru toate grupurile de vârstă, cu excepția grupului de vârstă peste 65 ani. Tendințe de creștere impunătoare a frecvențelor sunt stabilite pentru grupul de vârstă 18-39 ani (+38,1%) vs. grupul 40-64 ani (+4,6%) și vârstă aptă de muncă (+20,7%);

- La bărbați evoluția procentuală a decesului prematur din cauza bolii ischemice a inimii identifică creștere mai mare pentru vârstă de 18-39 ani (+38,2%), fiind mai puțin pronunțată pentru grupul

de vârstă 40-64 ani (+13%) și vârstă aptă de muncă (+14,8%). Femeile înregistrează dinamică în creștere pentru nivelul mortalității premature cauzate de boala ischemică cardiacă numai pentru vârstă de 18-39 ani (+33,2%), pe când alte grupuri de vârstă înregistrează o evoluție procentuală în descreștere pentru perioada 2003-2015;

- Evoluția procentuală a fenomenului mortalității premature cauzate de infarctul miocardic identifică un trend de creștere expresivă pentru toate grupurile de vârste, pentru ambele sexe. Astfel, nivelul mortalității premature în vârstă de 18-39 ani la bărbați a sporit de 2,9 ori vs. femei 3,3 ori; în vârstă de 40-64 ani la bărbați a sporit de 1,6 ori vs. femei 1,3 ori; în vârstă de peste 65 ani la bărbați nivelul a sporit de circa 1,9 ori vs. femei – de circa 1,6 ori.

Relații în timp. Evoluția procentuală a mortalității premature, care identifică dinamica nivelului anilor retrocedați în rezultatul deceselor produse, este în mare parte determinată de vârstă în care s-a produs decesul și nu în ultimul rând de numărul lor. Tendințele generale pentru perioada 2003-2015 identifică discrepanțe de direcții ale evoluției procentuale mortalității premature (+10,7%) și mortalității sub aspect clasic (-11,6%) cauzate de boala ischemică cardiacă. Astfel, alături de descreșterea frecvențelor pentru decese total se constată o creștere a nivelului mortalității premature, ceea ce confirmă, că decesele produse în vârste relativ mai tinere au fost în creștere și diminuarea nivelului de mortalitate este determinat preponderent de decesele în vârste relativ mai avansate. La analiza în funcție de gen, la bărbați se identifică o tendință evolutivă de creștere (+21,8%) pentru mortalitate prematură și de descreștere (-9,1%) pentru mortalitate sub aspect clasic și la femei ambele fenomene demonstrează un trend de descreștere. Astfel, pentru perioada analizată se determină o întinerire evidentă a deceselor produse în populația masculină din cauza bolii ischemice cardiace. Este important de menționat, că în pofida faptului, că la femei ambele fenomene demonstrează trend de descreștere, situația când indicii de dinamică a mortalității sub aspect clasic (-13,5%) depășește indicii de dinamică a mortalității premature (-10,4%) confirmă, că descreșterea nivelului mortalității este din contul vârstelor relativ mai avansate, nefiind însoțite însă de creșteri evidente a frecvențelor din partea deceselor în vârste relativ mai tinere (fig. 2).

Discuții. Pe lângă faptul, că boala ischemică cardiacă este una din principalele cauze de deces se constată, că în 19% (95% IC 18,4% - 19,7%) cazuri decesele sunt în vârstă de până la 65 ani. Astfel, fiecare al cincilea deces cauzat de boala ischemică cardiacă este în vârstă prematură.

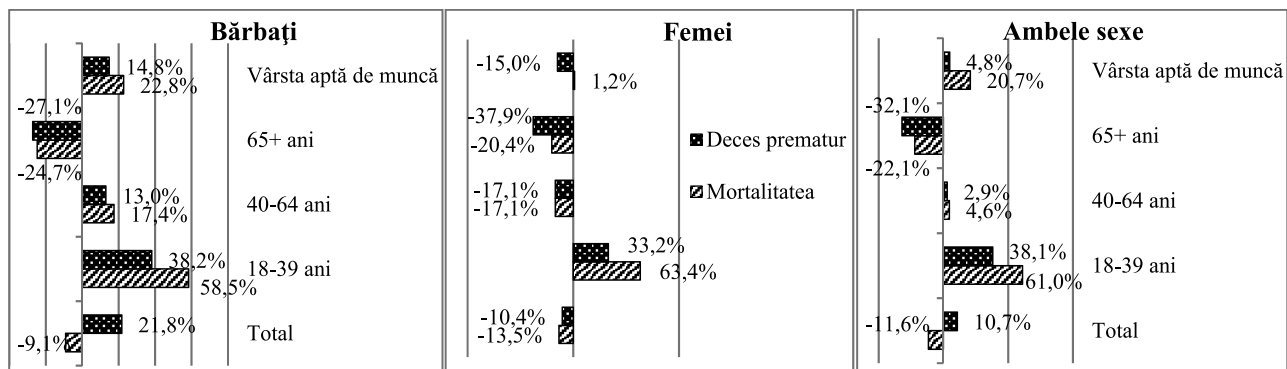


Fig. 2. Evoluția procentuală a mortalității sub aspect clasic și a decesului prematur cauzat de boala ischemică cardiacă (I20-I25), Republica Moldova, 2003-2015

Deși distribuția deceselor cauzată de boala ischemică cardiacă în total, în funcție de sex, demonstrează cotă mai mare pentru femei 54,7% (95% IC 53,9% - 55,6%) decât pentru bărbați 45,3% (95% IC 44,5% - 46,1%), atunci când cotele sunt analizate cu referire la vârstă se înregistrează, că decesele în vârstă de până la 65 ani în 70,3% (95% IC 68,6% - 72,1%) cazuri au fost la bărbați și 29,7% (95% IC 27,9% - 31,4%) cazuri la femei. Analiza cu referire la gen constată, că din totalul deceselor produse la bărbați în 29,6% (95% IC 28,5% - 30,7%) sunt decese în vârstă sub 65 ani (fiecare al treilea decedut la bărbați este în vârstă prematură) și respectiv la femei - 10,3% (95% IC 9,7% - 11,0%) (fiecare al zecelea decedut la femei este în vârstă prematură). Astfel, cazurile de deces produse de boala ischemică cardiacă la bărbați demonstrează ponderi mai mari pentru vârste relativ mai tinere.

Sub aspectul decesului prematur boala ischemică cardiacă determină 64,8% din totalul anilor potențiali de viață pierduți provocați de boala cardiovasculară și 14,1% din anii retrocedați anual. Infarctul miocardic determină 38,1% din totalul anilor potențiali de viață pierduți provocați de boala ischemică cardiacă. Infarctul miocardic, fiind una din principalele cauze de deces cu referire la boala ischemică cardiacă, provoacă în circa 51,0% (95% IC 48,8% - 53,3%) decese în vârstă sub 65 ani. Astfel, fiecare al doilea decedut din cauza infarctului miocardic se identifică pentru vârstă prematură. Din totalul deceselor din cauza infarctului miocardic produse la bărbați în 61,8% (95% IC 59,1% - 64,5%) au fost decese în vârstă sub 65 ani (două decese din trei la bărbați a fost în vârstă prematură) și respectiv la femei - 30,6% (95% IC 27,2% - 34,2%) (fiecare al treilea decedut la femei a fost în vârstă prematură).

În pofida faptului, că pentru perioada 2003-2015 evoluția procentuală a fenomenului mortalității din cauza bolii ischemice cardiace a înregistrat un trend de descreștere generală (-11,6%) însoțit de descreșterea la bărbați (-9,1%) și femei (-13,5%), analiza în

funcție de vârste și gen a constat în mai multe poziții situații opuse. Astfel, evoluția procentuală a fenomenului mortalității din cauza bolii ischemice cardiace la bărbați constată un trend de creștere pentru toate grupurile de vârste sub 65 ani. Ca rezultat, tendința evolutivă generală de descreștere este determinată de grupul de vârstă peste 65 ani. Plus la aceasta, se determină trenduri evolutive de creștere mai pronunțată la categoriile de vârstă mai tinere de la +58% la 18-39 ani la +17,4% la 40-64 ani. La femei tendința evolutivă de creștere (+63,4%) se determină numai pentru un grup de vârstă, însă cel mai tânăr 18-39 ani, fiind chiar mai superioară decât la bărbați (+58,5%). Rezultatele analizei semnaleză despre necesitatea unei atenții către grupul de vârstă 18-39 ani, fiind unicul cu tendințe evolutive de creștere pentru ambele sexe și care înregistrează o dinamică de circa 3 ori mai superioară grupului de vârstă 40-64 ani. Odată cu înțelegerea, că indicii demonstrativ mai drastic în cazul vârstei 18-39 se datorează numărului relativ mai redus de decese decât în cazul vârstei 40-64 ani, considerăm necesar de a atrage atenția către tendința de creștere în timp absolut nedorită pentru vârsta atât de tânără de 18-39 ani, în deosebi sub aspectul anilor retrocedați.

Pentru perioada 2003-2015 evoluția procentuală a fenomenului mortalității premature din cauza bolii ischemice cardiace identifică discrepanțe de direcții, înregistrând un trend de creștere generală (+10,7%), determinat de creșterea la bărbați (+21,8%) și descreșterea la femei (-10,4%), analiza în funcție de vârste și gen a constat în mai multe poziții situații opuse. Astfel, evoluția procentuală a fenomenului mortalității premature din cauza bolii ischemice cardiace la bărbați constată un trend de creștere pentru toate grupurile de vârste sub 65 ani, determinând în mare parte tendința evolutivă generală de creștere. Plus la aceasta, se determină trenduri evolutive de creștere mai pronunțată la categoriile de vârstă mai tinere de la +38,2% la 18-39 ani la +13,0% la 40-64 ani. La

femei tendința evolutivă de creștere pentru decese premature (+33,2%) se determină numai pentru un singur grup de vârstă, dar cel mai tânăr 18-39 ani.

Pentru perioada 2003-2015 *evoluția procentuală a fenomenului mortalității sub aspect clasic și a mortalității premature din cauza infarctului miocardic* înregistrează o tendință evolutivă de creștere pronunțată pentru ambele sexe din toate grupurile de vârstă: 18-39, 40-64, 65+ ani. Pentru bărbați comparativ cu femeile se constată totuși, o evoluție procentuală de creștere mai pronunțată a mortalității sub aspect clasic din cauza infarctului miocardic în special în grupurile de vârstă sub 65 ani pentru perioada 2003-2015.

Monitorizarea și evaluarea bidimensională a mortalității sub aspect clasic (număr decese) și sub aspect al pierderilor produse (ani retrocedați) permite sesizarea tendințelor de întinerire relativă atât la nivel populațional, cât și pe interiorul grupei de vârstă de interes. Astfel, pentru toate grupele de vârste cu evoluție procentuală în creștere indicele de dinamică pentru mortalitatea prematură cauzată de boala ischemică cardiacă nu a depășit indicele de dinamică a mortalității sub aspect clasic, ceea ce confirmă, că decesele produse la finele perioadei 2003-2015 comparativ cu începutul ei au fost din contul vârstelor mai apropiate vârfului grupului (vârste relativ mai avansate din grupul respectiv): creșterea s-a produs din contul vârstelor relativ mai avansate din grup. Pentru grupurile de vârstă analizate cu evoluție procentuală în descreșterea indicele de dinamică pentru mortalitatea prematură cauzată de boala ischemică cardiacă în mare parte depășește indicele de dinamică a mortalității sub aspect clasic ce confirmă, că decesele produse la finele perioadei 2003-2015 comparativ cu începutul ei au fost din contul vârstelor mai apropiate bazei grupului (vârste relativ mai tinere din grupul respectiv): descreșterea s-a produs din contul vârstelor relativ mai tinere din grup.

Concluzii

1) Bărbații de vârste relativ mai tinere, în special de vârsta 40-64 ani, se identifică a fi categorie mai vulnerabilă în contextul mortalității din cauza bolii ischemice cardiace;

2) Fenomenul mortalității din cauza bolii ischemice cardiace demonstrează tendințe de întinerire cu caracter:

- Evident-activ la bărbați – scăderea generală a nivelului mortalității (-9,1%) este însoțită de o creștere a nivelului mortalității premature (+21,8%): rezultat al descreșterilor din contul deceselor de vârste relativ mai avansate însoțite de creșteri evidente ale frecvențelor deceselor de vârste relativ mai tinere;

- Voalat-pasiv la femei – scăderea generală a nivelului mortalității (-13,5%) depășește descreșterea

nivelului mortalității premature (-10,4%): rezultat al descreșterilor din contul deceselor de vârste relativ mai avansate, nefiind însoțite de schimbări evolutive comparativ mai evidente în vârste relativ mai tinere;

3) Stările acute (infarctul miocardic) identifică tendințe de creștere a evenimentului fatal la ambele sexe și la toate categoriile de vârstă 18-39, 40-64, peste 65 ani. Fiecare al doilea deces cauzat de infarctul miocardic este în vârsta prematură;

4) Monitorizarea și evaluarea bidimensională a mortalității sub aspect clasic (număr decese produse) și sub aspect al decesului prematur (ani potențiali de viață pierduți) permite sesizarea tendințelor de întinerire relativă a fenomenului, atât pe interiorul unui grup de vârstă de interes, cât și la nivel populațional.

Bibliografie

1. World Health Organization (WHO). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) –WHO Version for: 2016*. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/X> (vizitat 15.11.2016).

2. Darwin R. Labarthe. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge*. Second edition. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2011; 697 p.

3. World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva, 2014; <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (vizitat 27.10.2016).

4. Strategia națională de prevenire și control al bolilor netransmisibile pe anii 2012-2020. Hotărârea parlamentului nr.82 din 12 aprilie 2012. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 22.06.2012, nr.126-129, art.Nr:412. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=343682> (vizitat 27.10.2016).

5. Programul național de prevenire și control al bolilor cardiovasculare pentru anii 2014-2020. Hotărârea guvernului nr.300 din 24 aprilie 2014. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 06.05.2014, nr.104-109, art. Nr:327. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=352739> (vizitat 27.10.2016).

6. World Health Organization (WHO). *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva, 2011; http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ (vizitat 15.11.2016).

7. Ford E.S. ș.a. *Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000*. N Engl J Med, 2007; 356, p.2388-98.

8. Ahmad O. B. ș.a. *Standardization of Rates: A New WHO Standard (Technical Report)*. GPE Discussion Paper Series: No.31. Geneva, World Health Organization, 2001; 14 p. <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (vizitat 15.12.2016).

9. Rosamond W.K. ș.a. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2007 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2007; 115, p.69-171.

10. Raevschi Elena. *Aspecte ale decesului prematur al populației Republicii Moldova cauzat de maladii cardiovasculare majore pentru perioada anilor 2008-2012*, Acta Medica Transilvanica, Sibiu, România, 2014; vol.II., nr.3, p.5-7.

11. Vlădescu Cristian, Ciutan Marius, Mihăilă Valentina. *Rolul măsurării mortalității evitabile în aprecierea stării de sănătate a populației*. Management în Sănătate, 2010; XIV, p.5-11.

MORFOLOGIA SISTEMULUI IMUNITAR AL COMPLEXULUI FUNICULOTESTICULAR LA OM ÎN DIFERITE PERIOADE ALE ONTOGENEZEI

Mihail Ștefanet – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Ilia Catereniuc – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Olga Belic – conf. univ., dr. șt. med.,
Tamara Hacina – conf. univ., dr. șt. med.,
Lilian Globa – asist. univ.

Catedra de anatomie a omului,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 205210, mihail.stefanet@usmf.md

Rezumat

Scopul acestei investigații constă în cercetarea particularităților morfologice, topografice și morfometrice ale nodulilor limfoizi ai complexului funiculotesticular, care influențează funcția reproductivă a testiculului în diferite perioade ale ontogenezei. Evidențierea nodulilor limfoizi s-a efectuat prin metoda macromicroscopică de cercetare a pieselor anatomice totale colorate cu reactivul Schiff. Structura lor s-a studiat prin metode histologice contemporane. Utilizarea metodei de colorare a pieselor anatomice totale ne-a permis să depistăm, în premieră, nodulii limfoizi în structura complexului funiculotesticular, care sunt localizați printre elementele cordonului spermatic și în tunicile vaginală, albuginee și dartos. Preponderent, nodulii sunt localizați de-a lungul vaselor sangvine și celor limfatice, peri- și paravasale, și în componența patului microcirculator, fiind considerați drept componente ale rețelei microcirculatorii limfatice. În conformitate cu rezultatele obținute, cea mai înaltă frecvență a depistării și cel mai mare număr de noduli limfoizi s-a constatat în perioadele de vârstă prenatală și cea pubertară. Descreșterea numărului nodulilor limfoizi se observă în perioada juvenilă, la vârsta de 20-25 ani. Analiza rezultatelor proprii și confruntarea lor cu datele literaturii, denotă că nodulii limfoizi ai complexului funiculotesticular la om apar cu mult mai timpuriu decât în alte organe. Primii noduli se depistează la luna a 4-5-a a dezvoltării intrauterine. Totalitatea nodulilor limfoizi ai complexului funiculotesticular formează un sistem unic imunitar ce reprezintă prima barieră a protecției imune, care efectuează controlul imun al sângelui ce circulă spre și de la testicul.

Cuvinte-cheie: complexul funiculotesticular, testicul, noduli limfoizi

Summary. The morphology of the immune system of the human funiclesticular complex in different periods of the ontogenesis

The purpose of the present research consisted in one study of morphological, topographical and morphometrical features of the lymph nodes of the funiclesticular complex, depending on the reproductive function of the testis in different periods of the ontogenesis. The lymph nodes were highlighted using the Schiff reagent for total anatomical staining by macromicroscopical method. The structure of the lymph nodes was studied by modern histological techniques. The results of the multilateral study of total anatomical preparation in the macromicroscopical field of view have shown, for the first time, the lymph nodes among the elements of the funiclesticular complex. They were localized in the thickness of the vaginal, dartos and albuginea scrotal layers and among the elements of the spermatic cord. Predominantly the lymph nodes were arranged along of the blood vessels and in the course of the lymph vessels, being considered as components of the lymphatic microcirculatory bed. According to received results, a higher amount of lymph nodes was found during the prenatal and puberty periods. The reduction of the lymph nodes number was observed in the juvenile period of live (20-25 years old). The relationship of the proper results and bibliographic data has proved that apparition lymph nodes of the funiclesticular complex is much earlier than in other organs. The first lymph nodes were revealed in the 4th -5th month of the intrauterine live. The totality of the lymph nodes of the funiclesticular complex represents the special immune system that controls the inflow and outflow of the testicular blood.

Key words: funiclesticular complex, testicle, lymph nodes

Rezюме. Морфология элементов иммунной системы фуникулотестикулярного комплекса у человека в различные периоды онтогенеза

Целью настоящего исследования является определение топографических, морфометрических и морфологических особенностей лимфоидных узелков фуникулотестикулярного комплекса в различные периоды онтогенеза, которые, в свою очередь, влияют на репродуктивную функцию половой железы. Исследование выполнено современными, комплексными макромикроскопическими, гистологическими и морфометрическими методами исследования. Лимфоидные узелки выявлялись методом окрашивания тотальных анатомических препаратов реактивом Шиффа. Применение данного метода позволило впервые выявить в составе фуникулотестикулярного комплекса лимфоидные узелки, которые локализованы, в основном, среди элементов семенного канатика и в мясистой, влагалищной и белочной оболочках яичка. Для них характерна тесная связь с элементами микроциркуляторного русла, а также их расположение по ходу кровеносных и лимфатических сосудов, пери- и паравазально и среди петель лозевидного сплетения. Наибольшее количество лимфоидных узелков выявляется в конце пренатального периода развития и в период полового созревания. И в отличие от органов других систем, для лимфоидного аппарата фуникулотестикулярного комплекса характерно очень раннее появление узелков. Первые узелки выявляются на 4-5 месяце внутриутробного развития. Согласно полученным результатам, наибольшая частота выявления узелков соответствует второй половине внутриутробного развития и пубертатному периоду. Начиная с 22-35 лет отмечается явное снижение их количества. Лимфоидные узелки оболочек яичка и семенного канатика представляют собой лимфоидный очаг фуникулотестикулярного комплекса, которые осуществляют иммунный контроль крови, циркулирующей через яичко, что способствует нормальной реализации репродуктивной функции железы.

Ключевые слова: фуникулотестикулярный комплекс, яичко, лимфоидные узелки

Introducere. În conformitate cu datele Asociației Europene a urologilor și a Asociației americane de medicină Reproductivă [1,3] sterilitatea masculină constituie de la 50 și până la 60% din sterilitatea totală a populației, unde structura etiologică contemporană este prezentată în felul următor: idiopatică constituie 31-44%; varicocele – 15,6%; hipogonadism – 8,8%; infecțiile urogenitale – 8,9%; criptorhismul – 7,8%; disfuncțiile sexuale – 5,9%; factorii imuni – 4,5%; maladiile sistemice – 3,1%; obstrucția căilor spermatică – 1,7%; alte anomalii – 5,5%.

În ultimele decenii o atenție deosebită este acordată influenței obezității asupra sănătății reproductive, deoarece ea este foarte răspândită în unele țări dezvoltate economic, unde s-a determinat că sterilitatea constituie 30%. Obezitatea este asociată cu riscul dezvoltării modificărilor metabolice, maladiile cardiovasculare, diabet zaharat de tipul II [11,12].

Așadar, sterilitatea masculină reprezintă un sindrom polifactorial ce include un vast spectru de modificări în sistemele genital, vascular, nervos și imunitar [1,2].

Sterilitatea reprezintă nu numai o problemă importantă medicală, dar și o problemă socială ce abordează principiile fundamentale demografice ale societății.

O direcție importantă a andrologiei și imunologiei contemporane o constituie aspectele imunologice ale sterilității masculine. Întrucât în organismul uman, care din punct de vedere genetic este bine determinat, spermatogeneza se declanșează destul de târziu, unele din produsele ei pot deveni antigene. Apariția reacției de răspuns se reflectă asupra fertilității și în consecință determină sterilitatea masculină [12,9]. Se

consideră că un rol important în reglarea spermatogenezei revine limfocitelor, care se acumulează în jurul canaliculelor seminifere. De aici rezultă modificarea tacticii curative, care trebuie să fie îndreptată spre restabilirea sistemelor dereglate ale imunității. Deci, rezultă că între reactivitatea imunologică și starea funcțională a glandei genitale există o interdependență reciprocă.

În ultimul timp se observă o extindere a investigațiilor despre aspectele morfofuncționale ale organelor sistemului imunitar [1,2,3,5,9].

Prezența, numărul și densitatea distribuirii nodulilor limfoizi în diferite organe se află în funcție de particularitățile funcționale ale acestora și rolul lor în activitatea sistemelor de organe din care fac parte. Termenii de apariție și de organizare a țesutului limfoid în noduli, numărul lor maxim și începutul perioadei de involuție în diferite organe este diferit. În cadrul sistemului imunitar un loc deosebit revine nodulilor limfoizi ai testiculului și cordonului spermatic, despre care în literatura de specialitate nu există careva date.

Material și metode. Reieșind din legăturile morfofuncționale ale sistemului imunitar au fost cercetați nodulii limfoizi ai complexului funiculotesticular (CFT) în perioada vieții intrauterine și în diferite perioade ale ontogenezei.

Evidențierea nodulilor limfoizi s-a efectuat prin metoda macromicroscopică de cercetare a pieselor anatomice totale colorate cu reactivul Schiff (M. Ștefan, brevet № 5055977/14, Chișinău, 1996). Structura microscopică a nodulilor s-a studiat prin metode histologice. Cercetările s-au efectuat pe un lot de 143 de piese ale CFT de diferite vârste, colectate de la

persoanele decedate din diferite cauze, care nu au fost legate de afecțiuni ale organelor sistemului urogenital. Dimensiunile și numărul nodulilor limfoizi sau determinat prin utilizarea ocular-micrometrului de la stereomicroscopul MBS-9.

Rezultate și discuții. Prin investigații mezoscopice nodulii limfoizi au fost depistați în tunicile vaginală, dartos, albuginee și printre elementele cordului spermatic. Deosebim noduli solitari și agregați, constituit din conglomerări de 4-6 și până la 15-20 de noduli de formă sferică sau ovală. Există o deosebire dintre nodulii limfoizi ai tunicii dartos și cei din tunica vaginală (fig. 1 și 2).

Pentru primii este caracteristică forma sferică, dimensiunile cuprinse între 120-250 μ și contururi clare, nodulii limfoizi fiind înconjurați de rețele vasculare bine pronunțate. În tunica vaginală predomină forma ovală a nodulilor, la care sunt bine reliefate vasele limfatice internodulare și rețelele microcirculatorii. Dimensiunile variază între 320-500 μ.



Fig. 1. Noduli limfoizi în tunica dartos: 1-noduli limfoizi; 2-rețea vasculară; 3-fascicule de mușchi netezi. Colorat cu reactivul Schiff × 20



Fig. 2. Noduli limfoizi de diferite forme și dimensiuni în tunica vaginală la copil de 6 ani: 1-noduli limfoizi; 2-vase limfatice internodulare. Colorat cu reactivul Schiff x 10

În conformitate cu dimensiunile deosebim patru grupe de noduli: 1-noduli mici de 100-300 μ; 2-no-

duli mijlocii – 301-700 μ; 3-noduli mari – 700-1200 μ; 4-noduli gigantiți ≥1200 μ.

Preponderent nodulii sunt localizați în regiunea bifurcației vaselor sangvine, peri- și paravascular și în componența patului hemo- și limfocirculator (fig. 3).

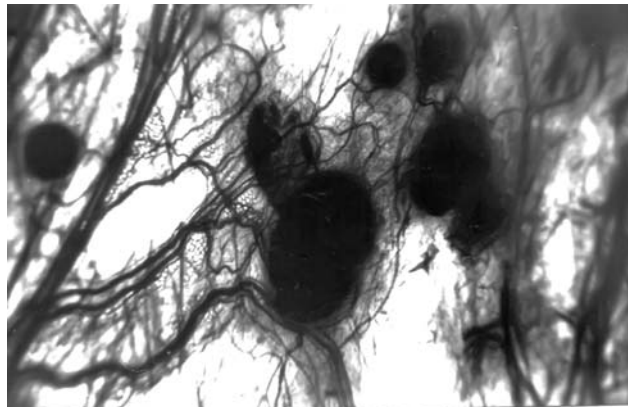


Fig. 3. Noduli limfoizi ca componente ai rețelei microcirculatorii. Colorat cu reactivul Schiff × 15

Datorită acestor aspecte de amplasare, nodulii limfoizi pot fi considerați drept componente ale rețelei micricirculatorii limfatice [8,12], ce contribuie la limfopeză și la funcția de protecție a testiculului la nivel microcirculator.

Nodulii limfoizi se evidențiază printre ansele plexului pampiniform și pe traiectul vaselor limfatice (fig. 4).

Pentru acest grup este caracteristică prezența nodulilor de dimensiuni mari, iar în jurul lor a unui număr mare de micronoduli sateliți (fig. 4a), care sunt uniți prin intermediul vaselor limfatice precapilare, ce nu dispun de valve.

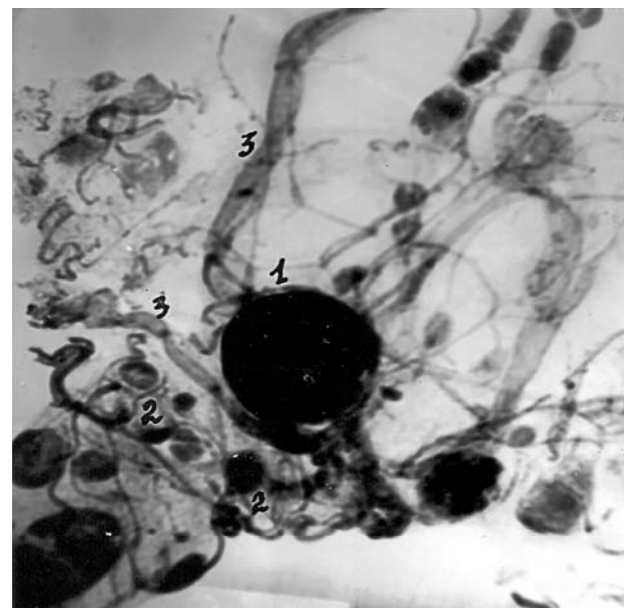


Fig. 4. Noduli limfoizi agregați de-a lungul vaselor limfatice: 1-nodul limfoid gigantic; 2-micronoduli sateliți; 3-vase limfatice. Colorat cu reactivul Schiff × 15

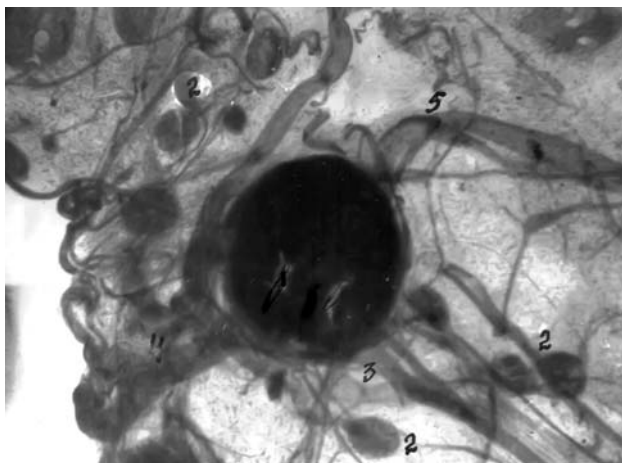


Fig. 4a. Macronodul limfoid înconjurat de micronoduli sateliți (2); 3-vase limfatice precapilare; 4-vase limfatice aferente; 5-vas limfatic eferent. Colorat cu reactivul Schiff x 32 (Detaliu al fig. 4)

Aceste vase, la rândul său, se deschid în vase limfatice cu limfangioni lungi și înguști (vase aferente), ce pătrund în macronodulul central de la care pornesc 1-2 vase limfatice eferente.

După părerea noastră, această corelație dintre elementele sistemului imunitar și cel limfatic reprezintă un deosebit interes în interpretarea particularităților morfofuncționale ale glandei genitale masculine. La nivelul acestor noduli este posibil controlul imunitar intermediar și de reglare a circulației limfei. Pentru aparatul limfoid al testiculului, ca și pentru alte organe, este caracteristică prezența nodulilor limfoizi vasculari, în jurul cărora se determină bogate rețele vasculare, și noduli limfoizi avasculari, care mai frecvent sunt localizați în tunica dartos. Berezovskaia S. [7] consideră, că nodulii avasculari, depistați în omentul mare, reprezintă niște formațiuni limfoide de rezervă, slab active sau secundare. Din punct de vedere topografic, nodulii limfoizi ai CFT pot fi grupați în: 1-noduli ai tunicii vaginale; 2-noduli ai tunicii dartos; 3-noduli ai tunicii albuginee; 4-noduli ai cordonului spermatic; 5-noduli perivasculari; 6-noduli paravasculari.

În Tabelul 1 este prezentată frecvența evidențierii nodulilor limfoizi în diferite perioade ale ontogenezei postnatale. Conform datelor obținute cei mai înaltă frecvență a depistării nodulilor corespunde perioadei intrauterine (a doua jumătate) și perioadei adolescenței. De la vârsta de 22-35 ani se observă o evidentă scădere a numărului de noduli atât în tunicile testiculului pe cât și a celor din componența cordonului spermatic.

Analiza rezultatelor înregistrate ne arată că până la perioada adolescenței, odată cu creșterea numărului de noduli limfoizi are loc reducerea dimensiunilor lor. Însă după această perioadă se observă un parale-

lism între acești doi indici. Această dinamică a formațiunilor țesutului limfoid este caracteristică și pentru alte organe ale corpului uman [2,9,11].

Tabelul 1

Frecvența evidențierii nodulilor limfoizi în CFT

Nr.	Perioadele de vârstă	Nr. pieselor anato-mice totale	Nr. pieselor colorate cu reactivul Schiff	Nr. pieselor colorate cu hem-toxilină-co-zină
1	Făt 4-6 luni	20	20	4
2	Făt 7-9 luni	12	12	4
3	Neonatală 1-10 zile	8	8	5
4	De sugar 10 zile-1 an	8	8	5
5	Mica copilărie 1-2 ani	7	7	3
6	Antepreșcolară 3-7 ani	8	8	4
7	Școlara inferioară 8-12ani	7	7	5
8	Adolescență 13-16 ani	7	7	5
9	Juvenilă 17-21 ani	10	10	3
10	Matură, perioada I, 22-35 ani	16	16	4
11	Matură, perioada II, 36-60 ani	18	18	4
12	Înaintată 61-74 ani	12	12	4
13	Senilitate 75-90 ani	10	10	5
TOTAL		143	143	55

Rezultatele investigațiilor ne permit să evidențiem câteva perioade de vârstă, consecvente și bine determinate, în ontogeneza organelor periferice ale sistemului imunitar din componența CFT: a) apariția și constituirea elementelor sistemului imunitar – lunile 4-5 a dezvoltării intrauterine; perioada neonatală; perioada de vârstă 1-3 ani; b) dezvoltarea intensă și maturizarea nodulilor limfoizi la vârsta de 10-14 ani; c) involuția țesutului limfoid – perioada de vârstă 15-16 și 20-25 ani.

Analiza rezultatelor obținute ne arată în mod convingător că în diferite perioade de vârstă există deosebiri considerabile, care țin de numărul și dimensiunile nodulilor limfoizi, la fel și de localizarea lor în diferite componente ale CFT (Tabelul 2).

Tabelul 2

Numărul total și dimensiunile nodurilor limfoizi în complexul funiculotesticular

Nr. d/o	Perioadele de vârstă	Nr. cazuri	Numărul nodurilor limfoizi			Dimensiunile nodurilor limfoizi		
			Tunica vaginală	Tunica dartos	Cordonul spermatic	Tunica vaginală	Tunica dartos	Cordonul spermatic
1	Făt 4-6 luni	14	12,06±0,64	-	-	275,3±19,0	-	-
	Făt 7-9 luni	12	45,75±2,16	-	2,00±0,49	983,4±24,0	-	423,2±13,0
2	Neonatală 1-10 zile	7	47,57±3,16	5,28±0,75	6,00±0,72	983,6±22,0	275,3±18,0	560,3±12,0
3	De sugară 10 zile - 1 an	6	45,17±2,17	317±1,40	5,33±0,84	954,3±23,0	274,6±12,0	557,1±12,0
4	Mica copilărie 1-2 ani	5	49,20±2,58	5,40±0,68	6,40±0,81	940,2±25,0	273,2±12,0	543,2±10,0
5	Antepreșcolară 3-7 ani	5	61,60±2,29	5,40±0,81	9,39±1,02	735,0±17,0	250,2±17,0	520,0±19,0
6	Școlara inferioară 8-12 ani	5	80,80±3,12	12,40±1,03	12,00±1,30	672,4±18,0	234,3±1,2	518,3±12,0
7	Adolență 13-16 ani	7	134,14±1,71	26,57±2,64	19,00±1,78	670,5±16,0	235,2±1,6	431,3±13,0
8	Juvenilă 17-21 ani	9	95,67±4,04	24,33±1,61	13,00±1,33	645,3±12,0	215,3±18,0	365,1±17,0
9	Matură, perioada I, 22-35 ani	12	73,92±3,86	15,42±0,99	8,25±1,14	620,5±15,0	213,6±12,0	345,7±18,0
10	Matură, perioada II, 36-60 ani	15	53,23±4,45	12,08±1,68	6,61±0,78	583,4±13,0	193,7±13,0	272,3±18,0
11	Înaintată 61-74 ani	8	46,25±3,85	8,88±0,84	-	432,3±16,0	178,2±14,0	253,2±15,0
12	Senilitate 75-90 ani	5	24,40±1,89	5,0±0,70	-	410,2±12,0	156,4±13,0	223,3±18,0

La fătul de 4-6 luni nodulii se evidențiază numai în tunica vaginală (fig. 5), iar la cei de 7-9 luni ei apar și în cordonul spermatic. În perioada aceasta, în comparație cu luna 4-6 numărul nodurilor crește de 4 ori. În perioadele neonatală, de sugară și mica copilărie (1-2 ani) se observă o oarecare stabilitate numerică a nodurilor. A doua sporire cantitativă a lor se observă în perioada adolescenței (13-16 ani).

Descreșterea numărului de noduli limfoizi se observă în perioada juvenilă (17-21 ani). Dimensiunile nodurilor sunt destul de variate.

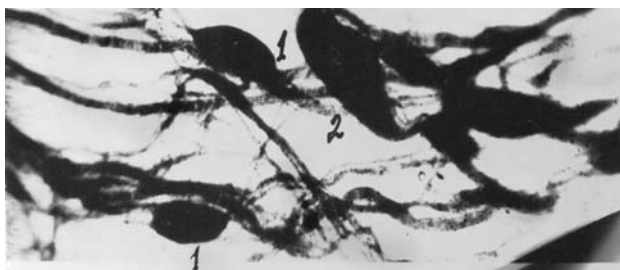


Fig. 5. Noduli limfoizi în tunica vaginală la fătul de 6 luni: 1-nodul limfoid; 2-vase limfatice internodulare. Colorat cu reactivul Schiff ×18

În funcție de particularitățile histologice, nodulii limfoizi ai CFT pot fi divizați în noduli la care densitatea distribuirii celulelor este uniformă, la care lipsește centrul germinativ (fig. 6) și noduli cu centru germinativ (fig. 7).

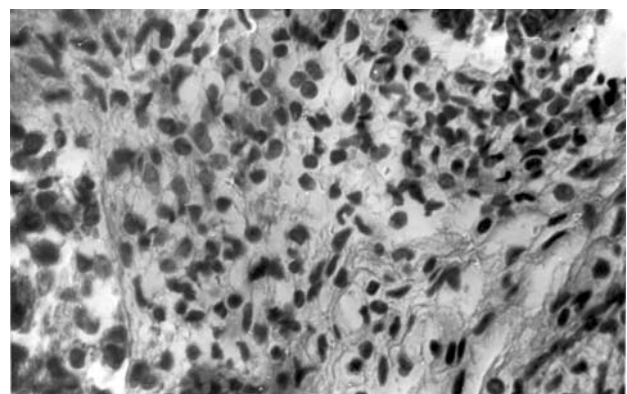


Fig. 6. Nodul limfoid în tunica vaginală a testiculului. Hematoxilină-eozină, ob. 10, oc. 6

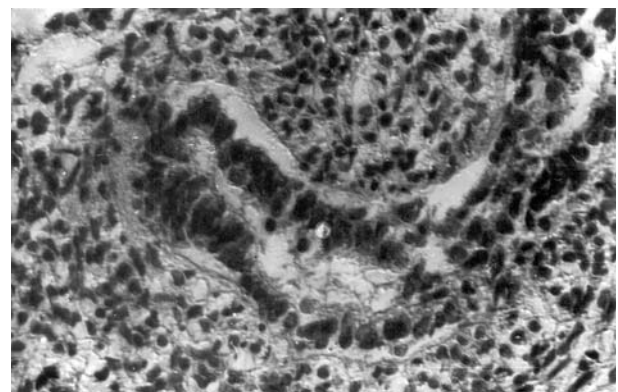


Fig. 7. Nodul limfoid cu centru germinativ în tunica vaginală a testiculului. Hematoxilină-eozină, ob.10, oc. 6

Primii se numesc centri primari, deoarece se formează nemijlocit din ţesutul limfoid difuz. În componenţa CFT noduli limfoizi cu centru germinativ apar în a doua perioadă a dezvoltării intrauterine. Autorii [8,11,12] afirmă că în alte organe aceşti noduli se evidenţiază înainte de naştere sau la sugari.

Analiza rezultatelor obţinute şi confruntarea lor cu datele literaturii [9,11,12] denotă, că nodulii limfoizi ai CFT la om apar cu mult mai timpuriu decât în alte organe.

Reţelele limfohemomicrocilcuratoare, ce înconjoară nodulii limfoizi, prezintă nişte sisteme funcţionale ce cuprind mecanisme de adaptare, care permit efectuarea funcţiei în valoare deplină la toate etapele ontogenezei.

Aşadar, elementele ţesutului limfoid ale CFT, care în ontogeneză au o apariţie timpurie, asigură o dezvoltare normală a fătului în pofida incompatibilităţii tisulare a embrionului şi a mamei. Totalitatea nodulilor limfoizi ai CFT formează un sistem imunitar unic al glandei genitale, deoarece nodulii descrişi în aceste formaţiuni sunt uniţi între ei atât prin intermediul reţelei limfatice şi arteriale cât şi prin ramificaţiile nervoase. Ei reprezintă prima barieră a protecţiei imune, care efectuează controlul imun al sângelui ce circulă spre şi de la testicul. Fiind nişte formaţiuni ale sistemului imunitar periferic al organismului, nodulii limfoizi participă la formarea reacţiilor imune locale şi generale, la limfopoeză şi recircularea limfocitelor.

Concluzii

1) Nodulii limfoizi sunt depistaţi în tunicile vaginală, dartos, albuginee şi printre elementele cordonului spermatic.

2) Pentru sistemul imunitar al CFT, spre deosebire de alte organe, este caracteristică apariţia timpurie a nodulilor limfoizi. Primii noduli se evidenţiază în luna 4-5 a dezvoltării intrauterine.

3) Centrii germinativi în nodulii limfoizi ai CFT apar în ultimele luni a dezvoltării intrauterine, sunt

bine pronunţaţi la sugari şi pot fi evidenţiaţi la copiii de până la 16 ani.

4) Preponderent, nodulii limfoizi sunt localizaţi în regiunea bifurcaţiei vaselor sangvine, peri- şi paravasculare şi în componenţa patului hemo-limfomicrocirculator.

Bibliografie

1. Andersen K., Nisenblat V., Norman R. *Lifestyle factors in people seeking infertility treatment-aserviev*. Aust NZ. J Obst et Gynecol, 2010;50(1): 8-20.
2. Doung Z.Y., Yu H., Xin H.M., et al. *Expresion of inhibin B subunits in the testicular tissues of azoospermika patients with defferent pathological alterations*. Zhonghua Nan ke Xue, 2008; 14(1); 20-36.
3. Jungwirth A., Diemr T., Dohle G.R. et al. *Guidelines on male infertility*. 2014, www.uroweb.org/glas/ptf/17%20
4. Krauze W., Bohring C. *Inhibin B aswa marker of spermatogenesis. A new dimension in andrology*. Hautarzt, 2002; 53(1):5-10.
5. Li Y., Lin H., Liet Y. et al. *Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses*. Fertil Steril. 2011; 95(1); 116-123.
6. Ştefanuş M.I. *Metoda de evidenţiere a nodulilor limfoizi în preparatele anatomice totale*. Brevet de invenţie MD 535 C2, №5055977/14, Chişinău, 1996.
7. Березовская С.Э. *Структурная организация большого сальника как иммунокомпетентного органа (экспериментально-морфологическое исследование)*. Автореферат дисс. к.м.н., Ярославь, 1990.
8. Быков В.Л. *Сперматогенез у мужчин в конце XX века*. Проблемы репродукции. 2000 (1); 6-13.
9. Невструева В.В. *Некоторые барьерообразующие структуры семенника*. Архив АГЭ, т. 79, 9, с.81-91.
10. *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты*. Под ред. И. И. Дедовца, Г. А. Мельниченко. М: МИА, 2006, 456с.
11. Сапин М. Р. *Иммунные структуры пищеварительной системы (функциональная анатомия)*. М.: Медицина, 1987, 345с.
12. Сапин М. Р. *Принципы организации и закономерности строения органов иммунной системы человека*. Архив АГЭ, 1987, №2, стр. 5-16.

MECANISMELE MOLECULARE DE NEUROPROTECȚIE ENDOGENĂ PRIN PRECONDIȚIONARE ISCHEMICĂ LA PACIENȚI CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Tatiana Pleșcan^{1,2} – doctorand, medic imagist
¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
²Secția Radioimagică,
IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
tel.: +373 79706280, plescan.t@gmail.com

Rezumat

Precondiționarea ischemică reprezintă mecanismul important de adaptare, care poate proteja țesutul cerebral de o leziune ischemică letală. Mecanismele moleculare care pot dezvolta toleranța cerebrală sunt complexe și nu sunt pedepplin studiate. Noi am studiat cercetări științifice care evidențiază posibilele mecanisme celulare de precondiționare ischemică și am sumarizat informația disponibilă. Am prezentat fazele de precondiționare ischemică, ținta sinaptică pentru precondiționarea ischemică și recuperarea funcțională, mecanismele moleculare de rezistență față de stresul oxidativ, efectele precondiționării ischemice asupra aparatului Golgi, mitocondriilor și reticulului endoplasmatic.

Cuvinte-cheie: precondiționare ischemică, mitocondrii, stresul oxidativ, toleranța ischemică

Summary. Molecular mechanisms of endogenous neuroprotection by ischemic preconditioning in patients with ischemic stroke

Ischemic preconditioning represents a significant adaptation mechanism able to protect the cerebral tissue from lethal ischemic damage. Molecular mechanisms that can develop cerebral tolerance turn out to be complex and not completely studied. We have analyzed scientific research focusing on possible cellular mechanisms of ischemic preconditioning, as well as summarized the available information. We have outlined the phases of ischemic preconditioning, the synaptic target for ischemic preconditioning and functional recovery, molecular mechanisms that protect from oxidative stress, as well as the effects of ischemic preconditioning on the Golgi apparatus, mitochondria and endoplasmic reticulum.

Key words: ischemic preconditioning, mitochondria, oxidative stress, ischemic tolerance

Резюме. Молекулярные механизмы эндогенной нейропротекции после ишемического преко́ндиционирования у больных с ишемическим инсультом

Ишемическое преко́ндиционирование представляет собой важный адаптационный механизм, который способен защитить мозг от летального ишемического инсульта. Молекулярные механизмы, способные развить мозговую устойчивость к повреждениям, являются сложными и недостаточно изученными. Мы изучили научные публикации, которые выявляют возможные клеточные механизмы ишемического преко́ндиционирования и обобщили доступную информацию. Мы представили фазы ишемического преко́ндиционирования, синаптические механизмы функционального восстановления, молекулярные механизмы устойчивости к оксидативному стрессу, эффекты преко́ндиционирования на аппарат Гольджи, митохондрии и эндоплазматический ретикулум.

Ключевые слова: ишемическое преко́ндиционирование, митохондрии, оксидативный стресс, ишемическая устойчивость

Introducere. Ischemia cerebrală, care apare în rezultatul ocluziei arteriale, sau accidentul vascular cerebral, reprezintă a treia cauză de mortalitate și principala cauză de invaliditate la nivel mondial. Pe parcursul deceniilor de cercetări științifice au fost identificate diferite substanțe și mecanisme, care asigură protecția țesutului neuronal în timpul leziunilor ischemice. Agenții cu acțiunea neuroprotectorie și-au demonstrat eficacitatea într-un număr mare de studii animale, dar rezultatele nu s-au confirmat în studiile clinice umane. Sunt posibile diferite cauze, care pot argumenta acest eșec. Posibil, modele animale nu au fost selectate corect sau proiectarea studiilor clinice a fost incompletă, dar dozele, utilizate în studii umane, de obicei, sunt mult mai mici decât cele utili-

zate în studiile pe animale [1]. În rezultat, cercetătorii au tins să caute mecanisme și metode noi de tratament în aria neuroprotecției. O strategie nouă, care a atras recent atenția, este precondiționarea ischemică (PCI).

Fenomenul PCI a fost descoperit în cadrul studiilor pe inima de iepure, care, la rândul lor au demonstrat că inducerea ischemiei subletale, urmată de o perioadă de reperfuzie, a majorat rezistența față de leziunile ischemice cardiace ulterioare letale pentru animalele sănătoase [2]. Acest fapt a servit drept un imbold pentru inițierea multiplelor studii, care au dovedit că PCI reprezintă o strategie puternică pentru a induce toleranța la leziunile ischemice în majoritatea organelor studiate și au fost reproduse în mai multe laboratoare din întreaga lume.

Precondiționarea implică aplicarea unui stimul apropiat, dar sub pragul de necrotizare a țesutului (subletal), cu scopul de a proteja organul distal de leziuni letale ulterioare [3,4,5]. O varietate de stimuli s-au dovedit a fi capabili de a induce precondiționarea ischemică [8]. În precondiționarea ischemică directă (PCID), ischemia preletală se aplică direct pe teritoriul vascular, care poate fi ulterior expus la ischemie mai severă. În precondiționarea ischemică la distanță (PCID, termenul englez -“remote ischemic preconditioning”), ischemia subletală este indusă într-un organ sau o parte a corpului, care este îndepărtată de organul țintă în caz de risc. Se consideră că semnalul se răspândește systemic, prin mecanisme încă neidentificate [5-9].

Fazele de precondiționare ischemică. PCI în creier constă dintr-o fază incipientă și o fază tardivă, în timpul căreia diferite răspunsuri neuroprotectoare sunt obținute în fereastra specifică de timp (intervalul de timp dintre prima și a doua ischemie subletală în mod obișnuit). Există o fază rapidă pentru care efectul protector cumulativ al factorilor eliberați este maxim, dacă fereastra între ischemia inițială și finală este de aproximativ 1 oră în durată [10-12]. Combinația dintre factorii eliberați și căile activate în etapa a doua, definită ca precondiționare tardivă [13,14], efectuează o protecție maximă în cazul în care fereastra este extinsă la câteva zile după ischemia precondiționată și oferă neuroprotecție mai durabilă decât în prima fază. A fost determinat că PCI cuprinde mai multe etape esențiale [15,16], în care factorii declanșatori sunt eliberați ca răspuns la leziunea ischemică subletală de scurtă durată; căile de semnalizare sunt activate prin receptorii factorilor declanșatori; expresia genelor fiind ghidată de căile activate de precondiționarea tardivă. Activarea acestor căi duce la atingerea de către celulele cerebrale a fenotipului care este foarte rezistent la leziuni ischemice.

Mecanismele de preconditionare ischemică. Infarctul ischemic cerebral induce leziune în multiple arii celulare sensibile, care rareori se recuperează ulterior. Excitotoxicitatea, indusă de accidentul vascular cerebral (AVC) ischemic provoacă deteriorări importante și micșorează posibilitățile plasticității sinaptice și recuperării funcționale. În plus, mitocondriile sunt deosebit de sensibile atât în stare de hipoxie celulară în AVC-ul ischemic, precum și în faza de reperfuție. PCI prin activarea unor căi de semnalizare ale supraviețuirii, accelerează modificările sinaptice și mitocondriale, care induc rezistența neuronală la stările ischemice. Se consideră că majoritatea cascadelor moleculare și chimico-electrice în desfășurarea fenomenului de PCI nu sunt evidențiate la momentul

actual, dar vor fi descrise cele care au fost deja descoperite.

Rolul neurotransmițătorilor în declanșare precondiționării ischemice. Excitotoxicitatea reprezintă prima stadiu în cascada fiziopatologică a infarctului ischemic cerebral [17]. S-a descoperit că PCI diminuează excitotoxicitatea prin inhibarea eliberării de glutamat [18,19], datorită majorării eliberării neurotransmițătorului inhibitor acid gamma-aminobutiric (GABA) [18], precum și prin intensificarea activităților presinaptice și postsinaptice ale GABA, provocând astfel rezistența neuronilor la leziuni excitotoxice [20-22]. Aceste constatări sugerează faptul că PCI promovează modificările sinaptice care pot proteja funcția sinaptică și păstra recuperarea funcțională după AVC-ul ischemic cerebral. Această ipoteză este susținută în continuare de cercetări, care au arătat că PCI îmbunătățește memoria spațială în modelele experimentale animale și umane. La animale, memoria spațială le permite să dobândească și să păstreze informații cu privire la particularitățile mediului înconjurător. Acest tip de memorie se află în hipocampus și în cortexul entorhinal [23]. La șobolani, memoria spațială, evaluată prin labirintul de apă, s-a dovedit a fi afectată în urma asfexiei și a unui stop cardiac [24]. Cu toate acestea, PCI ameliorează deficitul de memorie spațială după ischemia cerebrală globală [25], ceea ce sugerează că PCI modifică terminațiile sinaptice cu îmbunătățirea ulterioară a recuperării funcționale.

Precondiționarea ischemică în cascada oxidativă. Ischemia cerebrală inițiază o serie de evenimente patologice (cascada ischemică), multe dintre care sunt precipitate de o creștere a formelor reactive de oxigen (FRO). Precondiționarea ischemică limitează leziuni oxidative după ischemia cerebrală prin creșterea producției de antioxidanți endogeni, capacitatea de reparare a ADN-ului, prin supresia inflamației. Rezultatul este o toleranță crescută la ischemia cerebrală, ceea ce duce la neuroprotecție.

Precondiționarea ischemică și substanțe cu acțiune antioxidantă. Stresul oxidativ într-o celulă poate fi detectat prin factorul de transcripție Nrf2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2). Expunerea tranzitorie a astrocitelor de șobolani și a celor umane la ischemie a condus la creșterea expresiei genelor Nrf2-țintă, implicate în menținerea stării redox (reducerea stării oxidative) a celulei, și anume creșterea nivelurilor de glutatation și a enzimelor glutatation-legate [26]. Tratamentul prin precondiționare hipoxică a demonstrat creșterea tioredoxinei, o proteină reglată-Nrf2, implicată în reducerea grupelor de tiol oxidat în celulă. Majorarea tioredoxinei au fost observate în neocortex-ul [27] și hipocampusul [28] la șobolani,

ceea ce a sporit toleranța la leziunea hipoxică letală. În plus, în urma preconditionării ischemice a fost identificată activarea familiei factorilor de transcripție a traductoarelor de semnal și activatorilor de transcripție (STATs – signal transducers and activators of transcription) și asigurarea neuroprotecției prin creșterea concentrației de antioxidanți [29,30]. Astfel, ameliorarea stresului oxidativ, prin expresie antioxidantă poate reprezenta un mecanism neuroprotector puternic al preconditionării ischemice.

Preconționarea ischemică și repararea ADN-ului. O altă manifestare moleculară patologică apărută în urma stresului oxidativ reprezintă oxidarea ADN-ului. Există diferite mecanisme de deteriorare a ADN-ului în condiții de ischemie cerebrală: pe de o parte leziunile multiple ale elementelor de ADN ating un prag ireparabil, cu inducerea căilor pro-apoptotice, pe de altă parte rezervele celulare de NAD⁺ și ATP se epuizează prin recrutarea constitutivă a enzimei poli (ADP-riboza) polimeraza-1 (PARP-1) în repararea activă a ADN-ului [31, 32]. Studiile din această direcție au demonstrat că aplicarea repetată a stimulilor de preconditionare ischemică focală îmbunătățește toleranța cerebrală la ischemie letală la șobolani, prin sporirea reparației prin excizie a bazelor, mediată de β-polimerază și endonuclează apurinică / apirimidinică [33]. Astfel, potențierea capacităților celulare de reparație a ADN-ului deteriorat de stres oxidativ, ar putea fi o țintă terapeutică pentru dezvoltarea neuroprotecției endogene.

Preconționarea ischemică și mediatorii inflamatorii. Un alt mecanism al evoluției stresului oxidativ în țesutul cerebral reprezintă activarea mediatorilor inflamatori [34], ce produc leziuni ale barierei hemato-encefalice, edem cerebral și distrugerea țesutului [35]. Studiile anterioare au demonstrat potențialul preconditionării ischemice de a ameliora răspunsul inflamator după ischemie cerebrală focală prin stimularea receptorilor Toll-like (TLRs) [36]. TLRs pot activa mai multe căi proinflamatorii. Activarea TLRs prin administrarea de lipopolizaharide (preconționarea TLRs) înainte de ischemie produce o neuroprotecție antiinflamatorie puternică. Preconționarea TLRs a demonstrat diminuarea inflamației după ischemia cerebrală focală prin reducerea leucocitelor activate circulante, adeziunea limfocitară la endoteliu, infiltrarea neutrofilelor, activarea microglială și activarea căilor factorului alfa de necroză tumorală (TNF α , o citokină proinflamatorie) [37,38]. Aceste particularități ale preconditionării TLRs ar putea ameliora dereglările oxidative proinflamatorii, cu diminuarea consecințelor patologice ale ischemiei cerebrale.

Mitocondriile și alte organele în asigurarea preconditionării ischemice. Mitocondriile reprezintă

producători puternici ai formelor reactive de oxigen (FRO), sunt mediatori cheie ai morții celulare ce urmează ischemia cerebrală; la fel ei joacă un rol central în multe tulburări neurologice și, prin urmare, au devenit ținte importante pentru dezvoltarea noilor metode de tratament cu acțiune potențială neuroprotectorie [39]. Mitocondriile au arătat că au un potențial puternic în asigurarea neuroprotecției induse de preconditionarea ischemică (PCI). PCI diminuează activitatea morții cerebrale neuronale, induse de ischemie, prin mai multe mecanisme, inclusiv prin prevenirea scăderii capacității de fosforilare oxidativă, a căilor de moarte celulară dependente de mitocondrii și generarea de FRO din lanțul mitocondrial de transport al electronilor [40-43]. Datorită rolului lor esențial în neuroprotecția PCI-indusă, a fost numită “portarul preconditionării”.

PCI a arătat posibilitățile de activare ale mai multor căi, care, la rândul lor, modifică proteinele mitocondriale. Preconționarea ischemică activează canalele ATP-potasiu dependente, localizate pe membrana internă a mitocondriilor (canalele mitoK+ATP). Activarea acestor canale reprezintă o cale specifică, care asigură protecția endogenă a celulelor neuronale, gliale și a endoteliului vascular cerebral. Depolarizarea membranei mitocondriale activează protein-kinaze și mărește nivelul de Ca²⁺, care efectuează rolul protector la nivelul unității neurovasculare și barierei hemato-encefalice. Activarea canalelor mitocondriale Ca²⁺ induce vazodilatate, acționând asupra mușchilor netezi și endoteliul arterelor și arteriilor cerebrale.

Anterior a fost stabilit că, în decurs de 1 oră după PCI, canalul mitocondrial K⁺ ATP-sensibil (mitoK⁺ ATP) a fost fosforilat și activat de ϵ PKC (ϵ protein-kinaza C). Această cale a condus la inducerea căilor de toleranță ischemică prin eliberarea mitocondrială subletală de FRO [44]. A fost depistată o creștere PCI-mediată, întârziată a nivelului sinaptosomal de ϵ PKC, care a contribuit la îmbunătățirea capacității de fosforilare oxidativă mitocondrială în urma unei ischemii, care în condiții obișnuite, ar fi trebuit să fie letală. Majorarea capacității de fosforilare oxidativă a fost atribuită modificărilor posttranslaționale ϵ PKC-induse în componentele lanțului mitocondrial de transport al electronilor [45].

Îmbunătățirea capacităților de fosforilare oxidativă mitocondrială PCI-indusă în creier poate fi, de asemenea, cauzată de modificări PCI-induse în expresia genelor de fosforilare oxidativă. S-a dovedit că mai mulți factori de transcripție se translocă în nucleu în urma PCI, cum ar fi căi ale factorului nuclear kappa B (FN-kB) [46] și proteinei CREB (cyclic-AMP response element-binding) [47], gene, produsele cărora

pot media neuroprotecția PCI-indusă. Cercetătorii [48] au identificat 19 microARN-uri exprimate diferențiat în creierul preconditionat ischemic al șoarecilor după ocluzia arterei cerebrale medii. Analiza bioinformatică a genelor țintă microARN a proteinelor legate cu două PKC convenționale (β IPKC și γ PKC) și un PKC experimental (ϵ PKC) a prognozat implicarea căilor majore de generare a energiei (glicoliza sau gluconeogeneza, ciclul citrat și fosforilare oxidativă) în neuroprotecția indusă de preconditionarea ischemică. Cu toate acestea, două studii similare au sugerat că modificările PCI-induse în expresia de microARN nu au avut nici un efect asupra fosforilării oxidative mitocondriale [49, 50]. Analiza ontologiei genelor într-un alt studiu a identificat, că mitocondria reprezintă una dintre organele celulare afectate de PCI [51]. Aceste studii sugerează că preconditionarea ischemică și hipoxică afectează diferențiat expresia de microARN în căile de fosforilare oxidativă mitocondrială. Nu este exclus faptul că, PCI reglează pozitiv funcțiile mitocondriale prin modificarea directă a expresiei genelor proteinelor mitocondriale specifice, mai degrabă decât prin modificarea expresiei microARN.

În urma excitotoxicității induse de ischemia cerebrală, se modifică capacitatea neuronală de stocare a calciului (Ca^{2+}), ceea ce joacă un rol cheie în potențierea morții celulelor. In vitro, modelele de excitotoxicitate au demonstrat că stimulii de inducere a toleranței neuronale au sporit protecția neuronală împotriva excitotoxicității letale prin creșterea stocării de Ca^{2+} și scăderea absorbției mitocondriale de Ca^{2+} [52]. Un alt studiu a arătat [53] că deficitul scurt de oxigen-glucoză a crescut capacitatea mitocondrială de stocare a calciului. Aceste studii au evidențiat un alt rol important al mitocondriilor în protejarea celulelor împotriva excitotoxicității letale induse de ischemie.

Efectele preconditionării ischemice asupra aparatului Golgi și a reticulului endoplasmatic. Alte organe celulare, cum ar fi aparatul Golgi, de asemenea participă la stocarea celulară de Ca^{2+} . Un studiu anterior a demonstrat că PCI a prevenit suprimarea letală ischemic-indusă a căilor secretorii de Ca^{2+} -ATPazelor în aparatul Golgi prin prevenirea oxidării proteinelor și lipidelor membranale ale celulelor hipocampusului. De asemenea, același studiu a raportat că PCI a majorat expresia după ischemia letală a căilor secretorii Ca^{2+} -ATPazelor în mARN [54], sugerând că PCI poate media neuroprotecția prin rezervarea funcțiilor aparatului Golgi. Rolul reticulului endoplasmatic (RE) în stocarea Ca^{2+} în urma PCI încă nu este cunoscut; cu toate acestea, studiile anterioare au stabilit că PCI reduce moartea neuronală după ischemia letală, prin reducerea stresului RE [55,

56]. Un studiu recent a demonstrat că tratamentul prin PCI a redus leziunile ischemice prin creșterea nivelului de molecule chaperone, precum și prin activarea autofagiei, în cele din urmă scăzând stresul RE în timpul ischemiei letale [57]. Împreună cu capacitatea PCI de a reduce leziunile oxidative, studiile anterioare sugerează că PCI poate reduce stresul organelor, contribuind în continuare la toleranța ischemică.

Concluzii

Preconditionarea ischemică reprezintă un mecanism important de adaptare a sistemului nervos central, ceea ce duce la toleranța crescută la ischemia cerebrală letală. Mecanismele moleculare responsabile de inducerea și menținerea toleranței ischemice la nivelul creierului sunt complexe și nu sunt încă pe deplin evidențiate. În ultimii 10 ani, o mare atenție a fost acordată pentru descoperirea căilor intracelulare activate de preconditionare și responsabile de stabilirea fenotipului tolerant. Datele experimentale descrise în review-ul dat susțin ipoteza că organele celulei neuronale, în special mitocondriile, joacă un rol central în evenimentele neuroprotectoare induse de preconditionare. Într-adevar, enzimele antioxidante și proteinele implicate în reglarea homeostaziei calciului mitocondrial, reprezintă obiective noi și mediatorii implicați în răspunsul neuroprotector indus de preconditionare. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele raportate în literatura de specialitate. Astfel "preconditionarea mitocondrială" are multe efecte neuroprotectoare, atât în timpul, cât și după ischemia neurotoxică, incluzând o îmbunătățire a viabilității neuronale. Prin urmare, înțelegerea mecanismelor moleculare precise implicate în preconditionare, va furniza informații importante necesare dezvoltării unei strategii terapeutice noi și mai eficiente pentru prevenirea neurodegenerării survenite în cazul ischemiei cerebrale.

Bibliografie

1. Saver J. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis.* 2010 : 7. Suppl 1:S14-21.
2. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986. 74:1124-1136.
3. Baillieul S, Chacaroun S, Doutreleau S, et al. Hypoxic conditioning and the central nervous system: A new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries? *Exp Biol Med.* 2017 Jun; 242(11): 1198-1206.
4. Stokfisz K, Ledakowicz-Polak A, Zagorski M, et al. Ischemic preconditioning – current knowledge and potential future applications after 30 years of experience. *Adv Med Sci.* 2017 May 13; 62(2), 307-316.
5. Dinagl U, et al. Preconditioning and tolerance against cerebral ischemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol.* 2009; 8 : 398-412.

6. Arvola O, Hapanen H, Herajarvi J, et al. Remote ischemic preconditioning reduces cerebral oxidative stress following hypothermic circulatory arrest in a porcine model. *Semin Thorac Cardiovascular Surgery* 2016, 28(1): 92-102.
7. Ma X, Liu M, Liu Y, et al. Ischaemic preconditioning protects against ischemic brain injury. *Neural Regen Res* 2016, may, 11(5): 765-70.
8. Khaksari M, Mehrjerdi F, Rezvani M, et al. The role of erythropoietin in remote renal preconditioning on hippocampus ischemia/ reperfusion injury. *Journal Physiol Science*. 2017 Jan, 67(1) : 163-171.
9. Perez-Pinzon M. Excitatory and inhibitory pathways for anoxic preconditioning neuroprotection in hippocampal slices. *Adv Exp Biol*. 1999, 471:165-73
10. Maslov L. Trigger mechanism of neuroprotective effect of ischemic preconditioning. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 2011 Jun, (2): 47-54.
11. Wang Y, et al. Ischemic conditioning-induced endogenous brain protection: applications pre-, per or post-stroke. *Exp Neurol*, 2015, Oct, 272: 26-40.
12. Jiang W, Liu Q, Yuan X. Combined intervention of preconditioning and postconditioning against cerebral ischemia/ reperfusion injury. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Jan, 39(1): 30-5.
13. Berger M, Macholz F, Mairbaur H, et al. Remote ischemic preconditioning for prevention of high-altitude diseases: fact or fiction? *Journal Appl Physiol*. 2015 Nov 15, 119(10): 1143-51.
14. Nakojima T, Ochi S, Oda C, et al. Ischemic preconditioning attenuates of ischemia-induced degradation of spectrin and tau: implications for ischemic tolerance. *Neurol Sci*. 2011 Apr, 32 (2): 229-39.
15. Lu G, Shao G. Hypoxic preconditioning: effect, mechanism and clinical implication. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2014 Nov, 30(6) : 489-501.
16. Della-Morte D, et al. Genetics and genomics of ischemic tolerance: focus on cardiac and cerebral ischemic preconditioning. *Pharmacogenomics*. 2012 Nov, 13(15): 1741-57.
17. Lange-Asschenfeldt C, et al. Ischemic tolerance induction in organotypic hippocampal slices: role for the GABA(A) receptor? *Neurosci Lett*. 2005 Aug 12-19, 384(1-2): 87-92
18. Clarkson A. Anesthetic-mediated protection/ preconditioning during cerebral ischemia. *Life Sci*. 2007 Mar 6, 80(13): 1157-75.
19. Grabb M, et al. Preconditioned resistance to oxygen-glucose deprivation-induced cortical neuronal death: alterations in vesicular GABA and glutamate release. *Neuroscience*. 2002, 115(1): 173-83.
20. Dave K, et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate/ gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis. *J Neurosci Res*. 2005 Dec 1, 82(5): 665-73.
21. Tauskela J, et al. Elevated synaptic activity preconditions neurons against an in vitro model of ischemia. *J Biol Chem*. 2008 Dec 12, 283(50): 34667-76.
22. Pinto M, et al. Pharmacological induction of ischemic tolerance in hippocampal slices by sarcosine preconditioning. *Neurochem Int*. 2012 Oct, 61(5): 713-20.
23. Morris K, et al. Pathways for ischemic cytoprotection: role of sirtuins in caloric restriction, resveratrol, and ischemic preconditioning. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Apr, 31(4): 1003-19.
24. Saad M, Abdelsalam R, Kenawy S, et al. Ischemic preconditioning and postconditioning alleviates hippocampal tissue damage through abrogation of apoptosis modulated by oxidative stress and inflammation during transient global cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Chem Biol Interact*. 2015 May 5, 232:21-9.
25. Hogins J, Crawford D, Jiang X, et al. Presynaptic silencing is an endogenous neuroprotectant during excitotoxic insults. *Neurobiol Dis*. 2011 Aug, 43(2): 516-25
26. Ding D. Neuroprotection following acute ischemic stroke: efficacy of preconditioning and antioxidants. *Neurol Sci*. 2015 Apr, 36(4): 631-2.
27. Yuan H, et al. Noninvasive delayed limb ischemic preconditioning in rats increases antioxidant activities in cerebral tissue during severe ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2012 May 1, 174(1): 176-83.
28. Alkan T, et al. Effects of hypoxic preconditioning in antioxidant enzyme activities in hypoxic-ischemic brain damage in immature rats. *Turk Neurosurg*. 2008 Apr, 18(2): 165-71.
29. Glantz L, et al. Ischemic preconditioning increases antioxidants in the brain and peripheral organs after cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 2005 Mar, 192(1): 117-24
30. Shliatkhto E, et al. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. *Vestn Ross Akad Nauk*. 2012, 7:20-9.
31. Koutsogiannidis C, et al. Decreased DNA disruption in the porcine neocortex with erythromycin preconditioning during prolonged hypothermic circulatory arrest: evidence of neuroprotection. *J Card Surg*. 2015 Jun, 30 (6): 525-31.
32. Sun M, et al. Time-dependent profiles of microRNA expression induced by ischemic preconditioning in the gerbil hippocampus. *Cell Transplant*. 2015, 24(3): 367-76.
33. Li W, et al. Ischemic preconditioning in the rat brain enhances the repair of endogenous oxidative DNA damage by activating the base-excision repair pathway. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26: 181-198.
34. Koch S, et al. Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014 Jun, 34(6): 933-41.
35. Yu J, et al. Maintenance of anti-inflammatory cytokines and reduction of glial activation in the ischemic hippocampal CA1 region preconditioned with lipopolysaccharide. *J Neurol Sci*, 2010 Sep 15, 296 (1-2): 69-78.
36. Pan L, et al. Astrocytic Toll-like receptor 3 is associated with ischemic preconditioning-induced protection against brain ischemia in rodents. *PLoS One*, 2014 Jun 10, 9 (6): e99526.
37. Rostami F, et al. Morphine preconditioning protects against LPS-induced neuroinflammation and memory deficit. *J Mol Neurosci*, 2012 Sep, 48(1): 22-34.
38. McDonough A, et al. Neuroimmune response in

ischemic preconditioning. *Neurotherapeutics*, 2016 Oct, 13(4): 748-761.

39. Thompson J, et al. Signaling pathways leading to ischemic mitochondrial neuroprotection. *J Bioenerg Biomembr*, 2015 Apr, 47 (1-2): 101-10.

40. Silachev D, et al. The mitochondria-targeted antioxidants and remote kidney preconditioning ameliorate brain damage through kidney-to-brain cross-talk. *Plos One*, 2012, 7 (12): e 51553.

41. Busija D, et al. Mitochondrial mechanisms in cerebral vascular control: shared signaling pathways with preconditioning. *J Vasc Res*, 2014, 51(3): 175-89.

42. Jin Z, et al. Chemical conditioning as an approach to ischemic stroke tolerance: mitochondria as the target. *Int J Mol Sci*, 2016 Mar 8, 17(3): 351.

43. Sisalli M, et al. Endoplasmic reticulum refilling and mitochondrial calcium extrusion promoted in neurons by NCX1 and NCX3 in ischemic preconditioning are determinant for neuroprotection. *Cell death differ*, 201 Jul, 21(7): 1142-9.

44. Zhan R, et al. Ischemic preconditioning is capable of inducing mitochondrial tolerance in the rat brain. *Anesthesiology* 2002 Oct, 97(4): 896-901.

45. Correia S, et al. Mitochondria: the missing link between preconditioning and neuroprotection. *J Alzheimers Dis* 2010, 20 Suppl 2: S475-85.

46. Silachev D, et al. The mitochondrion as a key regulator of ischaemic tolerance and injury. *Heart Lung Circ*, 2014 Oct, 23(10): 897-904.

47. Sisalli M, et al. Novel cellular mechanisms for neuroprotection in ischemic preconditioning: a view from inside organelles. *Front neurol*, 2015 may 26, 6:115.

48. Racay P, et al. Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial dysfunction and mitochondrial p53 trans-

location after transient global cerebral ischemia in rats. *Neurochem Res*. 2077 Nov, 32(11): 1823-32.

49. Narayanan S, et al. Resveratrol preconditioning protects against cerebral ischemic injury via nuclear erythroid 2-related factor 2. *Stroke* 2015 Jun, 46(6): 1626-32.

50. Racay P, et al. Ischemia-induced mitochondrial apoptosis is significantly attenuated by ischemic preconditioning. *Cell Mol Neurobiol*, 2009 Sep, 29(6-7): 901-8.

51. Iijima T, et al. Calcium loading capacity and morphological changes in mitochondria in an ischemic preconditioned model. *Neuroscience Lett*, 2008, 448: 268-272.

52. Dave K, et al. Ischemic preconditioning preserves mitochondrial function after global cerebral ischemia in rat hippocampus. *Journal Cerebral Blood Flow Metab*, 2001 Dec, 21(12): 1401-10.

53. Cho S, et al. Obligatory role of inducible nitric oxide synthase in ischemic preconditioning. *Journal Cerebral Blood Flow Metab*, 2005 Apr, 25(4): 493-501.

54. Zhang H, et al. Ischemic pre-conditioning preserves brain mitochondrial functions during the middle cerebral artery occlusion in rat. *Neurol Res*, 2003 Jul, 25(5): 471-6.

55. Lin H, et al. Signal transducers and activators of transcription: STATs-mediated mitochondrial neuroprotection. *Antioxid Redox Signal*, 2011 may 15, 14(10): 1853-61.

56. Stetler R, et al. Mitochondrial biogenesis contributes to ischemic neuroprotection afforded by LPS pre-conditioning. *Journal Neurochem* 2012 Nov, 123 Suppl 2: 125-37.

57. Wang L. The protective roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels during hypoxia-ischemia-reperfusion in brain. *Neuroscience Lett* 2011 Mar 10, 491(1): 63-7.

REPERFUZIA SECTORULUI MASIV AL NUCLEULUI INFARCTULUI CEREBRAL ISCHEMIC ACUT EMISFERIAL CU UTILIZAREA TRATAMENTULUI TROMBOLITIC ÎN FEREASTRA TERAPEUTICĂ, CONFIRMATĂ PRIN PERFUZIE CT (TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ)

Tatiana Pleşcan^{1,2} – doctorand, medic imagist,

Elena Costru-Taşnic² – asist. univ.,

Mihail Gavriiliuc² – prof. univ., dr. hab. şt. med.,

Pavel Gavriiliuc¹ – cercet. şt. stagiar,

Olesea Odainic¹ – dr. şt. med.

¹IMSP Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie,

²Catedra de neurologie nr. 1, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel.: +373 79706280, plescan.t@gmail.com

Rezumat

Diagnosticul precoce al infarctului cerebral acut reprezintă un pas esenţial în tratamentul trombolitic, din cauza limitei de timp a ferestrei terapeutice. Perfuzia prin tomografie computerizată (CT) reprezintă o tehnică capabilă de a stabili diagnosticul din primele minute ale ocluziei arterelor magistrale cerebrale. Perfuzia prin tomografie computerizată oferă informaţii suplimentare despre statutul hemodinamic al ţesutului cerebral în focarul ischemic. În acest articol este prezen-

tat un caz clinic de accident vascular cerebral ischemic hiperacut, în care diagnosticul a fost stabilit prin perfuzie CT, a fost efectuată tromboliza și confirmată restabilirea fluxului sangvin prin perfuzie CT de control peste 4 zile. În concluzie, perfuzia CT reprezintă o metodă efektivă în diagnosticul urgent al infarctului cerebral ischemic, având ca scop selecția pacienților pentru tratament trombolitic, precum și aprecierea eficacității tratamentului.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral ischemic, tomografie computerizată, perfuzie, tromboliză

Summary. Reperfusion of massive acute ischemic emisferial stroke core after thrombolytic therapy in therapeutic window, confirmed by perfusion computer tomography

Early diagnosis of acute cerebral infarct represents an essential step because of the time limit for thrombolytic treatment (therapeutic window). Perfusion Computer Tomography represents a technique able to establish the diagnosis from the first minutes of the magistral cerebral arteries occlusion. Perfusion Computer Tomography offers additional information on hemodynamic status of the cerebral tissue in the ischemic outbreak. This report analyzes the clinical case of a hyper-acute ischemic stroke in the case of which the diagnosis was determined through Perfusion CT, the thrombolysis and control Perfusion CT, which was performed in 4 days and confirmed vascular reperfusion. In conclusion, Perfusion CT represents an efficient method in the urgent diagnosis of acute ischemic cerebral infarct, in patients' selection for the thrombolytic treatment, as well as in the treatment efficiency evaluation.

Key words: ischemic stroke, computer tomography, perfusion, thrombolysis

Резюме. Реперфузия массивной зоны ядра острого полушарного ишемического инсульта при помощи тромболитика в терапевтическом окне, подтвержденная с помощью перфузионной компьютерной томографии

Ранняя диагностика острого церебрального инфаркта представляет основной шаг по причине существующего ограничения во времени для тромболитического лечения (терапевтическое окно). Перфузия с помощью компьютерной томографии (КТ) представляет технику, способную установить диагноз с первых минут окклюзии магистральных сосудов мозга. Перфузия предоставляет дополнительную информацию о гемодинамическом статусе мозговой ткани в очаге ишемии. В данной статье мы представляем клинический случай гиперострого ишемического инсульта, где диагноз был установлен при помощи перфузионной КТ, был выполнен тромболитизис и подтверждено восстановление мозгового кровотока на контрольной перфузионной КТ через 4 дня. В заключении, перфузионная КТ представляет эффективный метод экстренной диагностики ишемического инфаркта, селекции пациентов для тромболитического лечения, как и для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, компьютерная томография, перфузия, тромболитизис

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a treia cauză de mortalitate în clasamentul mondial, după bolile cardiovasculare și cancer [1,2]. Cu toate acestea, pronosticul poate fi favorabil în cazul administrării tratamentului specific prin tromboliză în primele trei ore de la debutul simptomelor [3,4]. Tomografia computerizată (CT) se consideră a fi standardul de aur în diagnosticul urgent al AVC-ului și se efectuează de regulă, fiecărui pacient cu suspiciune de infarct cerebral, înainte de a iniția tratamentul trombolitic [5]. Cu imagini CT de perfuzie cerebrală (PCT), este posibil de a stabili diagnosticul precoce al ischemiei cerebrale, cu aprecierea extinderii și severității leziunii parenchimului afectat [6,7].

În acest articol vor fi analizate modificările perfuziei cerebrale în hărțile funcționale PCT, la un pacient, al cărui CT non-contrast a fost nespecific în faza hiperacută a accidentului vascular cerebral ischemic.

Caz clinic. Pacientul T., în vârstă de 66 de ani, a fost transportat de către SAMU la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie cu tulburări de vorbire și deficit motor în hemicorpul drept. Pacientul a fost adus în secția de internare peste 15 minute de la debutul simptomelor (orele 18:20). Contactul verbal cu paci-

entul a fost limitat din cauza dereglărilor de vorbire. Conform anamnezei, pacientul suferea de mai mulți ani de hipertensiune arterială, gr. III cu risc înalt, cardiopatie hipertensivă, insuficiență cardiacă de gr. II (NYHA). Examenul obiectiv a stabilit următoarele: tensiunea arterială 158/90 mm Hg, alură ventriculară 52 b/min, obezitate de gr. III, Glasgow Coma Scale – 13 puncte, hemipareză profundă pe dreapta, afazie senzo-motorie, scorul NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – 18 puncte, Modified Rankin Scale – 5 puncte. Diagnosticul clinic preventiv a fost de accident vascular cerebral ischemic acut.

Peste 20 de minute (18:40) de la debutul simptomelor, în mod urgent, a fost efectuată tomografia computerizată non-contrast (TCNC) cu vizualizarea următoarelor modificări: multiple artefacte de mișcare, sectoare cavitar-gliotice postischemice în bazinul de vascularizare a arterei cerebrale media pe stânga (14 x 7 mm parietal subcortical supraventricular), în bazinul de vascularizare a arterei cerebrale posterioare pe stânga (27 x 28 mm occipital, cortical, subcortical și periventricular), leukoaraoză periventriculară. Focare patologice hemoragice sau ischemice acute nu au fost depistate în imaginile TCNC. Imediat după

TCNC a fost efectuată investigația de perfuzie CT (PCT). PCT a fost efectuată cu ajutorul echipamentului de scanare CT 64 slices (Lightspeed, General Electric Medical Systems) cu injecție intravenoasă (prin cateterul instalat în vena cubitală, cu ajutorul injectorului automat), a 40 ml de agent de contrast iodat non-ionic, cu viteza de 4,5 ml/sec. Protocolul de scanare a inclus achiziționarea blocului de 792 de imagini dinamice consecutive, în 8 nivele, cu grosimea secțiunii de 5 mm. Regiunea de scanare a fost plasată supratentorial, începând cu nivelul nucleelor bazali și până la vertex, durata scanării a fost de 40 de secunde, potențialul tubului radiologic – 80 kV, curentul tubului – 500 mA, matricea imaginii – 512 x 512 de pi-

xeli. Datele primare au fost transmise stației de post-procesare workstation 4,5 (General Electric Medical Systems) unde, prin metoda semi-automată, au fost generate hărțile funcționale de Flux Cerebral Sangvin (FCS), Volum Cerebral Sangvin (VCS), Timp Mediu de Tranzit sangvin (TMT) și de Permeabilitate a Barierei Hemato-Encefalice (PBHE) (Fig.1). Sectorul masiv de hipoperfuzie, de tipul nucleului de infarct, a fost vizualizat cu afectarea subtotală a bazinului vizibil de vascularizare a arterei cerebrale media și a arterei cerebrale posterioare (ACP) pe stânga. Permeabilitatea barierei hematoencefalice (1,35) a fost sub limita de risc de transformare hemoragică (2, 3). Scorul ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT

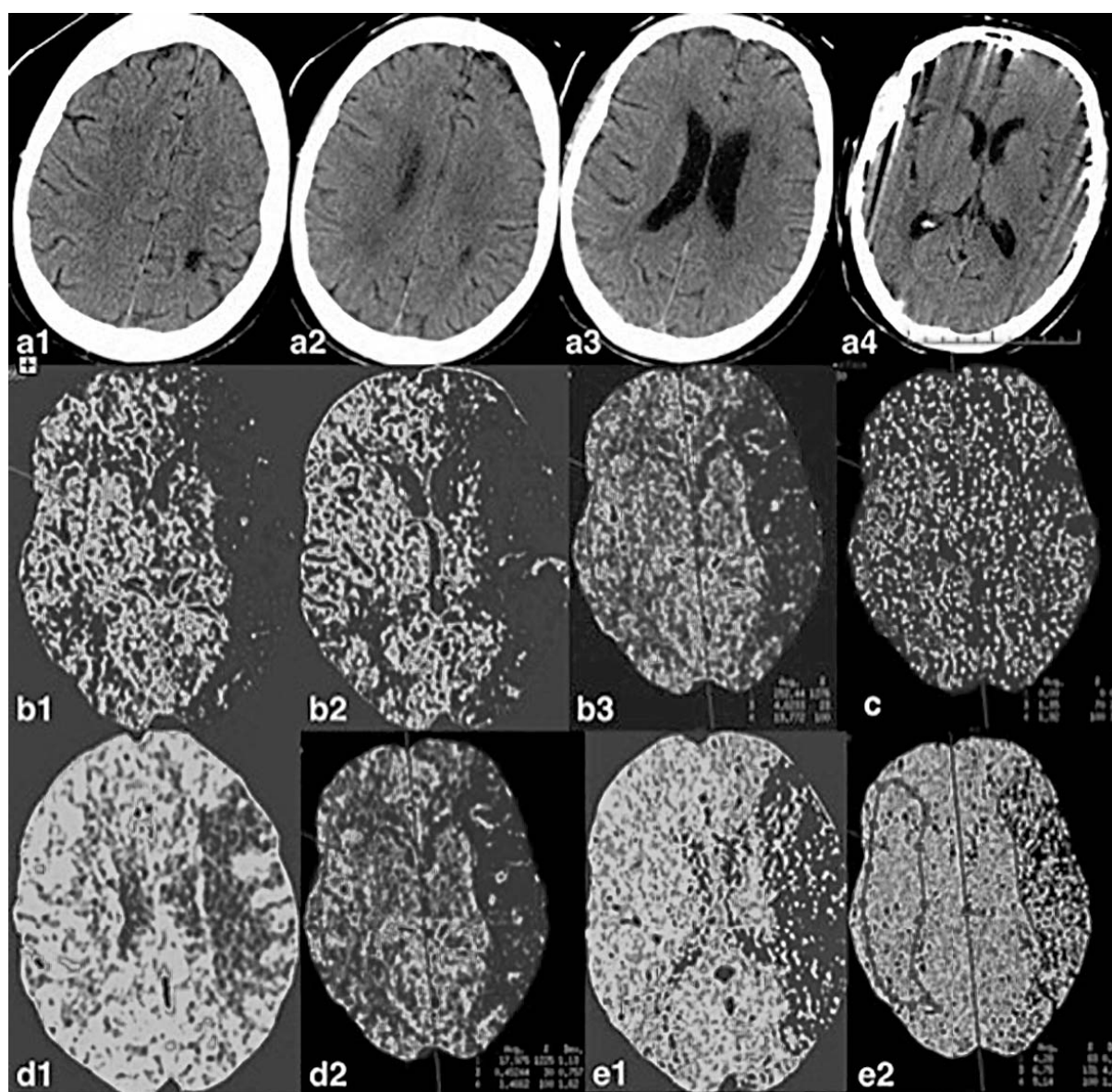


Fig. 1. Datele imagistice în faza hiperacută. a1-a4 CT non-contrast – focare sechelare postischemice subcortical fronto-parietal pe stânga, modificări angiodegenerative, focare acute – nu se determină. Perfuzie prin CT, cu selectarea manuală a regiunii de interes pe stânga și crearea sectorului “în oglindă” în emisfera dreaptă. Parametri diminuati (nucleul infarctului) în bazinul de vascularizare ACM pe stânga: b1-b3 – fluxul cerebral sangvin, c – permeabilitatea barierei hemato-encefalice, d1-d2 – volumul cerebral sangvin, e1-e2 – timpul mediu de tranzit crescut pe stânga

score) a constituit 9 puncte. Datele cantitative ale microcirculației sangvine cerebrale în sectorul de hipoperfuzie, (1) comparativ cu regiunea contralaterală sănătoasă (“în oglindă”) (2) au inclus: FCS (în ml/100 g de țesut umed cerebral/min) 1=4,62, 2=19,77; VCS (în ml/100 g de țesut umed cerebral) 1=0,45, 2=1,46; TMT (secunde) 1=6,75, 2=5,14; PBHE (ml/100g/min) 1=1,35, 2=1,91 (Fig. 2). Scorul ASPECTS la perfuzie CT a constituit 3 puncte (hipoperfuzie în M1, M2, M3, M4, M5, M6, I). La orele 20:00 (1 oră 40 de minute de la debutul simptomelor clinice) a fost administrat tratamentul de tromboliză cu Sol. Actylise 90 mg i.v., doză calculată conform masei corporale a pacientului de 103 kg (9 mg i.v. în bolus și 81 mg perfuzate timp de 60 minute). Ulterior pacientul a fost transferat în secția Terapie Intensivă Stroke, în stare gravă, cu următoarele date ale examenului obiectiv: nivelul de conștiință – sopor, tensiunea arterială – 150/75 mm Hg, puls – 73 b/min, hemiplegie pe dreapta, afazie mixtă, NIHSS – 18 puncte. La orele 20:45 starea generală a pacientului este gravă, stabilă. Pacientul este activ, îndeplinește instrucțiunile cerute, răspunde la întrebări prin mișcări ale capului. S-a mărit volumul mișcărilor în piciorul drept, Obiectiv: tensiunea arterială – 170/90 mmHg; puls – 85 b/min, temperature corporală – 36,7°C, NIHSS – 13 puncte. La orele 22:00: NIHSS – 11 puncte.

	BF	BV	MTT	PS	Base	Average
ROI 3 :						
Avg	4.623	0.452	6.754	1.349	36.096	37.359
ROI 4 :						
Avg	19.772	1.466	5.145	1.917	41.097	46.443

Fig. 2. Rezultatul cantitativ, generat de software Perfusion GE: flux cerebral sangvin (BF-blood flow), volumul cerebral sangvin (BV-blood volume), timpul mediu de tranzit (MTT – mean transit time), permeabilitatea barierei hematoencefalice (PS-permeability surface) în emisfera afectată (ROI3) și contralaterală (ROI4)

Peste 24 de ore de la debutul simptomelor a fost efectuată CT non-contrast de control, cu vizualizarea zonei mici (17 x 18 mm) de accident vascular cerebral ischemic acut-subacut în bazinul de vascularizare a arterei cerebrale medii (ACM) pe stânga – focar hipodens cortico-subcortical frontal convexital pe stânga, fără semne de transformare hemoragică. Scorul ASPECTS în imaginile TC de control – 9 puncte (Fig. 3).

La a 3-a zi de la debut, a fost efectuată ultrasonografia duplex a vaselor extracraniene, carotide și vertebrale care a relevat semne de ateroscleroză și stenoză până la 25-30%, și devieri nesemnificative ale traiectelor vasculare hemodinamice.

La a 4-a zi de la debutul simptomelor, a fost efectuată perfuzia prin tomografie computerizată, de control, care a confirmat restabilirea perfuziei cerebrale sangvine în bazinul de vascularizare a ACM și ACP pe stânga, cu sindrom de hiperperfuzie, de grad nesemnificativ în emisfera stângă. Astfel, a fost confirmat, clinic și radiologic, diagnosticul de infarct cerebral ischemic stabilit la internare. Scorul ASPECTS în imaginile perfuzionale de control a constituit 10 puncte. Cuantificarea parametrilor microcirculației sangvine cerebrale în sectorul fostei hipoperfuzii (1), comparativ cu regiunea “în oglindă” contralaterală sănătoasă (2), a confirmat restabilirea alimentării sangvine cerebrale fronto-parieto-occipitale pe stânga: FCS (în ml/100 g de țesut umed cerebral/min) 1= 24,38, 2=26,47; VCS (în ml/100 g de țesut umed cerebral) 1= 1,8, 2=1,97; TMT (în secunde) 1=5,19, 2= 5,61; PBHE 1=1,44, 2=1,52 (ml/100g/min) (Fig. 4). În imaginile CT non-contrast a fost determinată persistența focarului ischemic mic, frontal, pe stânga, fără semne de transformare hemoragică, cum și a fost prognozat în harta permeabilității barierei hemato-encefalice (Fig. 5).

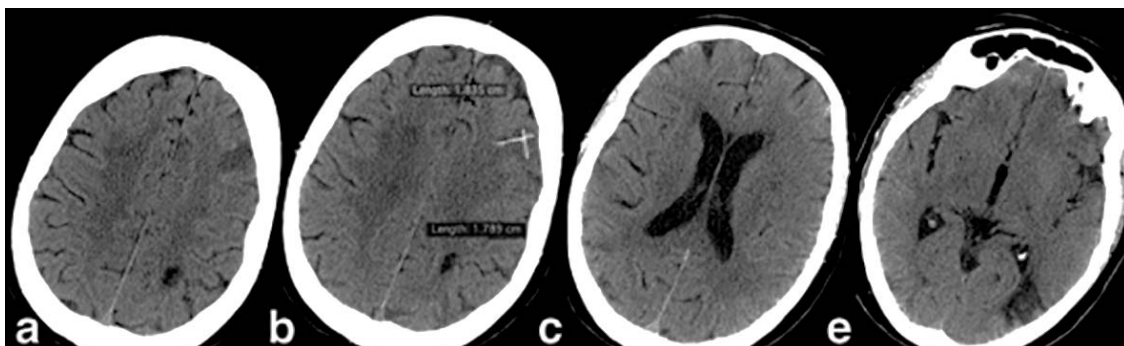


Fig. 3. CT non-contrast peste 24 de ore de la debutul simptomelor. Focar subacut ischemic (b) frontal pe stânga, focare sechelare postischemice (a, b, e)

	BF	BV	MTT	PS	Base	Average
ROI 3 :						
Avg	24.388	1.801	5.199	1.444	37.521	42.862
ROI 5 :						
Avg	26.478	1.971	5.616	1.520	39.198	44.504

Fig. 4. Rezultatul cantitativ, generat de software Perfusion GE: flux cerebral sangvin (BF-blood flow), volumul cerebral sangvin (BV-blood volume), timpul mediu de tranzit (MTT – mean transit time), permeabilitatea barierei hematoencefalice (PS-permeability surface) în emisfera afectată (ROI3) și contralaterală (ROI5)

La a 12-a zi, pacientul a fost externat în stare generală relativ satisfăcătoare, stabilă, neurologic – conștiința clară, hemodynamic – stabil, scorul NIHSS de 6 puncte (cu ameliorare de 12 puncte, comparativ cu NIHSS apreciat la internare).

Discuții. În tratamentul accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic acut, rolul esențial îl joacă stabilirea precoce a diagnosticului pentru salvarea țesutului cerebral, prin aplicarea trombolizei în fereastra terapeutică (primele 3 ore de la debutul manifestărilor clinice). Stabilirea corectă și precisă a diagnosticului, în baza examinării neurologice poate fi deseori dificilă, pentru că simptomele și semnele obiective sunt sensibile, dar nu sunt specifice. De aceea, sunt utilizate metode imagistice pentru confirmarea diagnosticului clinic și excluderea altor patologii cerebrale, cum ar fi AVC hemoragic sau procese neoplazice. Standardul de aur în imagistica AVC-ului se consideră computer tomografia (CT) non-contrast care poate fi aplicată cu ușurință în condiții de urgență medicală. CT este tipic pozitivă la 6-18 ore de la debutul infarctului cerebral ischemic, iar semnele indirecte precoce ASPECT pot fi pozitive în primele 6 ore, ceea ce nu

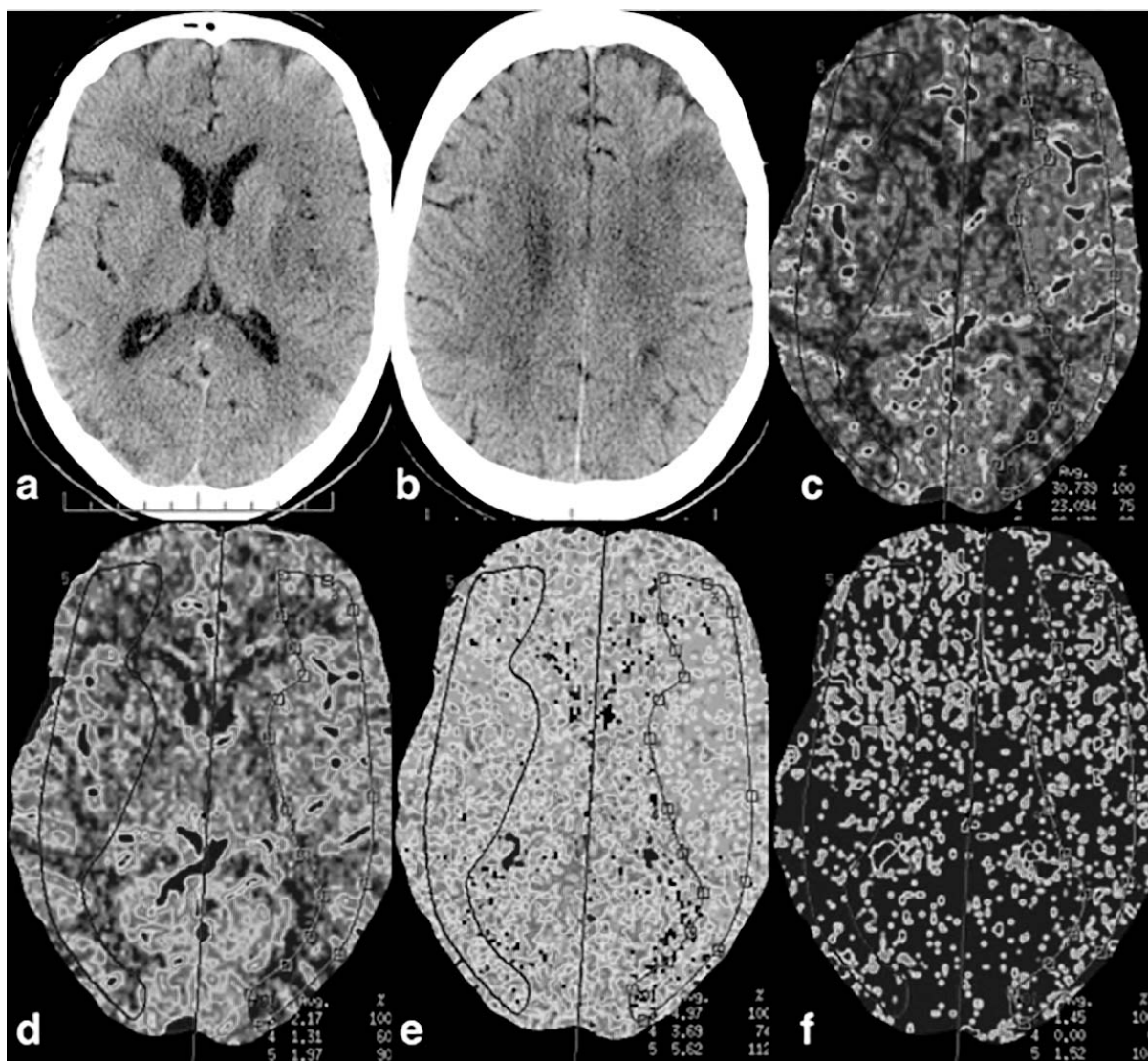


Fig. 5. CT non-contrast (a, b) și Perfuție CT de control peste 4 zile – reperfuție subtotală a focarului ischemic, c - fluxul cerebral sangvin, d - volumul cerebral sangvin, e – timpul mediu de tranzit, c - permeabilitatea barierei hemato-encefalice.

corespunde limitelor de fereastră terapeutică pentru aplicarea tratamentului specific. În cazul prezentat, în imaginile CT non-contrast nu au fost vizualizate modificări cerebrale acute, numai sechelele AVC-urilor suportate anterior. Perfuzia CT reprezintă o metodă cu precizie foarte înaltă, pentru detectarea leziunilor ischemice cerebrale din primele minute ale ocluziei arteriale.

Perfuzia cerebrală se referă la nivelul capilar sau tisular al circulației sangvine. În condiții fiziologice, creierul uman necesită un volum mare de energie pentru menținerea funcției. Deși reprezintă doar 2% din greutatea întregului corp, în repaus, creierul consumă aproximativ 20% din volumul total de oxigen [8]. Pentru păstrarea ratei metabolice crescute, o mare parte a debitului cardiac este dedicată perfuziei creierului.

Perfuzia prin tomografie computerizată evidențiază fluxul cerebral sangvin la nivelul vaselor de microcirculație, cu măsurarea diferitor parametri hemodinamici [9]: volum cerebral sangvin (VCS), flux cerebral sangvin (FCS), timpul mediu de tranzit (TMT), permeabilitatea barierei hemato-encefalice (PBHE). CBV este definit ca volumul total de sânge circulant într-un volum dat al creierului; CBF este definit ca volumul de sânge care trece prin volumul dat de creier per unitate de timp; MTT reprezintă timpul mediu de tranzitare a sângelui prin regiunea dată a creierului; PBHE reprezintă extravazarea moleculelor de agent de contrast iodată din lumenul vascular în spațiul interstițial și corelează direct cu riscul de transformare hemoragică.

În accidentul vascular cerebral ischemic, reducerea perfuziei are loc, de regulă, într-un teritoriu vascular afectat (hipoperfuzia cerebrală focală). Regiunile cu hipoperfuzie demonstrează o scădere a parametrilor FCS și VCS și timpul prelungit de tranzit de contrast cum ar fi TMT. Datorită faptului că aceste schimbări parametrice sunt detectabile la doar câteva minute după debutul accidentului vascular cerebral, ele sunt extrem de utile pentru diagnosticul precoce al accidentului vascular cerebral ischemic. Mai mult ca atât, parametrii perfuziei pot fi utilizați pentru a diferenția penumbra ischemică din nucleul infarctului. Penumbra se referă la aria de hipoperfuzie severă, suficientă pentru a cauza disfuncție neuronală (precum și simptome clinice), dar totuși încă recuperabilă,

dacă fluxul de sânge este restabilit prompt. Recuperarea penumbrei, ceea ce reprezintă scopul tratamentului trombolitic / reperfuzional, corelează cu pronosticul clinic ameliorat. Nucleul infarctului, pe de altă parte, este țesutul hipoperfuzat sever și lezat într-un mod deja ireversibil.

În concluzie, noi considerăm că utilizarea perfuziei CT furnizează informație destul de utilă pentru diagnosticarea ischemiei în faza timpurie, arată extensia ischemiei, oferă posibilitatea de prognozare a riscului de transformare hemoragică, ajută la selectarea tacticii de tratament, și este eficientă în controlul eficienței tratamentului aplicat.

Bibliografie

1. Dariush Mozaffarian, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. December 16, 2015.
2. Arnao V, Acciarresi M, Cittadini E, Caso V. Stroke incidence, prevalence and mortality in women worldwide. *Int J Stroke*. 2016 Apr;11(3):287-301. doi: 10.1177/1747493016632245.
3. Berge E, Cohen G, Lindley RI, et al. Effects of blood pressure and blood pressure-lowering treatment during the first 24 hours among patients in the Third International Stroke Trial of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015 Dec. 46 (12):3362-9.
4. Sheth KN, Smith EE, Grau-Sepulveda MV, Kleindorfer D, Fonarow GC, Schwamm LH. Drip and ship thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: use, temporal trends, and outcomes. *Stroke*. 2015 Mar. 46 (3):732-9.
5. Nicole M. Dubosh, et al. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. March 2017, Volume 48, Issue 3.
6. Allmendinger AM, Tang ER, Lui YW et-al. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT-overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198 (1): 52-62.
7. Campbell BC, Christensen S, Levi CR et-al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43 (10): 2648-53.
8. Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, et al. Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with 15O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:635-643.
9. Konostas AA, Goldmakher GV, Lee TY, Lev MH. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: theoretic basis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:662-668.

OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI DEREGLĂRILOR VEGETATIVE ÎN SISTEMUL STOMATOGNAT LA PACIENȚII CU BRUXISM NOCTURN SUB INFLUENȚA SUBSTANȚELOR PSIHOACTIVE

**Dumitru Romaniuc¹ – doctorand,
Gheorghe Bordeniuc¹ – asist. univ., doctorand,
Paula Fala³ – rezident,
Victor Lacusta² – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,
Valeriu Fala¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.**

¹Catedra de stomatologie terapeutică,

²Catedra de medicină alternativă și complementară,

³Catedra de neurologie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69120564, valeriu.fala@usmf.md

Rezumat

În articol sunt analizate dereglările vegetative în sistemul stomatognat la pacienții cu bruxism nocturn primar sub influența substanțelor psihoactive (nicotina, cafeina), depistate prin aplicarea complexului neurofiziologic Neuro-MVP (Rusia), cu utilizarea a două variante de diagnostic: potențialele vegetativ-simpatice evocate la angrenarea forțată fiziologică și la cea maximală standardizată a maxilarelor. Au fost studiați 100 pacienți cu bruxism nocturn primar, cu vârsta medie de 33,2±1,15 ani și 30 persoane sănătoase din aceeași grupă de vârstă. Divizarea pacienților în grupe a fost realizată conform recomandărilor existente în literatură: grupele „consumul zilnic de cafeină” – 1) abinenți (n = 32); 2) 1-3 cănuțe (n = 38); 3) 4-6 cănuțe (n = 19); 4) >6 cănuțe (n = 11); grupele „consumul zilnic de nicotină” – 1) abinenți (n = 30); 2) 1-5 țigarete (n = 25); 3) >5 țigarete (n = 45). Pentru determinarea nivelului stresului emoțional, am aplicat scala vizuală analogică (SVA). Înregistrarea numărului și duratei totale a înclășărilor nocturne ale maxilarelor am realizat aplicând dispozitivul SleepGuard SG5 (SUA). S-a demonstrat că optimizarea diagnosticului dereglărilor vegetative simpatice în sistemul stomatognat se poate realiza în baza aplicării concomitente a ambelor variante (angrenarea maxilarelor habituală și cea standardizată); sub acțiunea substanțelor psihoactive se manifestă diferite particularități ale proceselor de reglare vegetativă în sistemul stomatognat: cafeina provoacă preponderent dereglări cantitative în reglarea vegetativ-simpatică (sporirea amplitudinii răspunsurilor vegetative), iar nicotina provoacă preponderent dereglări calitative ale proceselor de reglare vegetativă (sporirea timpului central de reglare vegetativă).

Cuvinte-cheie: bruxism, dereglări vegetative, cafeina, nicotina

Summary. Diagnosis optimization for autonomous disorders in patients with sleep bruxism under the influence of psychoactive substances

In the article, there are analyzed the autonomous disorders in the stomatognathic system in patients with primary sleep bruxism, under the influence of psychoactive substances (nicotine, caffeine), identified by means of the neurophysiological complex Neuro-MVP (Russia), by applying 2 diagnostic variants: sympathetic skin responses during habitual physiological clenching and standardized jaw clenching. There were studied 100 patients with primary sleep bruxism, with the average age of 33,2±1,15 years and 30 healthy subjects from the same age group. Patients were divided into groups, based on the recommendations from the scientific literature: “daily intake of caffeine” – 1) no intake (n = 32); 2) 1-3 cups (n = 38); 3) 4-6 cups (n = 19); 4) >6 cups (n = 11); “daily intake of nicotine” – 1) no intake (n = 30); 2) 1-5 cigarettes (n = 25); 3) >5 cigarettes (n = 45). In order to determine the emotional stress levels, we have used the visual analogue scale (VAS). The recording of total number of clenches and total clench time has been conducted with the aid of the SleepGuard SG5 (USA) device. It has been proven that the optimization of the diagnostic process for sympathetic autonomous disorders in the stomatognathic system can be conducted by applying consequently both the diagnostic variants (the habitual and standardized jaw clenching); under the influence of psychoactive substances there can be observed various features of the processes of autonomous control in the stomatognathic system: caffeine induces mainly quantitative changes in the autonomous sympathetic control (increasing the amplitude of the autonomous responses), nicotine mainly induces qualitative disorders of the processes of autonomous control (increasing the duration of central autonomous regulation).

Key words: bruxism, autonomous disorders, caffeine, nicotine

Резюме. Оптимизация диагностики вегетативных нарушений в стоматогнатной системе у больных с ночным первичным бруксизмом под влиянием психоактивных веществ

В статье проведен анализ вегетативных расстройств в стоматогнатной системе у больных с первичным ночным бруксизмом под влиянием психоактивных веществ (никотин, кофеин), выявленные с помощью нейрофизиологического комплекса Neuro-MVP (Россия), с применением двух диагностических вариантов: вызванные

вегетативные симпатические потенциалы при физиологическом смыкании челюстей и при стандартизованном смыкании. Исследовали 100 пациентов с ночным первичным бруксизмом со средним возрастом $33,2 \pm 1,15$ лет и 30 здоровых лиц из той же возрастной группы. Разделение пациентов на группы провели в соответствии с существующими рекомендациями в литературе: группы «суточное потребление кофеина» – 1) абстиненты ($n = 32$); 2) 1-3 чашки ($n = 38$); 3) 4-6 чашек ($n = 19$); 4) >6 чашек ($n = 11$); группы «суточное потребление никотина» – 1) абстиненты ($n = 30$); 2) 1-5 сигареты ($n = 25$); 3) >5 сигарет ($n = 45$). Для определения выраженности эмоционального стресса, применяли Визуальную Аналоговую Шкалу (ВАШ). Количество и общая длительность ночных смыканий челюстей регистрировали с применением аппарата SleepGuard SG5 (США). Показано, что оптимизация диагностического процесса вегетативных расстройств в стоматогнатной системе возможно на основе совместного использования обоих диагностических вариантов (физиологическое и стандартизованное смыкание челюстей); под влиянием психоактивных веществ возникают различные варианты изменения процессов вегетативной регуляции в стоматогнатной системе: кофеин вызывает преимущественно количественные нарушения процессов вегетативной регуляции (возрастание амплитуды вегетативного ответа), никотин вызывает более выраженные качественные нарушения вегетативной регуляции (возрастание времени центрального регулирования).

Ключевые слова: бруксизм, вегетативные нарушения, кофеин, никотин

Introducere. Actualmente, metodele de investigație neuro-stomatologică capătă o răspândire tot mai mare, deoarece în baza lor, apare posibilitatea de diferențiere a pacienților cu patologii stomatologice și neurologice, nu doar în aspect clinic, dar și în aspect patogenic și terapeutic.

În ultimii ani, au apărut primele publicații referitor la rolul sistemului nervos vegetativ în patogeneza afecțiunilor stomatologice [1,2]. În special se studiază particularitățile proceselor de reglare vegetativă la pacienții cu bruxism nocturn primar, deoarece în etiopatogeneza acestei maladii, componenta psihovegetativă ocupă locul central [3,4]. Relația dintre sistemul nervos vegetativ, emoții și bruxism este foarte complexă și studiată insuficient. Încă în anii '70 ai secolului trecut a fost demonstrat că potențialele vegetative simpatice cutanate, obținute prin stimularea electrică a membrilor superioare și inferioare se modifică esențial la pacienții cu bruxism nocturn. Aceste modificări vegetative, sunt asociate cu fenomenul de activare psihovegetativă (*arousal*), care în ultimii ani se consideră un semn important în patogeneza bruxismului nocturn primar [3]. În baza unei metode noi – jc.SSR (*jaw clenching sympathetic skin responses*) s-a demonstrat, că la pacienții cu bruxism sunt prezente dereglări vegetative asociate cu activitatea sistemului stomatognat [1]. Autorii au demonstrat că o angrenare maximală habituală a maxilarelor poate induce un răspuns vegetativ normal sau anormal.

Problema studierii proceselor vegetative în sistemul stomatognat la pacienții cu bruxism, este actuală și în aspectul consumului în viața cotidiană a substanțelor psihoactive, în special a nicotinei și cafeinei. Nicotina dereglează procesele de reglare vegetativă (sporește esențial activitatea simpatică, provoacă vasoconstricție, modifică nivelul de epinefrină și norepinefrină în sânge); imediat după fumat s-a constatat o sporire a amplitudinii potențialului vegetativ simpatic cutanat [5].

Sub influența cafeinei sporește activitatea simpatică musculară, însă problema studiată devine mult mai complexă în lumina unor investigații, conform cărora, consumul cafelei decofeinizate, a provocat de asemenea sporirea esențială a activității simpatice [6].

Mecanismele de influență a substanțelor psihoactive asupra verigilor patogenetice ale bruxismului nocturn primar nu sunt clare, se presupune că un rol mai important îl au sistemele dopaminergice cerebrale [3,7,8].

Scopul studiului: diagnosticul dereglărilor vegetative simpatice în sistemul stomatognat la pacienții cu bruxism nocturn primar sub acțiunea nicotinei și cafeinei.

Material și metode. În studiu au fost înrolați 100 persoane cu bruxism nocturn primar cu vârsta medie de $33,2 \pm 1,15$ ani și 30 persoane sănătoase din aceeași grupă de vârstă.

Criterii de includere în cercetare: diagnosticul clinic pozitiv al bruxismului nocturn primar, confirmat prin înregistrarea obiectivă a episoadelor nocturne; dentiție completă sau cu edentație parțială de până la 1-3 dinți; vârsta pacienților între 18-50 ani; prezența acordului pacientului pentru participare în cercetare; pacienți cooperanți. *Criterii de excludere din cercetare:* vârsta în afara limitelor stabilite; alte forme clinice ale bruxismului (afecțiuni ale sistemului nervos central, epilepsie, parkinsonism etc.); prezența anomaliilor și semnelor inflamatorii în sistemul stomatognat; prezența semnelor de afectare organică cu decompensarea activității mușchilor masticatori (activitatea bioelectrică conform EMG în stare de relaxare mai mică de 30 mcV); diferite maladii acute și cronice în perioada de acutizare, parazitoze; alcoolism, narcomanie, toxicomanie, prezența bolilor psihice; tratament cu remedii psihotrope, anticonvulsante, miorelaxante; lipsa acordului pacientului pentru participare în cercetare; pacienții necooperanți.

Toți pacienții au fost investigați conform protocolului modern de diagnosticare a bruxismului nocturn, prin aplicarea metodelor clinice și paraclinice stomatologice (anamneza, examenul clinic stomatologic, tomografia computerizată etc.) [3,4,9].

Pentru determinarea cantitativă a stresului emoțional, am aplicat scala vizuală analogică (SVA). La persoanele sănătoase, expresia SVA-stres era de $3,80 \pm 0,35$ pt. Am înregistrat numărul total de încheștări în timpul somnului nocturn (*TNC – total number of clenching*) și durata totală de încheștare (*TCT – total clench time*), aplicând dispozitivul portabil *SleepGuard SG5 (Hollistic Technologies LLC, SUA)* [10]. La persoanele sănătoase, indicii TNC constituiau $3,4 \pm 0,95$ un., indicii TCT – $3,6 \pm 0,68$ s.

Potențialele evocate vegetative am înregistrat în condiții de încheștare a maxilarelor (*jaw clenching sympathetic skin responses – jc.SSR*) în două variante: prima variantă descrisă în literatură [2] – jc.SSR-H – potențial vegetativ-simpatic evocat habitual la angrenarea forțată a maxilarelor; a doua variantă, propusă de noi – potențial vegetativ-simpatic evocat la angrenarea maximală standardizată a maxilarelor (aplicarea unui rulou de bumbac între dinți, la nivelul premolarilor/molarilor – potențial vegetativ evocat în condiții de standardizare – jc.SSR-S). Pentru determinarea jc.SSR la angrenarea forțată a maxilarelor am aplicat complexul computerizat multifuncțional *Neuro-MVP (Neurosoft, Rusia)*. Am analizat amplitudinea potențialelor vegetative simpatic cutanate (A_2) și perioada de restabilire a nivelului inițial a potențialelor vegetative, după apariția undei A_2 (indicele T, s). Acești indici dau posibilitatea de a aprecia particularitățile reglării vegetative la o angrenare forțată a maxilarelor, atât în aspect cantitativ (A_2), cât și calitativ (T). Micșorarea amplitudinii A_2 reflectă sporirea activității centrelor trofotropi (parasimpaticotonie), iar mărirea A_2 este caracteristică pentru sporirea activității centrilor ergotropi (simpaticotonia) [11] (fig. 1).

La persoane sănătoase, indicii reglării vegetative aveau următoarele valori: jc.SSR-H, A_2 – $2,1 \pm 0,27$

mV; jc.SSR-H, T – $9,8 \pm 0,31$ s; jc.SSR-S, A_2 – $1,31 \pm 0,12$ mV; jc.SSR-S, T – $9,4 \pm 0,32$ s.

Am analizat dinamica indicilor vegetativi sub influența substanțelor psihoactive (nicotina, cafeina). Acțiunea cafeinei am determinat conform numărului de cănuțe de cafea consumate în 24 de ore (cantitatea aproximativă de cafeină per cănuță de cafea espresso este de 97-125 mg); aprecierea tabagismului am realizat conform numărului de țigarete fumate în 24 de ore (1 țigaretă conține aproximativ 8 mg de nicotină). Divizarea pacienților în grupe, am realizat conform recomandărilor lui Rintakoski K. [8]: grupele „consumul zilnic de cafeină” – 1) abstenenți (n = 32); 2) 1-3 cănuțe (n = 38); 3) 4-6 cănuțe (n = 19); 4) >6 cănuțe (n = 11); grupele „consumul zilnic de nicotină” – 1) abstenenți (n = 30); 2) 1-5 țigarete (n = 25); 3) >5 țigarete (n = 45).

Rezultate. În investigațiile noastre, pentru prima dată, s-a observat că consumul excesiv al cafeinei (mai mult de 6 cănuțe pe zi) conduce la dereglări ale activității sistemului vegetativ simpatic în sistemul stomatognat (jc.SSR-H, A_2 , jc.SSR-S, A_2 ; Tabelul 1). Sub influența cafeinei nu se atestă mărirea timpului central de conducere (jc.SSR, T, s) în procesele de reglare vegetativă, fapt care confirmă efectele stimulative ale cafeinei. Rezultatele obținute demonstrează, că dereglările vegetative simpatic cantitative (A_2 , mV) în sistemul stomatognat la pacienții cu bruxism nocturn primar care consumă cafeină se poate realiza în baza aplicării variantei diagnostice jc.SSR-H ($p < 0,05$), cât și în baza jc.SSR-S, ultima fiind mai informativă ($p < 0,01$).

Indicii manifestărilor stresului emoțional (SVA-stres) la pacienții cu bruxism nocturn primar se deosebesc esențial în funcție de doza de cafeină consumată; persoane abstinente – $4,8 \pm 0,31$ pt., consum a 1-3 cănuțe – $5,2 \pm 0,33$ pt., consum a 4-6 cănuțe – $6,1 \pm 0,32$ pt., consum a mai mult de 6 cănuțe – $6,7 \pm 0,23$ pt. Deosebiri statistice în comparație cu abstenenții s-au evidențiat în grupul pacienților cu consum de 4-6 cănuțe în 24 ore ($p < 0,01$) și în grupul cu consum mai mult de 6 cănuțe ($p < 0,001$).

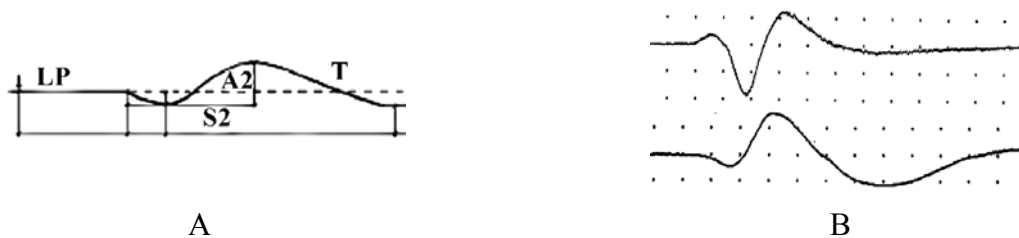


Figura 1. Răspunsul evocat vegetativ simpatic cutanat [11].

A – unda răspunsului vegetativ simpatic reprezentată schematic; **B** – undele răspunsului vegetativ la un pacient cu bruxism nocturn primar; **LP** – perioadă latentă (s); **S₂** – perioadă de creștere maximă a amplitudinii jc.SSR (s); **A₂** – amplitudinea jc.SSR (mV); **T** – timpul (s) de restabilire a valorilor inițiale.

Tabelul 1

Indicii manifestărilor vegetativ-simpatice în sistemul stomatognat vs. consumul de cafeină per 24 ore la pacienții cu bruxism nocturn primar

Indicii jc.SSR	Consumul de cafeină			
	Abstinenți (n=32)	1 – 3 cănuțe (n=38)	4 – 6 cănuțe (n = 19)	>6 cănuțe (n = 11)
jc.SSR-H, A ₂ , mV	3,1 ± 0,41	3,8 ± 0,29	3,8 ± 0,43	4,6 ± 0,38*
jc.SSR-H, T, s	10,1 ± 0,36	10,2 ± 0,33	10,5 ± 0,37	10,4 ± 0,32
jc.SSR- S, A ₂ mV	2,15 ± 0,26	2,73 ± 0,22	2,82 ± 0,34	3,5 ± 0,38**
jc.SSR-S, T, s	9,8 ± 0,31	10,0 ± 0,36	9,9 ± 0,35	10,1 ± 0,34

Notă: deosebiri statistice vs. abstinenți (*- p < 0,05; **- p < 0,01).

Indicii TNC vs. consumul de cafeină la pacienții cu bruxism nocturn primar: abstinenți – 38,7 ± 7,29 un., consumul de 1-3 cănuțe – 50,1 ± 7,14 un., consumul a 4-6 cănuțe – 50,8 ± 6,88 un., consumul mai mult de 6 cănuțe – 60,9 ± 6,63 un. Indicii TCT vs. consumul de cafeină la pacienții cu bruxism nocturn primar: abstinenți – 60,37 ± 8,63 s, consumul de 1-3 cănuțe – 88,67 ± 7,91 s, consumul a 4-6 cănuțe – 86,61 ± 8,55 s, consumul mai mult de 6 cănuțe – 111,45 ± 6,89 s.

Tabelul 2

Indicii manifestărilor vegetativ-simpatice în sistemul stomatognat vs. consumul de nicotină per 24 ore la pacienții cu bruxism nocturn primar

Indicii jc.SSR	Consumul de nicotină		
	Abstinenți (n = 30)	1-5 țigarete (n = 25)	>5 țigarete (n = 45)
jc.SSR-H, A ₂ , mV	3,5 ± 0,39	3,8 ± 0,32	4,2 ± 0,42
jc.SSR-H, T, s	9,5 ± 0,36	10,1 ± 0,38	10,3 ± 0,37
jc.SSR- S, A ₂ mV	2,7 ± 0,24	2,8 ± 0,26	2,9 ± 0,27
jc.SSR-S, T, s	9,5 ± 0,31	9,7 ± 0,35	11,0 ± 0,32**

Notă: deosebiri statistice vs. abstinenți (**- p < 0,01).

După cum se vede din Tabelul 2, la pacienții care fumau mai mult de 5 țigarete pe zi se atestă creșterea statistic semnificativă a perioadei jc.SSR-S,T (perioada de restabilire a potențialului vegetativ simpatic cutanat). Deci fumatul intensiv are o acțiune negativă asupra calității proceselor de reglare vegetativă, în special asupra vitezei proceselor cerebrale. Aceste modificări pronunțate calitative se manifestă de rând cu tendințele schimbării valorilor jc.SSR-H,A₂ și jc.SSR-S,A₂. Indicii obținuți reflectă creșterea activității vegetative simpatice în sistemul stomatognat.

Indicii manifestărilor stresului emoțional (SVA-stres) vs. consumul de nicotină la pacienții cu bruxism nocturn primar se prezintă în felul următor: abstinenți – 5,1 ± 0,29 pt.; fumători de 1-5 țigarete – 6,1 ± 0,33 pt.; fumători mai mult de 5 țigarete – 5,9 ± 0,21 pt. Deosebiri statistice (p < 0,05) în comparație

cu abstinenții s-au evidențiat la fumători de 1-5 și mai mult țigarete în 24 ore.

La persoanele abstinente, valorile TNC erau egale cu 41,4 ± 6,45 un., iar TCT – 63,34 ± 6,83 s. La pacienții cu bruxism nocturn care fumează 1-5 țigarete, TNC are valori 43,8 ± 6,0 un., iar TCT – 77,96 ± 8,15 s; la pacienții cu bruxism nocturn care fumează mai mult de 5 țigarete, TNC are valori 63,0 ± 5,37 un., iar TCT – 117,18 ± 7,76s.

Discuții. Potențialele vegetative simpatice (jc.SSR) apar ca rezultat al reflexelor somatovegetative suprasedimentare, hipotalamusul fiind generatorul principal, iar modularea reacției vegetative este realizată de mai multe structuri ale creierului – inclusiv și de sistemul limbic, care joacă un rol important în reglarea proceselor psihovegetative [1,2,5].

Rezultatele obținute demonstrează că, consumul cafeinei și nicotinei este asociat cu un nivel sporit al stresului emoțional. Consumul cafeinei de 4-6 cănuțe și mai mult în 24 de ore conduce la tensionare psihoețională, direct proporțională cu cantitatea consumată. Aceste rezultate confirmă datele din literatură – cafeina influențează activitatea neuronilor cortico-cerebrali și modifică puternic starea psihoețională, sporește anxietatea și senzațiile subiective de tensionare musculară [8].

În literatură, există publicații în care se demonstrează că creșterea consumului de cafeină sporește riscul de apariție și gradul de severitate a bruxismului nocturn [12]. Însă în alte investigații, aceste date nu au fost confirmate [13]. Rezultatele noastre demonstrează că consumul cafeinei în funcție de doză, sporește valoarea indicelui TCT (durata totală a înclăștărilor nocturne), însă consumul mai mult de 6 cănuțe pe zi este doza care mărește cel mai mult durata totală a înclăștărilor în timpul somnului (111,45 ± 6,89 s, p < 0,001). Aceste date dau posibilitatea de a constata faptul că la pacienții cu bruxism nocturn primar, cafeina influențează în primul rând și cel mai puternic durata totală a înclăștărilor (TCT), comparativ cu acțiunea mai slabă asupra numărului total de înclăștări (TNC). În acest context,

este important de menționat rezultatele obținute de Bastien R. et al. [14] care au demonstrat că activitatea bioelectrică a mușchilor maseter la pacienții cu bruxism nocturn, sub influența consumului de cafeină nu s-a modificat semnificativ în comparație cu acțiunea placebo. Posibil, că influența cafeinei se manifestă în primul rând prin menținerea și prelungirea activității patologice a mușchilor masticatori, având un efect mai puțin pronunțat în declanșarea episoadelor noi de bruxism. Această ipoteză se bazează pe rezultatele obținute în studiul nostru, conform căroră, se atestă modificări mult mai pronunțate a duratei totale de încleștări (TCT), comparativ cu numărul total de încleștări (TNC).

În studiul realizat, am stabilit că persoanele fumătoare au un nivel al SVA-stres destul de mare – se poate presupune că stresul emoțional înalt impune persoana să fumeze. Rezultatele obținute confirmă datele din literatură, conform căroră pătrunderea primară a nicotinei în organism poate declanșa starea de stres, iar lipsirea organismului de nicotină creează o stare de stres și mai pronunțată [7,8]. Conform altor studii, nicotina poate diminua stările de tensionare psihoemoțională [15] sau poate modifica starea psihovegetativă asociată cu apariția senzației de plăcere (efect hedonic) [5]; nicotina, concomitent cu sporirea nivelului de tensionare psihoemoțională și psihovegetativă, mărește excitabilitatea neuromusculară cu apariția hipertonusului muscular [7].

Am stabilit că fumatul intensiv produce dereglări vegetative în sistemul stomatognat, care fără îndoială, contribuie la menținerea/agravarea episoadelor de bruxism nocturn, deoarece în patogeneza acestora, simpaticotonia este o verigă importantă [3]. Alți autori au demonstrat că nicotina provoacă sporirea activității simpatică concomitent cu diminuarea activității parasimpatice [16]. În studiile noastre, pentru prima dată, a fost demonstrat că fumatul intensiv nu doar că agravează manifestările motorii a bruxismului nocturn, dar și conduce la apariția dereglărilor vegetative în sistemul stomatognat înregistrate obiectiv prin aplicarea metodei jc.SSR. Însă aceste mecanisme la pacienții cu bruxism nocturn necesită un studiu aprofundat.

În sumar, putem constata că în baza investigațiilor noastre, au fost evidențiate particularitățile reglării vegetative în sistemul stomatognat prin aplicarea metodei jc.SSR în 2 variante: indicii vegetativi în stare de angrenare maximală forțată habituală (jc.SSR-H), indicii vegetativi în stare de angrenare maximală forțată standardizată (jc.SSR-S). Rezultatele denotă că aplicarea consecutivă a ambelor variante ale metodei jc.SSR optimizează procesul diagnostic al dereglărilor vegetative cantitative și calitative în sistemul sto-

matognat la pacienții cu bruxism nocturn. Aplicarea ambelor variante ale metodei jc.SSR în stomatologie și în neurologia clinică lărgeste considerabil posibilitățile de diagnostic a dereglărilor vegetative în sistemul stomatognat și respectiv, permite individualizarea și optimizarea tratamentului complex.

Concluzii

1) Diagnosticul dereglărilor vegetative simpatică în sistemul stomatognat se poate realiza în baza analizei comparative a indicilor obținuți prin două variante ale metodei de înregistrare a potențialelor evocate vegetative aplicate consecutiv: varianta cu angrenare forțată habituală a maxilarelor (jc.SSR-H) și varianta cu angrenare standardizată (jc.SSR-S).

2) Sub acțiunea substanțelor psihoactive se manifestă diferite particularități ale proceselor de reglare vegetativă în sistemul stomatognat: cafeina provoacă preponderent dereglări cantitative în reglarea vegetativ-simpatică, manifestate prin sporirea amplitudinii răspunsurilor vegetative, iar nicotina provoacă preponderent dereglări calitative ale proceselor de reglare vegetativă, manifestate prin sporirea timpului central de reglare vegetativă.

Bibliografie

1. Schestatsky P., Vidor L., Genari B., *Sympathetic skin response evoked by jaw clenching in patients with bruxism*. In: *20th meeting of the European Neurological Society 19-23 June 2010, Berlin, Germany*. J. Neurol., 2010, 257(S1):99.
2. Yldiz S.K., *Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation*. Auton. Neurosci., 2007, 134(1-2):85-91.
3. Lavigne G., Tuomilehto H., Macaluso G., *Pathophysiology of sleep bruxism*. In: *Sleep medicine for dentists. A practical overview*. Quintessence, Hanover, 2009, p. 117-124.
4. Shetty S., Pitti V., *Bruxism: a literature review*. J. Ind. Prosth. Soc., 2010, 10(3):141-148.
5. Nagvi N.H., *Skin conductance responses are elicited by the airway sensory effects of puffs from cigarettes*. Int. J. Psychophysiol., 2006, 61(1):77-86.
6. Corti R., Binggeli C., *Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content*. Circulation, 2002; 106:2935-2940.
7. Gilea A., *Rolul sistemelor monoaminergice ale encefalului în patogeneza și terapia tabagismului cu aplicarea acupuncturii și oxytocinei*. Chișinău, 1999, 148 p.
8. Rintakoski K., *Sleep bruxism – genetic factors and psychoactive substances*. Unigrafia, Helsinki, 2013, 94 p.
9. Tosato J.P., Caria P.H., *Correlation of stress and muscle activity of patients with different degrees of temporomandibular disorder*. J. Phys. Ther. Sci., 2015, 27:1227-1231.
10. *Sleep Guard SG5 User manual*. Hollistic Technologies LLC, Arlington, 2014, 19 p.

11. Kucera P., Goldenberg Z., Kurca E., *Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use.* Bratisl. Lek. Listy, 2004, 105(3):108-116.
12. Molina O.F., Santos J., *Oral jaw behaviors in TMD and bruxism: a comparison study by severity of bruxism.* Cranio, 2001, 19(2):114-122.
13. Abe I., Sukanuma T., Ishii M., *Association of genetic, psychological and behavioral factors with sleep bruxism in a Japanese population.* J. Sleep Res., 2012, 21(3):289-296.
14. Bastien R., Gale E., Mohle N., *An exploratory study on increases in masseter muscle activity induced by caffeine.* J. Canad. Dent. Association, 1990, 56(10):943-947.
15. Evatt D., *Smoking, arousal and affect: the role of anxiety sensitivity.* J. Anxiety Disord., 2010, 24(1):114-123.
16. Papathanasiou G., Mamali A., *Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide.* Health Sci. J., 2014, 8(2):274-278.

METODA REFLEXO-BRUXISM-REGLATOARE: EFICIENȚA ÎN FUNCȚIE DE NIVELUL STRESULUI EMOȚIONAL

Victor Lacusta¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med., acad. AȘM,
Dumitru Romaniuc² – doctorand,
Victoria Cereș¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Angela Gîlea¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Irina Șincarenco¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Paula Fala³ – rezident

¹**Catedra de medicină alternativă și complementară,**

²**Catedra de stomatologie terapeutică,**

³**Catedra de neurologie,**

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 287546, medalternativa@usmf.md

Rezumat

În lucrare este descrisă metoda reflexo-bruxism-reglatoare (acțiunea mecanică asupra zonelor auriculare reflexogene ale sistemului stomatognat în asociere cu mișcările ritmice ale mandibulei timp de 3 min, cu intervale de 1-2 min) pentru autoajutorare la pacienții cu bruxism nocturn primar și stres emoțional pronunțat. Au fost investigați 30 pacienți cu bruxism nocturn primar și 30 persoane sănătoase în stare de confort relativ și în stare de stres emoțional, expresia căruia s-a determinat prin aplicarea *termometrului stresului* (scala analogică de autoapreciere a stresului, VAS-stres). Au fost aplicate teste psihometrice de determinare a calității somnului și metoda de apreciere a proceselor de reglare vegetativă în sistemul stomatognat (potențiale vegetative simpatice cutanate). S-a demonstrat, că metoda propusă diminuează manifestările stresului emoțional, ameliorează somnul nocturn, contribuie la normalizarea activității proceselor de reglare vegetativă în sistemul stomatognat, ceea ce conduce la transformarea bruxismului *streso-patogen* în bruxism *streso-sanogen*.

Cuvinte-cheie: bruxism nocturn, dereglări vegetative, stres emoțional, auto-ajutorare

Summary. Efficiency of bruxism reflex-control method depending on the emotional stress level

In the article the *bruxism reflex-control method* (mechanical action on reflexogenic auricular areas for the stomatognathic system associated with rhythmic mandible movements for a period of 3 minutes, with 1-2 minute intervals) as a self-aid measure for patients with primary sleep bruxism and pronounced emotional stress is described. There were investigated 30 patients with primary sleep bruxism and 30 healthy persons in a relative state of comfort and during emotional stress, the latter being determined by applying a measurement scale (*visual analogue scale* – VAS). There were used psychometric tests for assessing the sleep quality and a method for assessing the processes of autonomous regulation in the stomatognathic system (*autonomous sympathetic skin response*). There has been shown that the proposed method diminishes the manifestation of emotional stress, improves sleep quality, contributes to the normalization of autonomous regulation processes in the stomatognathic system, which in its turn leads to the transformation of bruxism from a *stress-pathogenic* variant into a *stress-sanogenic* one.

Key words: sleep bruxism, autonomous disorders, emotional stress, self-aid

Rezюме. Metod reflexo-bruxism reguляции: ефективность в зависимости от уровня эмоционального стресса

В статье приводятся сведения о методе рефлексо-бруксизм регуляции (механическое воздействие на аурикулярные рефлексогенные зоны стоматогнатной системы в сочетании с ритмическими движениями нижней челюсти в течении трех минут с интервалами в 1-2 минуты) для оказания самопомощи у больных страдающих ночным первичным бруксизмом и выраженными проявлениями эмоционального стресса. Всего обследовано 30 пациентов с ночным бруксизмом и 30 здоровых лиц, находящихся в состоянии относительного комфорта и в состоянии эмоционального стресса, выраженность которого определяли с применением термометра стресса (визуальная аналоговая шкала – ВАШ). Были использованы психометрические тесты определения качества ночного сна и метод определения вегетативной регуляции в стоматогнатной системе (вызванные кожные симпатические потенциалы). Было показано, что предлагаемый метод уменьшает выраженность эмоционального стресса, улучшает показатели ночного сна, способствует нормализации процессов вегетативной регуляции в стоматогнатной системе, что в свою очередь приводит к трансформации стрессо-патогенного бруксизма в стрессо-саногенный.

Ключевые слова: ночной бруксизм, вегетативные нарушения, эмоциональный стресс, самопомощь

Introducere. Bruxismul, conform opiniei multor autori, este considerat drept răspuns fizic (somatic) la un stres emoțional, însă rezultatele obținute în ultimii ani atestă o interdependență mult mai complexă ale acestor fenomene [8]. A fost demonstrat experimental, că stările de stres sunt asociate cu contacte ocluzale mai frecvente și mișcări ale mandibulei asemănătoare cu cele apărute în bruxismul nocturn (BN) [5]. Stresul cronic rezultă cu apariția disfuncțiilor musculare în sistemul stomatognat de la 34,0% până la 46,2% cazuri și provoacă modificări severe ale reflexelor maseterice [9,10]. Pe de altă parte, prezența stresului cronic diminuează pragul de apariție a BN [7]. Problema devine dificilă, deoarece stresoreactivitatea la pacienții cu BN este determinată și de predispoziția genetică la anumite reacții psihomotorii [3].

Actualmente, în cadrul tratamentului complex al bruxismului, se aplică metode și tehnologii de diminuare a stresului emoțional, ameliorare a somnului, diminuare a durerilor musculare etc. [2,4,11]. O metodă de autoajutorare la pacienții cu BN poate fi considerată benefică atunci când se atestă și o ameliorarea stării psihoemoționale și psihovegetative, pe lângă diminuarea manifestărilor episodului de bruxism. Reieșind din cele relatate, ne-am propus drept obiectiv, elaborarea unei metode capabile să influențeze mai puternic de-reglările psihomotorii la pacienții cu BN în condiții de tensionare psihoemoțională (stres emoțional). În căutarea acestei tehnologii, ne-am axat pe posibilitățile terapeutice ale zonelor reflexogene auriculare, asociate cu sistemul stomatognat [6,12] (fig. 1).

Zona lobulului auricular prezintă un interes deosebit pentru specialiștii din stomatologie, reieșind din particularitățile inervației acestei zone – nervul facial (VII), trigemen (V), glosofaringean (IX), vagus (X) și plexul cervical ($C_2 - C_3$) – nervi care participă la reglarea multor funcții a sistemului stomatognat și realizarea conexiunilor cu alte sisteme ale organismului [12]. Pe de altă parte, stimularea terminațiilor aces-

tor nervi, creează condiții favorabile pentru modificarea esențială a activității structurilor trunchiului cerebral implicate în reglarea activității sistemului stomatognat. Inervația comună a lobulului auricular și a structurilor sistemului stomatognat dă posibilitatea de interacțiune neurofiziologică a aferențelor parvenite din ambele zone, cu efecte de stimulare, inhibare etc.

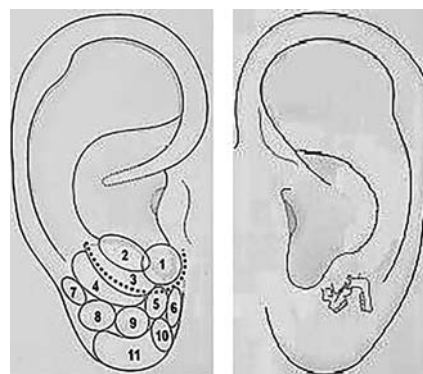


Figura 1. Proiecția structurilor cerebrale și a sistemului stomatognat pe lobulul pavilionului auricular [6, 12]

Notă: 1 – hipofiza; 2 – hipotalamusul; 3 – formația reticulară; 4 – sistemul limbic; 5 – talamus; 6 – lobul frontal; 7 – proiecția corticală vestibulară; 8 – proiecția corticală auditivă; 9 – proiecția corticală vizuală; 10 – proiecția corticală motorie; 11 – proiecția corticală somatoviscerală.

Nervii menționați posedă conexiuni foarte complexe, care participă atât în mecanismele patogenetice ale BN (sensibilitatea nociceptivă, hiperactivitatea mușchilor masticatori, activitatea reflexo-ocluzală etc.), cât și în mecanismele sanogene la această categorie de pacienți.

Material și metode. Pornind de la posibilitatea teoretică de a influența activitatea sistemului stomatognat prin acțiunea asupra zonelor reflexogene auriculare, am elaborat o metodă numită *reflexo-bruxism-reglatoare* (metoda RBR). Primul component al acestei metode este acțiunea mecanică (masaj, întinderea, presarea, frecarea) asupra lobulului auricular cu scop de a influența prin nervii respectivi asupra structurilor

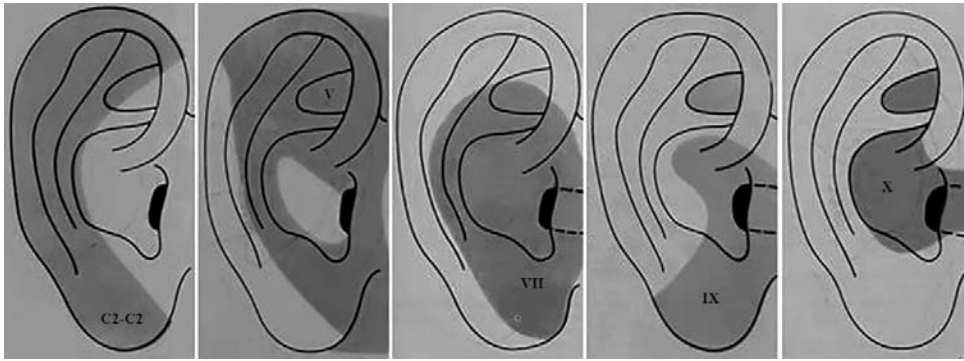


Figura 2. Zonele de inervație a pavilionului auricular: plexul cervical (C2-C3), nervul trigemen (V), nervul facial (VII), nervul glosolaringeal (IX), nervul vagus (X) [12]

trunchiului cerebral, implicate în reglarea activității sistemului stomatognat și proceselor psihovegetative, psihoendocrine și vegetativ-vasculare (fig. 3).

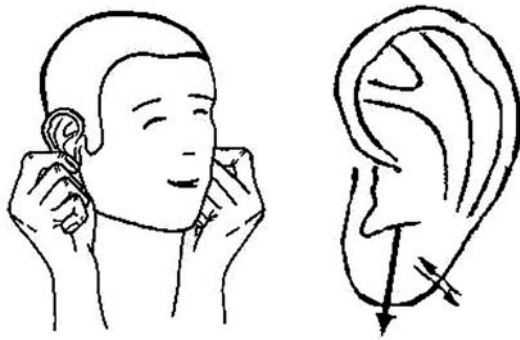


Figura 3. Reprezentarea schematică a procedurii de stimulare a zonelor reflexogene auriculare, aplicate în metoda reflexo-bruxism reglatoare.

Al doilea component include acțiunea asupra lobulului auricular concomitant cu mișcări ritmice ale mandibulei, pentru a crea condiții fiziologice mai favorabile de interacțiune ale zonelor reflexogene auriculare cu structurile sistemului stomatognat. S-a demonstrat, că angrenarea periodică forțată la pacienții cu BN poate reduce nivelul de cortizol în salivă și, deci, diminuează nivelul stresului emoțional [8]. Se efectuează 3-6 cicluri de angrenări – fiecare ciclu include o angrenare maximală a maxilarelor timp de 5 sec. urmată de un repaus de 5 sec. Procedura se repetă timp de 3 min, după ce urmează o relaxare de 1-2 min.

Pentru evidențierea particularităților de acțiune a metodei elaborate (metoda RBR), au fost investigați 30 pacienți cu bruxism nocturn primar și 30 persoane sănătoase. Pacienții cu BN și persoanele sănătoase au fost divizate în 4 grupe: BN cu stres emoțional, BN fără semne pronunțate de stres, persoane sănătoase cu stres emoțional, persoane sănătoase fără semne pronunțate de stres. Pacienții au fost investigați în zilele când, conform *termometrului stresului* (VAS-stres), se obțineau cifre mai mici de 5 (grupa pacienților fără

stres emoțional, n = 30) și în zilele când indicii erau mai mari de 5 (grupa pacienților cu senzații subiective de stres emoțional, n = 30). În felul acesta, aceeași pacienți au fost investigați în condiții psihoemoționale relativ confortogene (VAS ≤ 5 pt.) și în condiții de autoapreciere a stresului (VAS > 5 pt.).

Criterii de includere în cercetare: diagnosticul clinic pozitiv al bruxismului nocturn primar, confirmat prin înregistrarea obiectivă a episoadelor nocturne; edentații parțiale (1-3 dinți); vârsta pacienților 18-50 ani; prezența acordului pacientului pentru participare în cercetare; pacienți cooperanți. *Criterii de excludere din cercetare:* vârsta în afara limitelor stabilite; maladii asociate cu bruxismul secundar (afecțiuni ale sistemului nervos central, epilepsie, parkinsonism etc.); prezența anomaliilor și semnelor inflamatorii la nivelul sistemului stomatognat; prezența semnelor de afectare organică cu decompensarea activității mușchilor masticatori (activitatea bioelectrică conform EMG în stare de relaxare mai mică de 30 mcV); diferite maladii acute și cronice în perioada de acutizare, parazitoze; alcoolism, narcomanii, toxicomanii, boli psihice; tratament cu remedii psihotrope, anticonvulsante, miorelaxante; lipsa acordului pacientului pentru participare în cercetare; pacienții necooperanți.

Pentru înregistrarea cantitativă a episodului motor nocturn am aplicat dispozitivul portabil *Sleep Guard SG5* (Hollistic Technologies Inc., USA). Dispozitivul se aplica timp de 5 nopți consecutive pentru a determina valorile medii ale indicilor motori: numărul total de încheștări în timpul somnului nocturn (TNC – *total number of clenching*) și durata totală de manifestare a lor (TCT – *total clench time*).

Potențialele vegetative evocate la încheștarea maxilarelor (*jaw clenching sympathetic skin response* – jc.SSR) au fost determinate cu aplicarea complexului computerizat multifuncțional *Neuro-MVP* (Neurosoft). Am analizat potențialul vegetativ-simpatic evocat habitual la angrenarea forțată a maxilarelor (jc.SSR-H). Am determinat indicii cantitativi și calitativi

ai somnului de noapte cu aplicarea chestionarelor specializate [11,13].

Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul pachetului de programe pentru analiză statistică *Statistica for Windows*, v. 10.0 (StatSoft Inc., SUA). Am utilizat testul *t-Student* cu determinarea mediei aritmetice și erorii standard (*ES*). Pentru aprecierea eficienței tratamentului am determinat coeficientul eficacității: $\beta = 1 - (F - N) / (I - N) \times 100\%$, unde: *I* – valoarea parametrilor până la tratament; *F* – parametrii finali după tratament; *N* – parametrii la persoane sănătoase.

Rezultate. La pacienții cu *BN* și semne de stres emoțional (VAS-stres > 5pt.), în seara precedentă aplicării metodei RBR, s-au depistat indicii VAS-stres cu valoarea de $6,9 \pm 0,28$ pt.; după aplicarea metodei RBR valorile respective s-au modificat statistic concludent cu ameliorarea indicilor VAS-stres – $4,2 \pm 0,36$ pt. ($p < 0,001$).

La pacienții cu *BN* și semne de stres emoțional în noaptea precedentă aplicării metodei RBR indicii episodului motor constituiau pentru TNC – $95,7 \pm 6,3$ un. și pentru TCT – $163,6 \pm 7,6$ s, iar în noaptea după aplicarea metodei RBR, acești indici au diminuat statistic semnificativ (TNC – $45,6 \pm 9,6$ un.; TCT – $60,19 \pm 6,9$ s). Coeficientul β sub influența metodei RBR este pentru TNC – 56,0% și pentru TCT – 65,0%.

Durata somnului în noaptea înainte de aplicarea metodei RBR era de $7,2 \pm 1,6$ ore, iar după aplicarea metodei – $7,8 \pm 1,5$ ore. Calitatea somnului înainte de aplicarea metodei RBR constituia $17,1 \pm 1,3$ pt., iar după aplicarea metodei – $22,7 \pm 1,5$ pt. ($p < 0,01$), aceasta ameliorându-se cu 32,7%.

La pacienții cu *BN* și semne de stres emoțional, înaintea aplicării metodei RBR, indicele jc.SSR-H, A₂ (amplitudinea potențialului habitual vegetativ-simpatic evocat la angrenarea forțată a maxilarelor) avea valorile medii de $4,4 \pm 0,50$ mV, iar după realizarea metodei – $3,0 \pm 0,48$ mV ($p < 0,05$). Aceste date demonstrează că intensitatea răspunsului vegetativ simpatic în sistemul stomatognat a diminuat considerabil. Până la aplicarea metodei RBR, valorile jc.SSR-H, A₂ se deosebeau de cele normale la persoane sănătoase ($p < 0,001$), iar după realizarea acestei metode, valorile jc.SSR-H, A₂ practic se normalizau. Timpul central de reglare vegetativă la pacienții cu *BN* și semne de stres emoțional sub influența metodei RBR, prezenta tendințe de ameliorare, cu modificarea de la $10,6 \pm 0,31$ s până la $9,8 \pm 0,36$ s.

La pacienții cu *BN* fără semne de stres emoțional (VAS-stres < 5 pt.), aplicarea metodei RBR, de asemenea, a provocat modificări considerabile ale indicilor psihoemoționali: până la aplicarea metodei RBR, indicii VAS-stres aveau valorile de $2,6 \pm 0,65$ pt.; iar după realizarea metodei RBR, aceștia prezentau

tendințe spre ameliorare – $2,3 \pm 0,72$ pt. ($p > 0,05$).

La pacienții cu *BN* fără semne de stres emoțional, valorile indicilor motorii ale episodului nocturn până la aplicarea metodei RBR, constituiau: TNC – $112,8 \pm 5,7$ un.; TCT – $182,7 \pm 7,7$ s; iar după aplicarea metodei RBR, acești indici au diminuat considerabil ($p < 0,001$): TNC – $43,8 \pm 6,9$ un.; TCT – $58,7 \pm 7,9$ s. Eficacitatea corecției (coeficientul β) la pacienții fără semne de stres emoțional constituie respectiv pentru TNC – 63,0% și pentru TCT – 69,0%.

Durata somnului nocturn nu s-a modificat statistic semnificativ (până la aplicarea metodei RBR – $7,6 \pm 1,5$ ore, iar după aplicarea metodei – $7,1 \pm 0,8$ ore). La pacienții cu *BN* și VAS-stres < 5 pt., înainte de aplicarea metodei RBR calitatea somnului constituia $19,3 \pm 1,5$ pt. iar după aplicarea metodei – $21,8 \pm 1,4$ pt. ($p > 0,05$).

Analiza rezultatelor obținute la pacienții cu *BN* fără semne de stres emoțional a evidențiat că valorile jc.SSR-H, A₂ aveau tendințe spre ameliorare sub influența metodei RBR ($3,2 \pm 0,26$ mV vs. $3,1 \pm 0,35$ mV), la fel și timpul central de reglare vegetativă (jc.SSR-H, T, s) – $10,2 \pm 0,35$ s vs. $9,9 \pm 0,33$ s.

La persoane sănătoase cu semne de stres emoțional (VAS-stres > 5 pt.), până la aplicarea metodei RBR, valoarea VAS-stres constituia $5,8 \pm 0,41$ pt.; iar după utilizarea metodei RBR – $2,5 \pm 0,38$ pt.

Indicii episodului motor cu semne de încheștare a maxilarelor se manifestă și la persoanele sănătoase în stare de stres emoțional pronunțat. Înaintea aplicării metodei RBR, TNC constituia $12,9 \pm 2,4$ un.; TCT avea valori de $16,25 \pm 0,59$ s, iar după aplicarea metodei RBR valorile acestor indici au diminuat considerabil: TNC – $9,6 \pm 2,7$ un.; TCT – $8,83 \pm 0,41$ s.

Durata somnului, sub influența metodei RBR, nu s-a modificat semnificativ (înaintea aplicării metodei RBR constituia $7,6 \pm 1,0$ ore, iar după aplicarea metodei – $7,1 \pm 0,9$ ore). La persoane sănătoase cu stres emoțional, până la aplicarea metodei RBR calitatea somnului constituia $22,8 \pm 1,3$ pt., iar după aplicarea metodei – $26,6 \pm 1,2$ pt. ($p < 0,05$).

La persoane sănătoase în stare de stres emoțional, indicele jc.SSR-H, A₂ a diminuat sub influența metodei RBR de la $2,9 \pm 0,22$ mV până la $2,3 \pm 0,38$ mV. De menționat, că înaintea aplicării metodei RBR, indicii jc.SSR-H, A₂ se deosebeau de valorile înregistrate la persoane sănătoase în stare de confort ($p < 0,05$), iar după realizarea metodei, aceste deosebiri erau statistic neconcludente. Timpul central de reglare vegetativă (jc.SSR-H, T, s) sub influența metodei RBR nu se modifica esențial ($9,5 \pm 0,23$ s vs. $9,4 \pm 0,39$ s).

La persoane sănătoase fără semne de stres emoțional (VAS-stres < 5 pt.) aplicarea metodei RBR a

condus la o armonizare a funcțiilor psihoemoționale: până la aplicarea metodei RBR, VAS-stres constituia $3,2 \pm 0,39$ pt.; după aplicarea metodei – $2,8 \pm 0,48$ pt.

La aceste persoane se atestă un număr foarte mic de încleștări în timpul somnului: până la aplicarea metodei RBR, TNC constituia $3,4 \pm 0,95$ un., iar TCT – $3,6 \pm 0,68$ s. După aplicarea metodei RBR, indicii respectivi s-au modificat: TNC – $3,3 \pm 0,1$ un.; TCT – $1,81 \pm 0,32$ s. Se observă că și la persoanele sănătoase, fără semne de stres emoțional, aplicarea metodei RBR micșorează perioada totală de încleștare ($p < 0,05$).

Durata somnului de noapte nu s-a modificat considerabil fiind de $7,3 \pm 0,6$ ore înaintea aplicării metodei RBR și de $7,1 \pm 0,5$ ore după aplicarea metodei. La persoanele sănătoase, fără manifestări de stres emoțional înainte de aplicarea metodei RBR, calitatea somnului constituia $23,6 \pm 1,4$ pt. iar după aplicarea metodei – $25,3 \pm 1,5$ pt. ($p > 0,05$).

Discuții. În baza investigațiilor realizate, se poate constata că metoda RBR are un efect de armonizare psihoemoțională, cu diminuarea considerabilă a intensității stresului emoțional. Efectele pozitive se atestă nu doar la pacienții cu BN, dar și la persoanele sănătoase la care procesele sanogene devin mai stabile sub influența metodei. Metoda propusă are efect de modulare a funcțiilor studiate: diminuează dereglările motorii, ameliorează calitatea somnului și statutul psihovegetativ, fără să manifeste efecte nedorite.

Rezultatele noastre au evidențiat, că nu doar la pacienții cu BN, dar și la persoane sănătoase, sub acțiunea stresului emoțional, sporesc indicii TNC și TCT, în comparație cu valorile în stare de confort. Aceste date confirmă conceptul modern referitor la rolul stresului emoțional în patogeneza BN [1,13]. Pentru a evita formarea patternului de hiperactivitate a mușchilor masticatori, la persoane aflate în stres cronic, este importantă realizarea unui program de stres-limitare și relaxare la etapele inițiale. Metoda elaborată este eficientă nu doar la pacienții cu BN, dar și la persoanele sănătoase, aflate în stres cronic, cu risc major de formare a patternului de hiperactivitate a mușchilor masticatori, tipic pentru bruxism.

Metoda RBR în lipsa manifestărilor de stres emoțional nu provoacă disconfort psihoemoțional, pacienții constată senzații de relaxare psihomotorie, senzații plăcute de căldură în regiunea pavilioanelor auriculare, ceea ce ameliorează procesul de adormire. S-ar părea, că aceste persoane nu au un stres emoțional exprimat (VAS-stres era în limitele normei), însă reacția organismului la aplicarea metodei RBR, era similară cu reacția pacienților cu un nivel înalt de stres. La pacienții cu BN, aplicarea metodei RBR considerabil diminuează atât numărul de încleștări în timpul som-

nului, cât și durata lor totală, independent de prezența sau absența semnelor subiective de stres emoțional. Aceste date pot fi interpretate drept posibilă prezență la pacienții cu BN și a altor variante clinice de stres asociate cu episodul de BN (tensionarea mușchilor masticatori, durerea musculară etc.). Se poate presupune că pacienții cu BN, chiar și în cazul unui statut psihoemoțional relativ normal, pot suporta o stare de tensionare asociată cu activitatea mușchilor masticatori. Aceste rezultate denotă că la pacienții cu BN, indiferent de gradul de manifestarea trăirilor stresogene la nivel subiectiv, este necesară realizarea măsurilor pentru diminuarea tensionării vegetativ-motorii. Rezultatele obținute confirmă datele din literatură de specialitate, conform cărora stresul cronic poate conduce la sporirea activității mușchilor masticatori, independent de starea psihoemoțională [1,5,9,10].

Metoda RBR nu provoacă efecte adverse și complicații, ușor se realizează în diferite situații stresogene. Pacienții voluntar aplicau metoda în stările anxioase, depresive și în cazuri de cefalee. De notat, că toți pacienții investigați cu BN, sufereau de cefalee cu divers grad de manifestare, ceea ce confirmă datele din literatură [1].

Experiența de aplicare a metodei reflexo-bruxism-reglatoare, permite sistematizarea indicațiilor de aplicare a metodei: manifestări pronunțate ale stresului emoțional la pacienții cu bruxism nocturn și persoane sănătoase; manifestări frecvente și de lungă durată sau agravarea episoadelor motorii nocturne ale bruxismului (numărul de încleștări și durata lor); agravarea dereglărilor psihovegetative în sistemul stomatognat; cefalei asociate bruxismului.

În baza rezultatelor obținute, se poate constata că activarea direcționată a sistemului stomatognat prin angrenarea forțată a maxilarelor cu un anumit ritm (metoda RBR), conduce la diminuarea stresului cu ameliorarea componentelor – psihoemoțional, motor și vegetativ. Fenomenul studiat confirmă ipoteza lui Slavicek R. [13] conform căreia BN este o *supapă-pentru eliminarea* stresului excesiv. Putem afirma că metoda RBR este de fapt un model al *bruxismului streso-sanogen*, iar episoadele excesive ale BN reprezintă un *bruxism streso-patogen*.

Concluzii

1) La pacienții cu bruxism nocturn primar și la persoanele aflate în stare de stres emoțional excesiv, este indicată metoda reflexo-bruxism-reglatoare, care se realizează prin stimularea zonelor reflexogene auriculare ale sistemului stomatognat în asociere cu mișcările ritmice ale mandibulei și angrenarea forțată a maxilarelor.

2) Aplicarea metodei reflexo-bruxism-reglatoare provoacă efecte de modularea expresiei epi-

soadelor nocturne ale bruxismului și manifestărilor psihovegetative ale stresului emoțional cu atenuarea bruxismului stres-patogen și intensificarea proceselor sanogene.

Bibliografie

1. Benoliel R., Sharav I., *Masticatory myofascial pain and tension-type and chronic daily headache*. Chapter 7 In. *Orofacial pain and headache*, 2015, 664 p.
2. Dowd E., *Nocturnal bruxism and hypnotherapy: a case study*. *Int. J. Clin. Hypn.*, 2013; 61(2), p. 205-218.
3. Major M., Rompre P.H., *A controlled daytime challenge of motor performance and vigilance in sleep bruxers*. *J. Dent. Res.*, 1999; 78, p. 1754-1762.
4. Ommerborn M. A., Schneider C., Giraki M., *Effects of an occlusal splint compared with cognitive-behavioral treatment on sleep bruxism activity*. *Eur. J. Oral Sci.*, 2007; 115(1), p. 7-14.
5. Rasales V.P., *Emotional stress and brux-like activity of the masseter muscle in rats*. *Eur. J. Orthodont.*, 2002; 24, p. 107-117.
6. Romoli M., *Auricular acupuncture diagnosis*. Elsevier, 2010, 301 p.
7. Svensson P., *Relationships between craniofacial pain and bruxism*. *J. Oral. Rehabil.*, 2008; 35, p. 524-547.
8. Tahara I., Sakurai K., Ando T., *Influence of chewing and clenching on salivary cortisol levels as an indicator of stress*. *J. Prostodont*, 2007; 16(2), p. 129-135.
9. Tosato J.P., Caria P.H., *Correlation of stress and muscle activity of patients with different degrees of temporomandibular disorder*. *J. Phys. Ther. Sci.*, 2015; 27, p. 1227-1231.
10. Wieckiewicz M., *Psychosocial aspects of bruxism: the most paramount factor influencing teeth grinding*. *Bio. Med. Res. Int.*, 2014; 7 p.
11. Бойкова Е.И., *Диагностика и принципы комплексного лечения пациентов с бруксизмом*. Смоленск, 2015; 148 с.
12. Дуринян Р.А., *Атлас аурикулярной рефлексотерапии*. Ташкент: Медицина, 1982; 78с.
13. Славичек Р., *Функция жевания у человека*. ДентАрт, 2012; 3, p. 24-33.

EXPERIENȚA TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL STENOZELOR SAGITALE LA VÂRSTA DE SUGAR A COPILULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Silvia Railean¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
 Valerii Timirgaz² – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
 Anatol Crihan³ – medic neurochirurg,
 Tamara Grecu³ – medic anesteziolog,
 Gheorghe Railean⁴ – conf. cercet., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție,

²Catedra de neurochirurgie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”;

³IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”;

⁴IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel.: +373 76000509; silvia.railean@usmf.md

Rezumat

Actualitatea. Căutarea noilor metode de tratament chirurgical al stenozelor craniene cu invaziune minimală și recuperare estetică în perioada precoce de dezvoltare a copilului sunt criteriile actuale pe parcursul multor ani. **Materiale și metode.** În grupa de studiu au fost la evidență 6 copii cu stenoză sagitală craniene. Tratamentul chirurgical a inclus aplicarea arcurilor pentru distracție și remodelarea în dinamică a craniului și înlăturarea lor la 5 luni după instalare. Remodelarea craniului pe cale chirurgicală a fost aplicată la copiii din grupa de control cu stenoză craniene. Vârsta copiilor a fost, în mediu, de 4,5 luni, evidența s-a efectuat pe parcursul anilor 2012-2016. **Rezultate.** Aspectul estetic cranian și facial la copiii din ambele grupuri a fost bună. Durata tratamentului chirurgical în grupa de studiu a fost de o oră, hemoragia a fost 10% dar necesitatea de perfuzii a componentelor sanguini a persistat. Recuperarea postoperatorie în condiții de terapie intensivă a fost de 24 ore. În grupul de control durata tratamentului chirurgical a fost în mediu de 4,30 ore, cu hemoragie de 20-25%, cu necesitatea de perfuzii repetate a componentelor sanguini și recuperare în terapie intensivă în mediu de 3-4 zile. **Concluzie.** Aplicarea arcurilor pentru remodelarea craniului în dinamică la copiii cu stenoză craniene are un efect estetic bun, și este mini invazivă în comparație cu plastiile de craniu. Dar craniotomia manuală nu a permis atingerea indicilor la nivel mondial.

Cuvinte cheie: craniostenoză, sutura sagitală, arcuri cu memorie, remodelarea craniului

Summary. The experience of surgical treatment of sagittal craniosynostosis in early childhood in Republic of Moldova

Introduction. Modern craniofacial surgery for children continues to find minimally invasive technique. The indications for surgical treatment of simple craniosynostosis are based on functional as well as cosmetic defects. The goal of this study is to improve cosmetic appearance of craniofacial area in children by minimally invasive technique of surgery in Republic of Moldova. **Material and method.** In this work were examined two groups, of 6 children each, operated with simple craniosynostosis, the mean age was 4.5 months, during 2012-2016. Dynamic Spring Mediated Cranioplasty was used for study group, and cranial vault reconstruction for another one. The level of hemoragie during surgery and recovery in postoperative period were estimated. **Results.** The aesthetic result was considered good in both groups, the altered skull measurements before surgery reached normalization as far as in the end of the first year after the treatment. For the first group the time for surgery was taken 1 hour, hemoragie during surgery was 10%, blood perfusion during surgery and recovery time in emergency department lasted for 24 hours, For second group the time for surgery was taken 4,30 hours, hemoragie during surgery was 20-25%, blood perfusion during after surgery and recovery in emergency department lasted 3-4 days. **Conclusion.** The time for surgery in Dynamic Spring Mediated Cranioplasty is shorter than cranial reconstruction, but manual craniotomy does not allowed us to reach worldwide results.

Key words: craniosynostosis, sagittal suture, spring-mediated, cranial reshaping

Резюме. Опыт лечения краниостенозов у детей грудничкового возраста в Республике Молдова

Актуальность. Современная черепно-лицевая хирургия постоянно ищет методы с максимальным эстетическим эффектом и минимальной хирургической травмой при лечении краниостенозов у детей. Цель. Улучшить косметический эффект черепно-лицевой области хирургическим путем при минимальной травме в детском возрасте в Республики Молдова. **Материал и методы.** Две группы по 6 детей оперированы по поводу краниостеноза, в возрасте 4,5 месяцев (в среднем), в период 2012-2016. В группе для обследования применялась динамическая пружина, во второй группе – реконструкция черепных костей. Для сравнения проанализированы несколько параметров: время оперативного вмешательства, кровопотеря во время операции, нуждаемость в возмещении кровопотери, период реабилитации, эстетическая реабилитация. **Результаты.** Эстетическая реабилитация была в обеих группах. Период оперативного вмешательства в первой группе было 1 час, кровопотеря 10%, вливание компонентов крови было необходимо во время операции, период реабилитации в реанимации после операции 24 часа. Во второй группе операция длилась 4,30 часа, кровопотеря 20-25%, вливание компонентов крови во время и после операции, период реабилитации в реанимации после операции 3-4 дня. **Выводы.** Реконструкция черепно-лицевой области при помощи динамической пружины дает возможность эстетической реабилитации детей с минимальной травмой по сравнению с необходимостью реконструкции черепных костей. Но мануальная краниотомия не дает возможность улучшить параметры до мирового уровня.

Ключевые слова: краниостеноз, сагиттальный шов, динамическая пружина

Introducere. Primele publicații cu privire la tratamentul chirurgical al craniostenozelor au apărut încă în secolul XIX [9,10]. Ulterior pe parcursul secolului XX conduita de tratament chirurgical al craniostenozelor au suferit multe modificări - de la craniotomii liniare cu interpoziția cu material sintetic (polietilene) până la craniotomii laborioase cu remodelarea craniului [3,4,6,7,8]. Adevărata revoluție în tratamentul chirurgical a malformațiilor de fuziune precoce a oaselor craniene s-a început în 1977 cu plastiile ale craniului la adulți, fără tratament chirurgical în copilărie, iar în 1988 au fost demonstrate prioritățile plastiilor de craniu la copii în perioada precoce de dezvoltare [11,18].

Plastiile de craniu efectuate pe parcursul dezvoltării copilului în perioada precoce, cu siguranță generează și unele probleme de sănătate la distanță cu privire la necesitatea reconstrucțiilor suplimentare.

De astfel, în literatura de specialitate elaborarea noilor metode de plastie a craniului cu invaziune și cu risc minimal de complicații până la moment rămân actuale. Pentru prima dată în 1992-1998 apare noțiune

de osteogeneză și distracție graduală cu ajutorul arcurilor cu memorie în scop de a remodela relieful anatomic al craniului [11,19,20].

În Republica Moldova, informații cu privire la remodelarea craniului prin metode mini invazive chirurgicale prin aplicarea arcurilor de remodelare treptată a craniului, în perioadele precoce de dezvoltare a copilului, nu au fost găsite.

Scopul studiului a fost aplicarea arcurilor cu memorie pentru remodelarea reliefului anatomic al craniului la copii de la vârsta de sugar în Republica Moldova și evaluarea criteriilor de eficacitate prin aspect estetic și funcțional, imediat și la distanță.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 6 copii, 2 fetițe și 4 băieți, până și după intervenție chirurgicală, cu craniostenoză sagitală, confirmați imagistic prin TC cerebrală, care s-au adresat în secția de neurologie a IMSP IM și C și în secția de neurochirurg a IMSP Spitalul Clinic municipal de copii „Valentin Ignatenco”. Criteriile de includere a fost vârsta copilului de la 3 luni la 9 luni, prezența craniostenozei sagitale, confirmată la TC cerebrală prin metoda stan-

dart, lipsa altor malformațiuni în regiunea craniului și feței.

Principalele acuze ale părinților la examenul neurologic și neurochirurgical primar au fost defectele estetice ale feței și craniului. Examenul preoperator nu au determinat prezența semnelor clinice neurologice de focar, în special și cele de presiune intracraniană. La examenul clinic obiectiv din partea scheletului cranian și facial am determinat bombarea fontanelii anterioare și/sau occipitale. În două cazuri, la palpate, se determina evidențiată marginea osoasă de a lungul suturii sagitale. La toți copiii fontanela anterioară a fost deschisă. Arcurile cu memorie pentru distracție au fost donate de la Wake Forest University, Departamentul de Chirurgie Plastică, Weanston Salem, USA. Cu care Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a început colaborarea din anii 2002. Arcurile pentru distracție sunt confecționate de diferite mărimi pentru a fi adaptate ușor la fiecare copil, cu ajutorul monometrului manual de tip FGE-05-100, cu capacitatea de 2 kg. Ele sunt confecționate din metal anticoroziv 316, cu diametrul de 1.295, îndoiate cu clește speciale de modelare, iar forțele de acțiune pentru distracție au fost testate pentru fiecare arc de 5 ori (Fig. 1 și Fig. 2).



Fig. 1. Cleștele de modelare a arcurilor



Fig. 2. Monometrul

Tratamentul chirurgical. În perioada preoperatorie copiii erau luați în sala de operație, inițial se conectau la monitor, se cateteriza vena periferică, după care li se administra antibiotic din rândul cefalospo-

rinelor (25 mg/kg). Poziția copilului pe masa operatorie în decubit lateral. Câmpul operator se prelucra antiseptic cu soluție de Betadin (vidone-sodine) și acoperit standart cu scutece sterile. La nivelul proiecției suturii sagitale se marca linia de incizie în formă de S, care începe la nivelul fontanelii anterioare până la nivelul fontanelii posterioare sau la intersecția suturii lamboide cu linia mediană (Fig. 3). În scopul de profilaxie a hemoragiei pe linia de incizie se infiltra soluție de Lidocain 1% cu soluție de Adrenalină 0,1% - 0,01 ml. Incizia pe linia mediană a craniului se efectua antero-posterior astfel, încât să fie posibilă vizualizarea maximală a suturilor coronare, lamboide, sagitală și oasele parietale pe tot parcursul lungimii lor. Incizia s-a efectuat plan cu plan urmată de hemostaza imediată pe marginile lambourilor, prin coagulare și pensare. După decolarea suturii craniene, cu ajutorul frezei rotunde mici, s-au trasat liniile de craniotomie cu 2 cm lateral de sutura sagitală (Fig. 3).



Fig. 3. Sutura sagitală fuzionată

Cu ajutorul rongerului fin se efectua craniotomia de la sutura coronară până la lamboidă, trecând ușor la 1cm de ele. Înlăturarea osului rezectat se efectua după decolarea fină a dura mater, cu ajutorul microdisectorului. Hemoragie în sinusul sagital superior nu a fost. Hemostaza se efectua pe parcurs cu ceară, coagulare bipolară, absorbent hemostatic, peroxid și compresie cu tifon. Două arcuri cu memorie pentru distracție se adaptau pe marginile defectului în formă omega. Pentru profilaxia migrărilor, arcurile se fixau între ele, concomitent cu fixarea de marginea osoasă prin gaura forată cu ajutorul frezei rotunde și, în final, fixate cu fir de Vicryl 3.00. Plaga s-a suturat în două straturi, s-a acoperit cu bandaj antiseptic, fără dren.

În perioada postoperatorie. După finisarea tratamentului chirurgical copiii se transferau în departamentul de terapie intensivă pentru o perioadă de 24 ore. În varianta normală, ulterior, monitorizarea copilului se continua în departamentul de neurochirurgie pentru o perioadă de 7 zile. După externare copilul se examina clinic repetat la fiecare 30 zile la neurolog

pentru o perioadă de 6 luni cu examenul de a) laborator; b) neurofiziologic (EEG, EMG); c) oftalmoscopiei (fundul de ochi, câmpul de vedere și vis) și d) imagistic (TC ori RMN cerebrală) (Fig. 4-5). Restabilirea țesutului osos era indicație pentru înlăturarea arcurilor.



Fig. 4. TC preoperatoriu

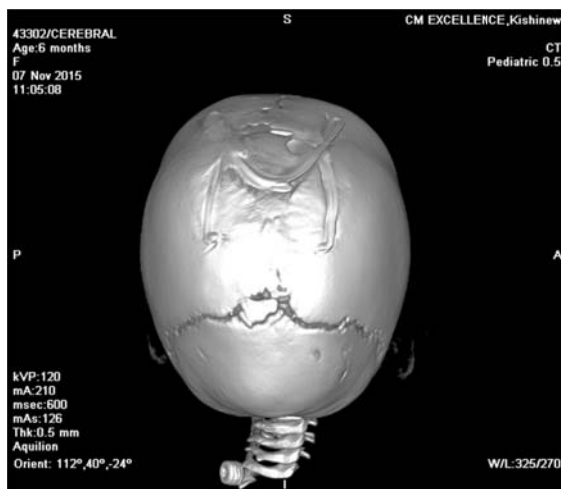


Fig. 5. TC postoperatoriu

Rezultatele obținute și discuții. La evidența noastră au fost 6 copii cu craniostenoză sagitală, confirmați imagistic prin TC cerebrală prin metoda standard. Vârsta medie a copiilor la momentul intervenției chirurgicale a fost de 4,5 luni, iar vârsta medie de menținere a arcurilor pentru distracție nu depășea 9 - 9,5 luni. Forța medie a arcurilor aplicate a fost de 6,9N, iar lățimea arcurilor 5,8.

Durata medie a intervenției chirurgicale constituia aproximativ 60 de minute. Hemoragia intraoperatorie a fost apreciată de 10%. Nivelul seric al hemoglobinei în perioada postoperatorie a fost în medie de 80g/l. Toți copiii au fost recuperați prin hemotransfuzii intraoperatorii. Perioada de ședere în secția de terapie intensivă în medie 24 ore. Recuperarea postoperatorie la toți 6 copii a decurs satisfăcător. În mod

obișnuit starea generală se ameliorea la 24 ore, fiind externați la a 7 zi. Visavi de experiența clinică ale intervenției chirurgicale în alte forme de craniostenoză la 6 copii din grupa de control, în special coronariene ori metopice, la care plastiile de craniu au fost efectuate prin reconstrucții ale oaselor craniene, durata de tratament chirurgical poate dura în mediu până la 4,30 ore, iar durata de recuperare postoperatorie în terapie intensivă de până la 3-4 zile. Hemoragia în timpul tratamentului chirurgical la copii în aceste forme de craniostenoză este de un volum de 20-25% ori mai mare, comparativ cu craniostenozele sagitale tratate cu arcuri cu memorie. În acest context copiii au necesitat transfuzii ale componentelor sanguine atât în perioada intraoperatorie cât și în perioada postoperatorie.

Așa dar, rezultatele clinice ale intervenției chirurgicale în stenozele craniene, la copii cu vârsta medie de 4,5 luni, au demonstrat expansiunea maximală a oaselor craniene de până la 8 cm. Remodelarea craniului apreciată prin indexul cefalic în perioada preoperatorie a fost de în medie a fost 0,79, la toți copiii tratați chirurgical, iar în perioada de înlăturare a arcurilor a sporit în mediu până la 0,91. Acest indice se echivalează cu a copiilor practic sănătoși. Iar pe parcursul a 12 luni de monitorizare s-a menținut în limitele stabile (Fig. 6).



Fig. 6. Relieful craniului postoperatoriu

S-ar părea că toate problemele cu privire la fuziunea precoce a oaselor craniene în veacul XXI au fost rezolvate. Mai cu seamă ce privește stenoza unei singure suturi și în special sutura sagitală. Dar discuții cu privire la metodele de tratament cu caracter mini invaziv sunt și în prezent actuale.

Motivul discuțiilor sunt bazate și argumentate pe studiile științifice efectuate pe parcursul ultimilor 10 ani. Astfel, unele studii științifice au demonstrat rolul tratamentului chirurgical, evidențiind până la 14% din pacienți cu sinostoză simplă presiune intracraniană, care ulterior negativ se extinde asupra dezvoltării intelectuale a copilului [16,17]. În acest context autorii au demonstrat de asemenea, că riscul de afectare psihoneurologică a copilului cu stenoză sagitală rămâne

chiar dacă au fost tratați chirurgical și la timp, dar numai prin craniotomii liniare [13,15,16,17]. Concomitent, alți autori confirmă faptul că efectele intervenției chirurgicale doar prin metode craniotomiei liniare în perioada postoperatorie nu înlătură deplin și factorul estetic cu care în primul rând îi aduce pe părinți la specialist [2,21,22]. Anume aceste motive au stat la baza tratamentului chirurgical al sinostozei sagitale prin craniotomie clasică în formă de bandă, care din cauza recidivilor frecvente în urma regenerării defectului osos într-un termen scurt a suturii sagitale o rămas mult timp nerezolvată [2,9,11,12,23]. Adevărata revoluție în tratamentul chirurgical al stenozelor craniene este legată de numele savantului Tessier în anii 1960 și 1970. Concomitent cu progresele în domeniul anestezicologiei, în baza riscului mare în morbiditatea și mortalitatea pacienților adulți cu stenoză craniene, el pune bazele remodelării laborioase a craniului și abordarea multidisciplinară a deformațiilor craniene și faciale [24].

Bazându-se pe principiile lui Tessier de reconstrucții estetice ale aspectului cranian și facial, Marchac și colaboratorii (1988) au aplicat metoda la copiii mici, în scopul de profilaxie a deformațiilor estetice și funcționale pe parcursul dezvoltării. La baza metodei propuse a fost principiul de craniotomie laborioasă și remodelarea lor odată cu creșterea encefalului [18].

Reconstrucțiile craniene la baza cărora stă distracția treptată a oaselor, se bazează pe principiile descrise de Godivila în 1905 și Elizarov 1980 la baza cărora stă principiul de osteogeneză treptată odată cu distracția gradată. Carthy și colaboratorii au fost primii care au aplicat conceptul în regiunile medii ale feței și mandibulei. Alungirea controlată și progresivă a oaselor maxilo-faciale efectuate cu ajutorul aparatelor exterioare fixe de distracție a luat o amploare mondială [1,2,5,14,19].

În 1989 Persing și colaboratorii au demonstrat eficacitatea arcurilor implantate în expansiunea oaselor craniene în plan perpendicular oaselor fuzionate [21]. Dar din cauza caracteristicilor proaste al metalului menținerea separată a bonturilor osoase a eșuat. Mai târziu în experiență pe iepuri Gwalli, David 2002, Sanger 2007 au reușit să modifice calitatea firelor metalice prin posibilitatea de a genera forțe de distracție și a le menține [1,2,5]. Firele metalice modificate, au fost aplicată cu succes în practică de către Lauritzen, iar mai târziu de David [2,11].

Mai mulți autori demonstrează superioritatea metodei atât clinic cât și experimental, prin obținerea și stabilirea indexului cefalic la nivelul de normă. Tot odată autorii menționează că tratamentul chirurgical nu necesită perfuzii intravenoase, perioada de timp necesară pentru intervenția chirurgicală este de scurtă

durată (30 minute), iar recuperarea copilului în departamentul de terapie intensivă nu necesită. Aceste condiții favorizează aplicarea pe larg la copiii mici. [5,12,14,15].

În studiul prezent am constatat un rezultat estetic foarte bun prin restabilirea indexului cefalic în ambele grupuri de studiu. În grupul de control indicii de durată a tratamentului chirurgical, hemoragie intraoperatorie, În condițiile clinicii noastre noi considerăm că intervenția chirurgicală este mini invazivă în comparație cu grupa de control la care plastiile de craniu pentru stenozele craniene simple a durat în mediu 4,30 ore, iar hemoragia a fost de două ori mai mare pînă la 20-25%.

Arcurile pentru remodelarea craniului în dinamică la copiii cu stenoză craniene au un efect estetic bun și o invaziune chirurgicală minimală în comparație cu plastiile de craniu. Probabil că craniotomia manuală nu a permis atingerea indicilor din alte instituții.

Concluzii

1) Prezentul studiu demonstrează, în primul rând, mini invazitatea intervenției chirurgicale la copiii cu craniostenoză sagitală.

2) În al doilea rând, eficacitatea tratamentului chirurgical în mare măsură depinde de echipamentul pentru craniotomii.

Bibliografie

1. Claire Sanger, D.C., Anne Argenta, B.S., Michael Morykwas, PhD, Steohen S. Glazier, MD, Louis C. Argenta, MD, Lisa R. David, MD. Dynamic Spring Mediated Cranioplasty in an Experimental Model With Resorbable Foot Plate. *J Craniofac Surg* 2007;18(1):54-59.
2. David L.S., Geralli F., Guimaraes Ferreira J. et all. Dynamic spring-mediated cranioplasty in a rabbit model. *J Craniofac Surg.* 2002;13:794-801.
3. Duff T.A., Mixer R.C. Midline craniectomy for sagittal suture synostosis: comparative efficacy of two harries to calvarial reclosure. *Surg Neurol* 1991;35:350-354.
4. Epstein N., Epstein F., Newman G. Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Child's Brain* 1982;9:309-316.
5. Gwalli F., Guimaraes Ferreira J., Maltese H. Expander elements in craniofacial surgery an experimental study in rabbits. *Scand. J Plast Reconstr Surg Hand Surg*;2001;35:140-156.
6. Greene C.S., Winston K.R. Treatment of scaphocephaly with sagittal craniectomy and biparietal morcellation. *Neurosurgery* 1988;23:196-202.
7. Hassler W., Zentner J. Radical osteoclastic craniectomy in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 1990;27:539-543.
8. Ingraham F.D., Alexander E., Matson D.D. Clinical studies in craniostenosis: analysis of fifty cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery* 1948;24:518-541.

9. Lane L.C. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *J Am Med Assoc* 1892;18:49-50.
10. Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcephalic CR Acad Sciences 1890; 110:1382-1386.
11. Lauritzen C., Sugawara Y., Kocabalkan O., et al. Spring mediatedynamic craniofacial reshaping. *Scand. J Plast. Reconstr.Surg. Hand Surg*;1998;32:331-338.
12. Lisa R. David, MD, Patric Proffer, MD, William J Hurst, MD, Stephen Glasier, MD, Louis C Argenta, MD Spring-Mediated Cranial Reshaping for Craniosynostosis. *J Vraniofac Surg*, 2004;15;810-816.
13. Lisa R. David MD, David G. Genicov MD, Alison A. Camastra, B.S., John A. Wilson, MD, Louis Argenta, MD. Position Emission Tomography Studies Confirm the Need for Early Surgical Intervention in Patients With Single-Suture Craniosynostosis. *The J craniofac Surg* 1999;10(1):38-42.
14. L. David, C. Sanger, J.Thompson, S. Glazier and L. Argenta. Outcomes of Spring Mediated Cranial Reconstruction for the Treatment of Scaphocephaly. Wake Forest University Medical School, Winston-Salem, NC,USA, Medomont S.r.l. 2005:169-172.
15. Magge S., Westerveld M., Pruzinsky T. et al. Long-term neuropsychological effects of dagital craniosynostosis on child development. *J Craniofav Surg* 2002;13:99-104.
16. Matthew L. Speltz, 1 PHD, Kathleen A. Kapp-Simon,2 PHD, Michael Cunningham,3 MD, PHD, Jeffrey Marsh, 4 MD, and Geraldine Dawson,5 PHD Single-Suture Craniosynostosis: A Review of Neurobehavioral Research and Theory *Journal of Pediatric Psychology* 2004;29:651-668
17. Mariame Maliepaard, Natajia Bannink, Hein Raat, Irene M.J. Mathijssen. Health-related problems and quality of life in patients with syndromic and complex craniosynostosis. *Child Nerv Syst* (2012) 28:879-882.
18. Marchac D. Renier D., Jons BM., Experience with "floating forehead" *Br.J.Plast. Surg.* 1988;41:1-15.
19. Mc Carthy J.G., Schreiber J., Karp N., et.al. Lengtheningthe human mandibular by gradual distraction. *Plast. Reconstr.Sutg.* 1992;89.1-8.
20. Olds M.V., Storrs B., Walker M.L. Surgical treatment of sagittal synostosis. *Neurosurgery* 1986;18:345-347.
21. Persing J.A., Nichiter L.D., Jane J.A., et all. External cranial vault molding devices after craniofacial surgery. *Ann Plast Surg* 1986;17:274-283.
22. Rizie D., David L.R., Glazier S. et all., Surgical advancement influenceperioperative care a comparison of two surgical technique for sagital craniosynostosis repair. *Anesth. Analg.* 2003;97:699-703.
23. Renier D., Sainte-Roze C., Marchac D. et all. Intercranial pressure in craniosynostosis. *J Neurosurg* 1982;57:370.
24. Tessier P. Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostosis and to fasciostenoses a study with therapeutic implications. *Plast. Reconstr. Surg.* 1971;48:224-237.

INFLUENȚA VÂRSTEI GINECOLOGICE ASUPRA DEZVOLTĂRII COMPLICAȚIILOR MATERNO-FETALE LA ADOLESCENȚELE GRAVIDE

Olga Cernețchi¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.,

Svetlana Jubîrcă² – doctorand,

Corina Iliadi-Tulbure¹ – asist. univ., dr. șt. med.

¹**Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,**

²**Laboratorul Obstetrică, IMSP Institutul Mamei și Copilului**

tel.: +373 79507975, svetlanajubirca@gmail.com

Rezumat

Sarcina la adolescente reprezintă o problemă importantă, care este evaluată în cadrul numeroaselor programe medicale și sociale. Incidența sarcinilor la adolescente în Republica Moldova între anii 2009-2012 a constituit 1,5-4,0% cazuri. Evoluția sarcinii la adolescente decurge cu anumite particularități datorate imaturității fiziologice a organismului tânăr în creștere. Acest aspect este caracterizat printr-un număr crescut de complicații ale evoluției sarcinii, nașterii și perioadei post partum, cu implicarea frecventă a aspectelor emoționale și sociale. Vârsta ginecologică (VGi), concomitent cu vârsta cronologică este un factor obstetrical care permite aprecierea riscului de apariție a complicațiilor materno-fetale. Se consideră că VGi este un factor obstetrical care permite aprecierea potențialului risc al rezultatelor materne și fetale. VGi se apreciază concomitent cu vârsta cronologică pentru a evalua riscul obstetrical. A fost efectuat un studiu care a inclus un număr total de 261 gestante, nașterea cărora a fost monitorizată în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe parcursul anilor 2013-2015. Numărul total de cazuri a fost divizat în 2 loturi în funcție de vârstă: lotul I a inclus 126 (48,3%) paciente cu vârsta între 13-18 ani, iar lotul II – 135 (51,7%) paciente cu vârsta cuprinsă între 19-25 ani. Lotul I a fost divizat în 2 subploturi: subplotul I a inclus 55 cazuri (43,7%) cu VGi ≤ 3 ani, iar în subplotul II au fost incluse 71 cazuri (56,3%) cu VGi > 3 ani. În concluzie menționăm că sarcinile la adolescente necesită monitorizare minuțioasă și subliniem importanța

aprecierii vârstei ginecologice ca factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor perinatale: restricției de creștere intrauterine a fătului, nașterii premature, anomaliilor congenitale și altor complicații.

Cuvinte-cheie: sarcina la adolescente, vârsta ginecologică, vârsta cronologică, complicații materno-fetale

Summary. The influence of gynecological age on the development of maternal and fetal complications in teenage pregnancy

Teenage pregnancy is an important problem, has being evaluated in a huge number of medical and social programs. The incidence of teenage pregnancies in Republic of Moldova, is about 1,5-4,0%, cases recorded between 2009-2012. The evolution of teenage pregnancy has some particularities linked to physiological immaturity of young developed body and characterized by an increased number of complications during pregnancy and post-partum period. Usually here are involved emotional and social factors. Gynecological age is an important obstetric risk factor, which let us appreciate the potential risk of maternal and perinatal outcomes. Chronological age should be used to evaluate teenage pregnancies outcomes. We have done the study to compare obstetric and perinatal outcomes between adult and teenage pregnancies. 261 cases, managed in the Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova, between 2013-2015, have been evaluated. The total number of cases were divided, according to maternal age, in two main groups: the first group includes 126 (48,3%) patients aged 13-18 years old, and the other 135 (51,7%) pregnant women, aged between 19-25 years, were included in the second group. The first group was divided in 2 subgroups: 55 (43,7%) women with gynecological age ≤ 3 years and 71 (56,3%) pregnant women with gynecological age >3 years. In conclusion, we mention that teenage pregnancies need to be evaluated carefully and we highlight the importance of low gynecological age as the criteria of the risk -factor evaluation for intrauterine growth restriction of the fetus, premature birth, congenital anomalies and other obstetric complications.

Key words: adolescent pregnancy, gynecological age, chronological age, maternal and fetal complications

Резюме. Влияние гинекологического возраста на развитие перинатальных осложнений при подростковой беременности

Подростковая беременность до сих пор остается одной из важных проблем, которая рассматривается в многочисленных социальных и медицинских программах. Частота подростковой беременности в Молдове на протяжении 2009-2012 годов составила 1,5-4,0%. В следствие физиологической незрелости молодого растущего организма течение подростковой беременности имеет некоторые особенности. Это, в свою очередь, ведет к увеличению числа осложнений во время беременности, родов и послеродового периода, в большинстве случаев с вовлечением эмоциональных и социальных аспектов. Считается, что гинекологический возраст (ГВ) наряду с хронологическим возрастом является акушерским фактором риска, который позволяет оценить потенциальный риск для развития осложнений у матери и плода. Нами было проведено исследование, включавшее в общей сложности 261 беременную, которые наблюдались в Перинатальном Центре третьего уровня Центре Матери и Ребенка в течение 2013-2015 годов. Общее число случаев было разделено на 2 группы в зависимости от возраста: I группа - 126 (48,3%) беременных в возрасте от 13-18 лет, II группа - 135 (51,7%) беременных в возрасте от 19 до 25 лет. В последствии I группа была разделена на две подгруппы: в первую подгруппу включены 55 (43,7%) беременных, чей ГВ ≤ 3 -х лет, во вторую подгруппу были включены 71 (56,3%) беременная, чей ГВ >3 лет. На основании данных исследования можно сделать вывод, что при подростковой беременности следует учитывать не только хронологический, но и гинекологический возраст как один из факторов риска развития перинатальных осложнений: задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, врожденные аномалии и другие осложнения.

Ключевые слова: подростковая беременность, гинекологический возраст, хронологический, возраст, осложнения беременности у матери и плода

Introducere. Sarcina la adolescente prezintă o problemă importantă, fiind evaluată în cadrul unui număr mare de programe sociale. Această temă pune în discuție multiple aspecte, cel puțin două dintre ele fiind notorii: vârsta tânără a debutului relațiilor sexuale și incidența crescută a riscului evoluției complicate a sarcinii. Îngrijorarea medico-socială, în situațiile date, se datorează faptului că majoritatea adolescențelor nu au vârsta potrivită pentru a se angaja în câmpul muncii, nu pot primi educație ulterioară și necesită ajutor social. Conform datelor UNFPA (2013), 2 milioane de adolescente, cu vârsta sub 15 ani, nasc

anual, din numărul total de 7,3 milioane de mame adolescente. Se consideră că dacă tendințele actuale vor continua, numărul nașterilor la acest grup, ar putea crește până la 3 milioane în an către anul 2030 [4]. Republica Moldova se confruntă cu probleme similare, fiind apreciat un nivelul stabil înalt al nașterilor la adolescente pe parcursul anilor 2009-2012, ceea ce constituie între 1,5-4,0% vs. numărul total de sarcini [9,12].

Studiile de specialitate relatează că adolescentele gravide au un risc mai mare de a dezvolta complicații materno-fetale [2,7]. Acest aspect este explicat prin

influența maturității fiziologice asupra rezultatelor obstetricale și perinatale. Aproape toate cercetările au fost bazate pe vârsta cronologică a adolescentelor, manarha fiind considerată cea mai importantă etapă ce semnifică apariția capacității de reproducere [8]. Cu toate acestea, este important de luat în considerare și maturitatea biologică a adolescentelor. Astfel „vârsta ginecologică” (VGi) este conceptul ce reflectă vârsta maturității biologice a gravidei adolescente, fiind percepută ca diferența dintre vârsta la momentul conceperii și vârsta apariției menarhei. Zlatnik și Burrmeister definesc, „VGi scăzută” ca un criteriu obiectiv al dezvoltării adolescentelor [8,14]. Este cunoscut faptul că structura pelvisului atinge „maturitate” peste 2 ani de la apariția menarhei, diametrele pelvisului preluând valori caracteristice femeilor adulte [6]. Astfel în studiul dat am folosit ca limita de jos a VGi durată de 3 ani [8,14].

Scopul lucrării a constat în determinarea ratei complicațiilor materno-fetale în sarcinile la adolescente, în funcție de vârsta cronologică sau ginecologică.

Material și metode. În vederea realizării scopului propus, a fost efectuat un studiu prospectiv, care a inclus un număr total de 261 gestante, cu vârsta cuprinsă între 13-25 ani, nașterea cărora a fost monitorizată în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe parcursul anilor 2013-2015. Numărul total de cazuri cercetate, a fost divizat în 2 loturi în funcție de vârstă. Lotul I (de studiu) a inclus 126 (48,3%) paciente cu vârsta între 13-18 ani, iar lotul II (de comparație) a inclus 135 (51,7%) paciente cu vârsta cuprinsă între 19-25 ani. La rândul său, lotul I a fost divizat în 2 subploturi în funcție de VGi. Sublotul I a inclus 55 cazuri (43,7%) cu VGi ≤ 3 ani, iar în subplotul II au fost incluse 71 cazuri (56,3%) cu VGi > 3 ani.

Rezultate și discuții. Vârsta medie a adolescentelor gravide din lotul de studiu, a constituit 16,5 ani (Std.div.1,2; Std. E. Mean 0,11), iar a femeilor adulte – 21,8 ani (Std.div.1,9; Std. E. Mean 0,16), (p<0,001). Efectuând analiza statutului matrimonial al adolescentelor gravide, am observat că acestea,

semnificativ mai frecvent au fost necăsătorite vs. femeile gravide adulte (tab. 1).

Evaluând vârsta partenerilor, am aflat că adolescentele gravide semnificativ mai frecvent au avut parteneri cu ≥5 ani mai în vârstă, astfel vârsta medie a acestora în lotul de studiu constituind 23,1 ani (Std. D. 2,9; Std. E Mean 0,26), comparativ cu 24,2 ani (Std.D. 2.8; Std.E Mean 0,24) a partenerilor din lotul de comparație (t= -3,2, p<0,01). Vârsta medie de debut a vieții sexuale, conform vârstei cronologice, a fost de 15,5 ani (Std. D. 1,7; Std. E Mean 0,12) în lotul de cercetare, fiind semnificativ mai joasă decât în lotul de comparație – 19,3 ani (Std. D. 1,7; Std.E. Mean 0,14) (t= -20,8, p<0,001). Efectuând analiza comparativă între adolescentele gravide în funcție de VGi₁ ≤3 ani (14,8±0,12 ani) și VGi>3 ani (16,0±0,13 ani) și gravidele adulte (19,3±0,14 ani), am constatat că vârsta debutului vieții sexuale corelează cu VGi a adolescentelor gravide. Astfel, cu cât este mai mică VGi, cu atât mai precoce debutează viața sexuală (p_{1,2}<0,001, p_{1,3}<0,001, p_{2,3}<0,001).

Evoluția sarcinii și a stării intrauterine a fătului la adolescentele gravide, decurge cu anumite particularități, determinate de gradul de imaturitate biologică a organismului. La vârsta <18 ani, maturizarea organismului este insuficientă, atât în ceea ce privește dezvoltarea sistemului nervos central, starea psihică, cât și starea de infantilism genital per ansamblu, care influențează nefavorabil evoluția sarcinii și nașterii. Din aceste considerente, am analizat frecvența maldadiilor somatice în lotul de cercetare care a avut o frecvență de 67 (53,2±4,5%) cazuri, dintre care într-o treime de cazuri, au fost prezente ≥2 patologii. În loturile studiate s-a observat persistența unui substrat infecțios, care precedă nașterea, îndeosebi la gravidele adolescente. S-a atestat o frecvență înaltă a infecției tractului urinar: pielonefrită în 64 (50,8±4,5%) cazuri în lotul de cercetare vs. 45 (33,3±4,1%) cazuri în lotul de comparație (OR=2,1 (1,3<OR<3,4), p<0,001, $\chi^2=7,5$). Aceste date au fost confirmate prin rezultatele pozitive ale analizelor: analiza generală de urină: leucociturie – 8,4 (Std. D. 8,02 Std. E Mean 0,72) vs.

Tabelul 1

Statutul matrimonial al gravidelor cercetate

Variabile	13-18 ani N=126		19-25 ani N=135		χ^2
	N	%±m	N	%±m	
Statut matrimonial					
Necăsătorite	35	27,8±4,0***	5	3,7±1,6	27,3
Concubinaj	42	33,3 ±4,2**	26	19,3±3,4	6,0
Căsătorie înregistrată	41	32,5±4,2	103	76,3±3,7***	48,7
Celibatară	8	6,3±2,2*	1	0,7±0,7	4,6

Diferența statistică între loturile de studiu: ** - p<0,01, *** - p<0,001

6,9 (Std. D. 7,1 Std. E. Mean 0,6); bacteriurie la gravidele adolescente s-a atestat în 23 (18,3±3,45%) din cazuri vs. 17 (12,5±2,85%) cazuri în lotul de comparație; analiza Niciporenco: eritrocitele – 2,1 (Std. D. 8,2 Std. E. Mean 1,4) vs. 0,1 (Std. D 0,3 Std. E. Mean 0,01), leucocitele – 3,5 (Std. D.9,7, Std. E. Mean 1,7) în lotul de cercetare vs. 0,8 (Std. D. 1,1, Std. E. Mean 0,3) în lotul de comparație. Antecedentele infecțioase ale tractului respirator (IRVA/bronșită) a avut un nivel înalt în lotul de cercetare în 9 (7,1±2,29%) cazuri comparativ cu 3 (2,2±1,26%) cazuri în lotul de comparație (OR=3,4 (0,9<OR<12,9), p<0,05, $\chi^2=2,6$).

O altă categorie de complicații infecțioase la care am detectat diferențe statistic semnificative între loturile de studiu, sunt infecțiile căilor genitale (colpită, vaginoză bacteriană) cu o frecvență mai înaltă în lotul de cercetare – 76 (60,3±4,34%) cazuri vs. 60 (44,4±4,28%) cazuri în lotul de comparație (OR=1,9 (1,6<OR<3,1), p<0,01, $\chi^2=5,9$); candidomatoză – în 8 (6,3±2,17%) cazuri în lotul de cercetare vs. 2 (1,5±1,05%) cazuri în lotul de comparație (p<0,05, $\chi^2=3,0$). În cazul maladiilor sexual-transmisibile, nu s-a apreciat o diferență statistică semnificativă între loturile studiate 11(8,7±2,51%) cazuri în lotul de cercetare vs. 15 (11,1±2,7%) cazuri în lotul de comparație. Infecțiile căilor uro-genitale, în rândul adolescentelor însărcinate, au un aport considerabil ca factor de risc pentru apariția complicațiilor pe parcursul sarcinii și nașterii (ruperea prematură a pungii amniotice, nașterea prematură) și perioadei post-partum (complicațiile septico-purulente), ceea ce impune o atenție sporită asupra sănării oportune a căilor de naștere.

Gestozele precoce au fost stabilite în 70 (55,7±4,43%) cazuri în lotul de cercetare vs. 59 (43,4±4,27%) în lotul de comparație (OR=1,6 (1,0<OR<2,7), p<0,05, $\chi^2=3,4$). În fiecare lot de studiu am constatat preponderent voma gravidară forma ușoară – în 47 (37,3±4,31%) cazuri în lotul de cercetare și respectiv – 52 (38,5±4,19%) cazuri în lotul de comparație (p>0,05). Cu toate acestea, frecvența for-

mei moderate a fost semnificativ mai înaltă în lotul de cercetare – 23 (18,3±3,45%) cazuri vs. 7 (5,2±1,91%) cazuri (p<0,001, $\chi^2=9,8$). Cunoscând datele literaturii care relatează despre predispunerea pentru dezvoltarea stărilor hipertensive în sarcină, la adolescentele gravide, am analizat posibilele complicații asociate în situațiile menționate [9]. Repartizând cazurile cercetate conform vârstei cronologice, am observat că stările hipertensive nu au avut o influență vădită asupra variabilității evoluției sarcinii la adolescente vs. femeile gravide adulte, loturile de studiu încadrându-se în același interval, calculele de diferențiere statistică fiind ne semnificative (p>0,05). Hipertensiunea indusă de sarcina, în cazul gestantelor adolescente, a avut loc în 5 (4,0±1,75%) cazuri vs. 12 (8,9±2,45%) cazuri la gravidele adulte. Preeclampsia a fost diagnosticată ne semnificativ mai frecvent în lotul de cercetare – în 12 (9,2±2,6%) cazuri (fiind ușoară în 8 (4,8%) cazuri și severă în 3 (2,8%) cazuri); respectiv în lotul de comparație, preecampsia a fost determinată în 8 (5,9±2,03%) cazuri (fiind ușoară în 5 (3,7%) cazuri și severă în 3 (2,2%) cazuri).

Efectuând analiza evoluției sarcinii în funcție de VGi, am observat că sarcina la adolescentele cu VGi >3 ani, s-a complicat, statistic semnificativ, cu gestoze precoce (p<0,001) și preecampsie (p<0,05), comparativ cu adolescentele gravide cu VGi ≤3 ani și gestantele adulte.

Conform datelor unor cercetări, sarcina în vârsta juvenilă, duce la maturizarea rapidă a organismului tânăr, îndeosebi schimbările ce țin de pelvisul osos, astfel încât, dimensiunile acestuia ating dimensiuni caracteristice femeilor adulte [15,16]. Cu toate acestea, în studiului efectuat, am observat frecvența semnificativ mai înaltă a bazinului anatomic strâmtat în rândul adolescentelor gravide, în funcție de vârsta cronologică în 10 (7,9±2,4%) cazuri, comparativ cu 3 (2,2±1,3%) cazuri la gravidele adulte (OR=3,79 (1,0<OR<14,1), p<0,02, $\chi^2=3,37$), ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate [17]. O constatare în plus este și faptul că frecvența mai mare a bazinu-

Tabelul 2

Manifestarea complicațiilor sarcinii în funcție de VGi a gravidelor cercetate

Nosologii, (% ±m)	Lotul de cercetare 125				Lotul de comparație n ₃ =135		p
	VGi ≤ 3 ani n ₁ =55		VGi >3 ani n ₂ =71				
Gestozele precoce	19	34,6±6,4	51	71,8±5,3	59	43,4±4,3	p _{2,1} <0,0001 P _{2,3} <0,001
Preeclampsia	2	3,8±2,3	10	14,1±4,1	8	5,9±2,03	p _{2,1} <0,001
Bazinul anatomic strâmtat	8	14,6±4,8	2	2,8±1,95	3	2,2±1,3	p _{1,2} <0,01 p _{1,3} <0,05

lui anatomic strâmtat a fost constatată la adolescentele cu $V_{Gi} \leq 3$ ani ($p < 0,01$).

Mai multe studii au identificat vârsta tânără maternă ca un factor de risc important pentru nașterea înainte de termen comparativ cu femeile gravide adulte [1,8,13]. Repartizând gravidele examinate, corespunzător vârstei de gestație (VG), am observat că la gravidele adolescente, VG medie la naștere a fost de 38,52 (Std. D 2,5, Std. E. Mean 0,2) săptămâni de amenoree, ceea ce este semnificativ mai precoce decât la femeile adulte – 39,17 (Std. D 2,1, Std. E. Mean 0,2) săptămâni de amenoree ($t = -2,3$, $p < 0,05$). Aceste date nu depind de V_{Gi} a adolescentelor, neavând diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Evaluând cazurile cercetate, în funcție de vârsta cronologică, am observat că rata nașterii premature la pacientele din lotul de cercetare are o frecvență nesemnificativ mai mare în 15 ($11,9 \pm 2,9\%$) cazuri, în comparație cu 13 ($9,6 \pm 2,5\%$) cazuri în lotul de comparație. Efectuând ajustarea după V_{Gi} am observat că la adolescentele gravide cu $V_{Gi} \leq 3$ ani a fost elucidată diferența statistic semnificativă pentru frecvența nașterii premature ($OR_{1,2} = 4,2$ ($1,3 < OR < 13,98$), $p < 0,01$, $\chi^2 = 4,8$), ($OR_{1,3} = 2,4$ ($1,0 < OR < 5,6$), $p < 0,05$, $\chi^2 = 2,9$) comparativ cu adolescentele gravide cu $V_{Gi} > 3$ și gravidele adulte. Cu toate acestea, riscul nașterii premature este cu atât mai scăzut, cu cât este mai mare V_{Gi} a adolescentelor. Cu cât vârsta cronologică este mai joasă, cu atât riscul este mai mare. Aceste aspecte sunt datorate: nutriției materne inadecvate, maturizării incomplete a sistemului hipotalamo-hipofizar, maturizării uterine și cervicale insuficiente, ratei crescute de infecții genito-urinare în grupul adolescentelor [3,8].

Rezultatele obținute, atestă faptul că masa la naștere și lungimea nou-născuților ($p < 0,05$) au valori frecvent, mai scăzute, printre adolescentele gravide. În sarcinile juvenile, restricția de creștere intrauterină (RCIU) a fătului se întâlnește frecvent, constituind una din cele mai importante cauze a morbidității fetale [8]. Aceste date au fost confirmate și în cadrul cercetării prezente, fiind determinată o incidență înaltă a RCIU a fătului la gravidele adolescente, în funcție de vârsta cronologică, în 22 ($17,5 \pm 3,4\%$) cazuri ($p < 0,004$, $\chi^2 = 6,26$). Efectuând repartizarea conform V_{Gi} , am observat că RCIU a fătului are o frecvență mai mare printre adolescente cu $V_{Gi} \leq 3$ ani, comparativ cu adolescentele cu $V_{Gi} > 3$ ani și cele adulte ($OR_{1,2} = 3,4$ ($1,3 < OR < 9,1$), $p < 0,01$, $\chi^2 = 5,4$), ($OR_{1,3} = 5,2$ ($2,1 < OR < 12,9$), $p < 0,001$, $\chi^2 = 4,8$). Ca urmare, putem constata că nu numai vârsta cronologică este un factor important în dezvoltarea RCIU a fătului și nașterii premature, dar și V_{Gi} a gravidelor adolescente. Da Costa A. și coaut. (2004) și Kaplanoglu M.

și coaut. (2015) au demonstrat că V_{Gi} joasă are efect negativ asupra dezvoltării fătului, datorită necesităților nutritive materne sporite și duce la dezvoltarea RCIU a fătului sau nașterea copiilor cu greutatea mică pentru vârsta gestațională [3,8,11]. Alt studiul efectuat de Phipps și coaut. (2002) au demonstrat că vârsta cronologică joasă se asociază cu RCIU a fătului și nașterea prematură, iar această corelație este mai evidentă la pacientele cu vârsta ≤ 15 ani [10,11].

Conform datelor studiului, nașterea a finalizat per vias naturalis în 105 ($83,3 \pm 3,3\%$) cazuri la adolescente, comparativ cu 102 ($75,6 \pm 3,8\%$) cazuri la gravidele adulte. În același timp, au fost asistate prin aplicarea de vacuum extractor 12 ($9,5 \pm 2,6\%$) nașteri, ceea ce nu a avut semnificație statistică comparativ cu lotul de comparație – 19 ($14,1 \pm 2,99\%$) cazuri ($p > 0,05$). Conform datelor din literatura de specialitate, adolescentele gravide au un risc moderat pentru finalizarea sarcinii prin operație cezariană (OC) vs. gravidele adulte. Tsikouras și colab. (2012) au apreciat o rată mai mare de extracții prin OC în perioada adolescență timpurie (≤ 15 ani) comparativ cu adolescență târzie (≥ 16 ani) și la gravidele adulte ($53,6\%$, $36,4\%$ și $43,8\%$, respectiv) [13]. Aceasta se explică prin disproporția fetopelvică și travaliul prelungit, datorită maturității insuficiente a bazinului matern. Cu toate acestea, în studiul prezent, frecvența nașterii asistate instrumental și prin OC, nu a avut o diferență statistic semnificativă în loturile studiate ($15,9 \pm 3,3\%$ cazuri în lotul de cercetare vs. $20,0 \pm 3,4\%$ cazuri în lotul de comparație) ($p > 0,05$). Efectuând, însă, ajustarea după V_{Gi} a adolescentelor gravide din lotul de cercetare, am observat o rată mai mare a nașterilor prin OC și a celor asistate instrumental la adolescentele cu $V_{Gi} > 3$ ani ($p < 0,05$) comparativ cu adolescentele cu $V_{Gi} \leq 3$ ani și mai frecvent comparativ cu femeile adulte (tab. 3). Există, însă și date care relatează despre incidența mai joasă a OC la adolescentele însărcinate, fapt explicat prin funcția mai bună a miometrului, elasticitatea crescută a țesuturilor și rezistența cervicală redusă [5,8].

Conform datelor din literatura de specialitate, masa și talia nou-născuților de la mamele adolescente este mai mică comparativ cu nou-născuții de la femeile adulte [8,16]. Greutatea medie la naștere a copiilor de la mamele din lotul de studiu a fost de $3061 \pm 648,04$ g (Std. Er. 57,7), fiind mai scăzută decât în lotul de comparație – $3344,6 \pm 526,01$ g (Std. Er. 47,9). Talia medie a nou-născuților din lotul de studiu a fost de $49,6 \pm 3,8$ cm vs. $51,0 \pm 2,5$ cm ($p < 0,01$, $t = -3,5$) în lotul de comparație, iar circumferința craniului – de $33,6$ cm în lotul de cercetare vs. $34,3$ cm în lotul de comparație. Efectuând ajustarea conform V_{Gi} a adolescentelor, am constatat că nou-născuții

Tabelul 3

Evoluția sarcinii și nașterii în funcție de VGi a gravidelor din loturile studiate

	Lotul de cercetare 125				Lotul de comparație n ₃ =135		P
	VGi ≤ 3 ani n ₁ =55		VGi >3 ani n ₂ =71				
Vârsta de gestație (săptămâni de amenoree) (SE±m)	38,6±0,3		38,5 ±0,2		39,2±0,2		p>0,05
Nașterea prematură (% ±m)	11	20±5,4	4	5,6±2,7	13	9,6±2,5	p _{1,2} <0,01 p _{1,3} <0,05
RCIU a fătului (% ±m)	15	27,3±6,0	7	9,9±3,5	9	6,7±2,2	p _{1,2} <0,01 p _{1,3} <0,001
OC (% ±m)	5	9,1±3,9	16	22,5±4,95	27	20,0±3,4	p _{2,1} <0,05
Vacuumextracția fătului (% ±m)	2	3,8±2,6	10	14,1±4,1	19	14,1±2,99	p _{2,1} <0,05 p _{3,1} <0,01
Ruperea prematură a pungii amniotice (% ±m)	19	34,6±6,4	36	50,7±5,9	54	40,0±4,2	p>0,05

de la mamele adolescentele cu VGi ≤3 ani au masa mai mică comparativ cu nou-născuții de la mamele adolescente cu VGi>3 ani și cele adulte (p_{1,2}<0,05, p_{1,3}<0,001, p_{2,3}<0,01) (tab. 4).

În cadrul studiului, am apreciat o pondere semnificativ mai înaltă a sindromului de detresă respiratorie (SDR) – în 11 (8,7±2,5%) cazuri în lotul de cercetare vs. 3 (2,2±1,3%) cazuri în lotul de

comparație (OR=4,21 (1,15<OR<15,46), (p<0,01, x²=4,23). Având în vedere frecvența înaltă a infecțiilor în rândul adolescentelor gravide, a fost observată o pondere semnificativ înaltă a infecției intrauterine a fătului – în 24 (19,1±3,5%) cazuri la adolescentele gravide vs. 16 (11,8±2,8%) cazuri la gravidele adulte (OR=1,76 (0,89<OR<3,5), p<0,05, x²=2,15). În tab. 4 sunt reprezentate și alte patologii ale pe-

Tabelul 4

Rezultatele nou-născuților în funcție de VGi a gravidelor din loturile studiate

	Lotul de cercetare 125				Lotul de comparație n ₃ =135		p
	VGi ≤ 3 ani n ₁ =55		VGi >3 ani n ₂ =71				
Masa (g) (SE±m)	2963,2±62,4		3137,6±56,3		3344,6±47,9		p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,001 p _{2,3} <0,01
Talia fătului (cm) (SE±m)	48,9±3,9		50,1±2,7		51,01±2,5		p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,001
Apgar la 1 minut (puncte) (SE±m)	7,5±0,45		7,4±0,48		7,52±0,61		p>0,05
Apgar la al 5-lea minut(puncte) (SE±m)	8,2±0,3		7,8±0,2		8,04±0,3		p>0,05
Nașterea prematură (% ±m)	11	20±5,4	4	5,6±2,7	13	9,6±2,5	p _{1,2} <0,01 p _{1,3} <0,05
RCIU a fătului (% ±m)	15	27,3±6,0	7	9,9±3,5	9	6,7±2,2	p _{1,2} <0,01 p _{1,3} <0,001
Infecție intrauterină (% ±m)	15	27,3±6,0	9	12,7±3,95	16	11,8±2,8	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,05
Icter nou-născutului (% ±m)	19	34,6±6,4	9	12,7±3,9		26,5±5,2	p _{1,2} <0,01
Anomalii congenitale(% ±m)	7	12,7±4,5	2	2,8±1,95	3	2,2±1,3	p _{1,2} <0,05 p _{1,3} <0,05
Sindrom de detresă respiratorie(% ±m)	7	12,7±4,5	3	4,2±2,4	3	2,2±1,3	p _{1,3} <0,05

rioadei perinatale, cu o incidență nesemnificativ statistic mai înaltă în lotul de cercetare. Ținem să remarcă, că având în vedere evidența prenatală precară a gravidelor adolescente, a putut fi observat un număr considerabil mai înalt de anomalii congenitale – 9 (7,1±2,3%) cazuri în lotul de cercetare vs. 3 (2,2±1,3%) cazuri în lotul de comparație ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,6$). Evaluând cazurile în funcție de VGi a adolescentelor gravide, am constatat că copiii născuți de la adolescente cu VGi ≤ 3 ani necesită îngrijiri suplimentare în legătura cu infecția intrauterină – 15 (27,3%) ($p < 0,05$) cazuri, icterul nou-născutului – 19 (34,6%) cazuri ($p < 0,01$) și SDR – în 7 (12,7%) cazuri. Menționăm faptul că o diferență statistic semnificativă a fost apreciată între loturile adolescentelor gravide de VGi ≤ 3 ani, VGi > 3 ani și lotul de comparație, în ceea ce privește rata anomaliilor congenitale ($OR_{1,2} = 5,03 (1,0 < OR < 25,3)$, $p < 0,05$, $\chi^2 = 3,2$). Pe de altă parte nu a fost găsită nici o diferență semnificativă între VG, scorul Apgar, ruperea prematură a pungii amniotice și SDR ($p > 0,05$) [8].

Concluzii

Rezultatele studiului efectuat, au arătat necesitatea evaluării minuțioase a gravidelor adolescente, din cauza posibilității manifestării, în cazul acestora, a unui număr crescut de complicații a evoluției sarcinii și nașterii. A fost subliniată importanța evaluării sarcinilor la adolescente cu ajutorul VGi, concomitent cu vârsta cronologică, ca factor de risc pentru dezvoltarea: RCIU a fătului, nașterii premature, anomaliilor congenitale și altor complicații.

Bibliografie

- Berghella V., Baxter J., Hendrix N. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (3):CD007235.3.
- Chen X., Wen S., Fleming N., Demissie K., Rhoads G., Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: a large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007, nr. 36(2), p.368-373.
- Da Costa A., Mauad F., Ferreira A., Spara P., Mauad F. Uterine volume in adolescents. *Ultrasound Med Biol.* 2004, nr. 30, p. 7-10.
- Edilberto L., Mengjia L. Adolescent Pregnancy: A Review of the Evidence. UNFPA New York, 2013, p. 1-60.
- https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/ADO-LESCENT%20PREGNANCY_UNFPA.pdf
- Fleming N., Ng N., Osborne C., Biederman S., Yaseen A., Dy J. et al. Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study. *J Obstet. Gynaecol. Can.* 2013, nr. 35, p. 234-245.
- Gibbs C., Wendt A., Peters S., Hogue C. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012, nr. 26, p. 259-284.
- Gueorguieva R., Carter R., Ariet M., Roth J., Mahan C., Resnick M. Effect of teenage pregnancy on educational disabilities in kindergarten. *Am J Epidemiol.* 2001, nr. 154(3), p.212-220.
- Kaplanoglu M., Bülbül M., Konca C., Kaplanoglu D., Tabak M., Ata B. Gynecologic age as an important risk factor for obstetric and perinatal outcomes in adolescent pregnancies. *Women Birth.* 2015, nr. 28(4), p. e119-23.
- Kawakita T., Wilson K., Grantz K., Huang Ch., Gomez-Lobo V. Adverse maternal and neonatal outcomes in adolescent pregnancy. *J of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2016, vol. 29, issue 2, p. 130-136.
- Phipps M., Sowers M. Defining early adolescent childbearing. *Am J Public Health.* 2002, nr. 92, p. 125128.
- Shennan A., Bewley S. Why should preterm births be rising? *BMJ.* 2006, nr. 332, p. 924-925.
- Torvie A., Callegari L., Schiff M., Debiec K. Labor and delivery outcomes among young adolescents. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015, vol. 213, issue 1, p. 95e1-95e8.
- Tsikouras P., Dafopoulos A., Trypsianis G., Vrachnis N., Bouchlariotou S., Liatsikos S. et al. Pregnancies and their obstetric outcome in two selected age groups of teenage women in Greece. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012, nr. 25, p. 1606-1011.
- Zlatnik F., Burmeister L. Low gynecologic age: an obstetric risk factor. *Am J Obstet Gynecol.* 1977, nr. 128, p. 183-186.
- Ларюшева Т.М., Лебедева Т.Б., Баранов А.Н. Особенности течения беременности и родов у юных женщин/ Обзор // Журнал акушерства и женских болезней. 2012, том. LXI, выпуск 1, с. 106-112.
- Синчихин С. П. Ювенильная беременность как медико-социальная проблема: Обзор //Российский вестник акушера-гинеколога. 2004, том. 4, №2, с. 35-38.
- Шамина И.В., Фрикель Е.А., Чуловский Ю.И., Тирская Ю.И., Барбанчик И.А., Дудкова Г.В., Швец Е.И., Макковеева Е.С., Островская О.В. Особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у девочек-подростков. «Медицина и образование в Сибири». 2013, №6, УДК 612.63-02-053.6-056.2).

STRUCTURA MORBIDITĂȚII RINITEI ALERGICE LA COPII ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ala David – asist. univ.

Departamentul Pediatrie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373 69084566, aladavid01@gmail.com

Rezumat

Conform prognozei OMS, spre anul 2050 bolile alergice se vor poziționa pe primul loc în clasamentul tuturor bolilor, actualmente fiind pe locul trei. Una dintre bolile alergice cele mai frecvente este rinita alergică. Rinita alergică, fiind cu o prevalență în creștere în țările dezvoltate în ultimii 10 ani de 1,5-2,0 ori, ne permite să o apreciem ca o epidemie. Conform datelor ISAAC, rinita alergică afectează 0,8–14,9% copii în vârstă de 6–7 ani și 1,4–39,7% copii în vârstă de 13–14 ani. Conform datelor ARIA, 40% copii suferă de rinita alergică. În Republica Moldova prevalența rinitei alergice la copii, conform datelor statistice oficiale ale Centrului Național de Management în Sănătate, de asemenea este în creștere. Astfel rinita alergică având prevalența în permanentă creștere, se poziționează ca o problemă globală de sănătate. Scopul lucrării a constat în studierea morbidității prin rinita alergică la copii în Republica Moldova pe perioada 2010-2014. Cercetarea științifică actuală reprezintă un studiu neexperimental de tip descriptiv, efectuat în două etape la nivel național. Pentru realizarea obiectivului studiului, au fost folosite datele statistice oficiale ale Centrului Național de Statistică al Republicii Moldova despre rinitele alergice la copii în perioada anilor 2010-2014. Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excel 2007. Rezultatele obținute au fost prelucrate la calculator personal cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007. Analiza aspectelor epidemiologice la copiii cu rinita alergică în Republica Moldova pentru perioada anilor 2010-2014 evidențiază creșterea evoluției incidenței și prevalenței rinitei alergice la copii de 2,39 ori și respectiv de 2,11 ori; un trend ascendent al incidenței atât în municipii, cât și în raioane; spre sfârșitul studiului cota maximală a incidenței s-a înregistrat în municipii; densitatea maximală a prevalenței la fel s-a înregistrat în municipii, depășind nivelul total pe raioane; nivelurile incidenței și prevalenței în zonele Nord și Centru depășesc semnificativ nivelurile incidenței și prevalenței în zona Sud.

Cuvinte-cheie: rinita alergică, copii, morbiditatea, incidența, prevalența

Summary. The structure of the morbidity from paediatric allergic rhinitis in the Republic of Moldova

As estimated by the WHO, allergies will top the list of all diseases by 2050 (currently, they rank third). Among allergies, allergic rhinitis is very common. In the last decade, the developed countries witnessed a 1.5-2.0-fold increase in prevalence, which allows us to perceive the condition as an epidemic. As stated in the ISAAC study, allergic rhinitis affected between 0.8 and 14.9% of children aged 6 to 7 years and between 1.4 and 39.7% of children aged 13 to 14 years. However, the ARIA data showed that 40% of children suffer from allergic rhinitis. As stated by the official statistical data of the National Healthcare Management Centre, in the Republic of Moldova, the prevalence of allergic rhinitis in children is also increasing. Therefore, with a constantly increasing prevalence, allergic rhinitis has become a global healthcare issue. The paper aimed at studying the morbidity from paediatric allergic rhinitis in the Republic of Moldova in the years 2010-2014. The research represents a descriptive and nonexperimental clinical trial conducted in two stages at the national level. To achieve the objective set by the study, the statistical data of the National Bureau of Statistics of the Republic of Moldova on paediatric allergic rhinitis for the years 2010-2014 were used. The data collected for the study were entered into a Microsoft Office Excel 2007 table. The results were processed on the personal computer by using Microsoft Office Excel and EPI-Info 2007. The analysis of epidemiological aspects in children with allergic rhinitis in the Republic of Moldova for the period 2010-2014 shows an increasing trend of incidence and prevalence of allergic rhinitis in children by 2.39 and 2.11 times respectively; an increasing trend of incidence in municipalities and districts; a maximum incidence rate registered in municipalities towards the end of the study; a maximum density of prevalence registered in municipalities that exceeded the total level per districts and incidence and prevalence levels in the Northern and Central areas that significantly surpass the levels of incidence and prevalence in the South.

Key words: allergic rhinitis, children, morbidity, incidence, prevalence

Реферат. Структура распространенности аллергического ринита у детей в Республике Молдова

По прогнозам ВОЗ, к 2050 году, аллергические заболевания, в настоящее время будучи на третьем, будут позиционироваться на первом месте в классификации болезней. Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний является аллергический ринит. Аллергический ринит имеет рост заболеваемости в развитых странах, за последние 10 лет, в 1,5-2,0 раза, что позволяет нам оценить этот рост распространения, как эпидемию. Согласно данным ISAAC, аллергический ринит затрагивает от 0,8 до 14,9% детей в возрасте 6-7 лет и от 1,4 до 39,7% детей в возрасте 13-14 лет. Согласно данным ARIA, 40% детей страдают от аллергического ринита. В Республике Молдова распространенность аллергического ринита у детей, по данным официальной статистики Национального Центра Статистики Республики Молдова, также растет. Таким образом, аллергический ринит, с постоянно растущей распространенностью, позиционируется как глобальная проблема здравоохранения. Целью

работы было изучение заболеваемости аллергическим ринитом детей в Республике Молдова за 2010-2014 годы. Данное научное исследование является теоретическим, неэкспериментальным и было проведено в два этапа на национальном уровне. Для достижения цели исследования были использованы официальные статистические данные Национального Центра Статистики Республики Молдова об аллергическом рините у детей в течение 2010-2014 гг. Данные, собранные в исследовании, были введены в электронные таблицы с помощью Microsoft Office Excel 2007. Полученные результаты были обработаны на персональном компьютере с помощью программ EXCEL, EPI-Info 2007. Анализ эпидемиологических аспектов у детей с аллергическим ринитом в Республике Молдова на период 2010-2014 годов показывает повышение развития заболеваемости и распространенности аллергического ринита у детей в 2,39 и 2,11 раза соответственно; тенденцию к росту заболеваемости и в муниципиях, и в районах; к концу исследования, уровень максимального показателя заболеваемости был зарегистрирован в муниципиях; уровень максимальной плотности распространенности также был зарегистрирован в муниципиях, превышая общий уровень по районам; уровни заболеваемости и распространенности в северных и центральных районах значительно превышают уровень заболеваемости и распространенности в южных районах.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, заболеваемость, распространенность

Actualitatea temei. Finalul secolului XX și începutul secolului XXI s-au marcat printr-o creștere semnificativă a prevalenței bolilor alergice în toate țările lumii [3,9].

Doar în ultimii 30 ani prevalența bolilor alergice, în țările industrial dezvoltate, a crescut mai mult de 10 ori, plasând patologiile alergice în grupa celor mai răspândite [2,7,10].

Pe parcursul ultimilor 10-15 ani, bolile alergice au început să ocupe unul dintre primele locuri în structura morbidității în mai multe țări din întreaga lume [4,5,9].

Conform prognozei OMS, spre anul 2050, bolile alergice se vor poziționa pe primul loc în clasamentul tuturor maladiilor, actualmente fiind pe locul trei [2].

Una dintre maladiile alergice cele mai frecvente este rinita alergică.

Rinita alergică, fiind cu o prevalență în creștere în țările dezvoltate în ultimii 10 ani de 1,5-2,0 ori, ne permite să-o apreciem ca o epidemie [4].

În prezent, conform datelor ARIA, există 400 milioane pacienți cu rinită alergică, prevalența actuală fiind de 25% pentru rinita alergică în Europa [2].

Conform unor studii epidemiologice, prevalența rinitei alergice constituie 13-17% în Germania, 17% în Africa de Sud, 11-19% în Danemarca, 20% în SUA, 10% - 25% în lume, 16-30% în Anglia, 20% - 30% în Europa, circa 40% în Noua Zeelandă și Australia, 15% - 50% în Rusia [4,5,9].

Țările cu o prevalență foarte scăzută a rinitei alergice includ Indonezia, Albania, România, Georgia și Grecia. Țările cu o prevalență foarte ridicată a rinitei alergice includ Australia, Noua Zeelandă și Marea Britanie [4].

Conform datelor ISAAC, rinita alergică afectează 0,8-14,9% copii în vârstă de 6-7 ani și 1,4-39,7% copii în vârstă de 13-14 ani [4].

Dar conform datelor ARIA, 40% copii suferă de rinita alergică [2].

În Republica Moldova prevalența rinitei alergice la copii, conform datelor statistice oficiale ale Centru-

lui Național de Management în Sănătate, de asemenea este în creștere [1].

Astfel, rinita alergică, având prevalența în permanentă creștere, se poziționează ca o problemă globală de sănătate.

Scopul lucrării. Studiarea morbidității prin rinita alergică la copii în Republica Moldova pe perioada 2010-2014.

Obiective. Evaluarea morbidității prin rinita alergică la copii în Republica Moldova pe perioada 2010-2014.

Material și metode de cercetare. Cercetarea științifică actuală reprezintă un studiu neexperimental de tip descriptiv, efectuat în două etape la nivel național. Pentru realizarea obiectivului studiului, au fost folosite datele statistice oficiale ale Centrului Național de Statistică al Republicii Moldova despre rinitele alergice la copii în perioada anilor 2010-2014. Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excel 2007. Rezultatele obținute au fost prelucrate la calculator personal cu ajutorul programelor EXCEL, EPI-Info 2007.

Rezultatele obținute și discuții. În ultimii 5 ani (2010-2014), s-a înregistrat o tendință generală de sporire a morbidității prin rinita alergică la copii.

Astfel, în perioada de referință, rata incidenței a crescut de 2,39 ori, înregistrând 753 cazuri la 10mii de copii în 2014 față de 315 cazuri la 10mii de copii în 2010.

Nivelul prevalenței rinitei alergice în perioada respectivă de asemenea demonstrează o creștere de 2,11 ori, constituind 978 cazuri la 10mii de copii în anul 2014 comparativ cu anul 2010 - 464 cazuri (Figura 1).

Pentru evidențierea unor legități în evoluția incidenței și prevalenței rinitei alergice la copii au fost analizate datele după mediul de reședință și zonele de dezvoltare. S-a relevat o creștere a evoluției incidenței și prevalenței rinitei alergice la copii atât pe raioane, cât și pe municipii (Figura 2).

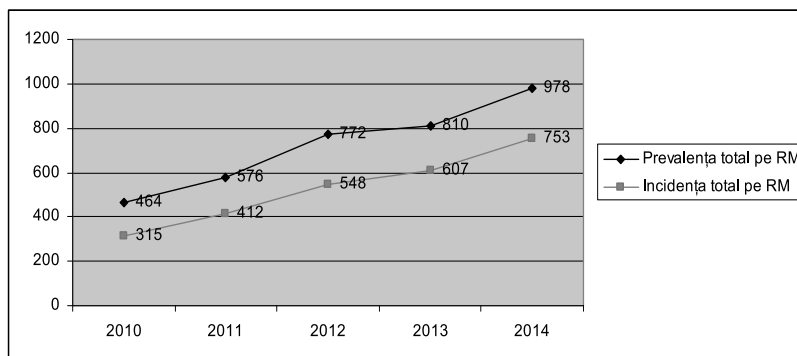


Figura 1. Evoluția incidenței și prevalenței rinitei alergice la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

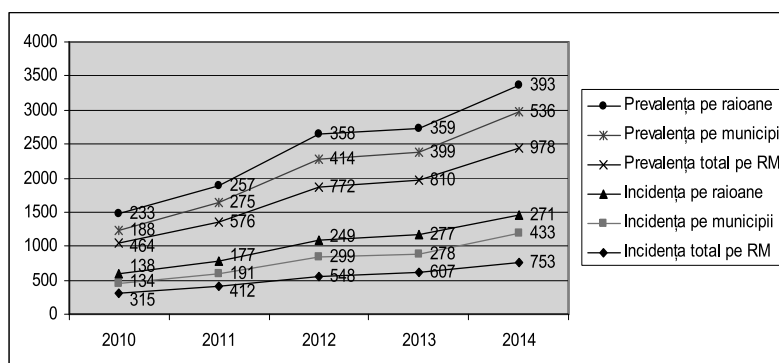


Figura 2. Evoluția incidenței și prevalenței rinitei alergice în dependență de total municipii/total raioane la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

În dependență de mediul de reședință se denotă o creștere neuniformă a incidenței rinitei alergice la copii în municipii și raioane.

Așadar, rata incidenței prin rinita alergică în municipii a relatat o creștere maximală în anul 2014 – 433 cazuri la 10 mii de copii, dar rata incidenței prin rinita alergică în raioane în perioada anilor supuși studiului 2010-2014 demonstrează o înregistrare maximă în 2013 – 277 cazuri la 10 mii de copii.

Deși la începutul studiului, anul 2010 până în anul 2014 nivelul incidenței în raioane depășește ușor acest indice în municipii, spre sfârșitul studiului cota maximă a incidenței se înregistrează în municipii (Figura 3).

Pentru o analiză mai profundă a incidenței prin rinita alergică la copii în zona rurală, raioanele republicii au fost divizate în trei zone, care corespund situației lor geografice.

În zona Nord evoluția incidenței rinitei alergice la copii are un caracter oscilant, înregistrând nivelul maximal în anul 2012 - 238 cazuri la 10 mii de copii, minimal la începutul studiului în anul 2010 - 40 cazuri la 10 mii de copii.

În zona Centru se observă o creștere relevantă a incidenței în anul 2013 - 175 cazuri la 10 mii de copii, care se menține și pe parcursul anului 2014 - 157 cazuri la 10 mii de copii.

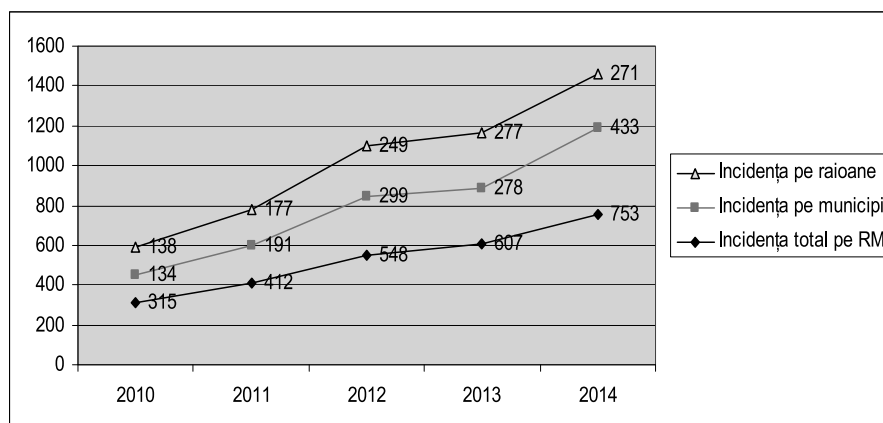


Figura 3. Evoluția incidenței rinitei alergice în dependență de total municipii/total raioane la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

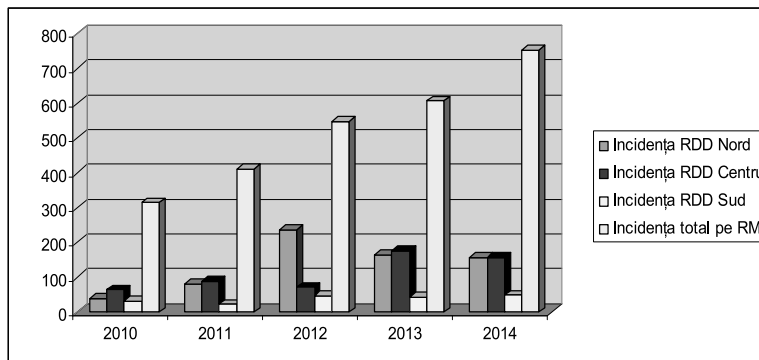


Figura 4. Evoluția incidenței rinitei alergice în dependență de RDD la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

Rata incidenței rinitei alergice la copii în zona Sud relevă o creștere lentă în perioada anilor supuși studiului de 1,48 ori.

Nivelul incidenței rinitei alergice la copii în zona Nord și Centru depășește semnificativ nivelul incidenței în zona Sud în toată perioada anilor 2010-2014 (Figura 4).

În zona Nord nivelul maximal al incidenței rinitei alergice la copii a fost înregistrat în municipiul Bălți în anul 2012 - 117 cazuri la 10 mii de copii, cu o menținere ulterioară pentru perioada anilor 2013 - 107 cazuri la 10 mii de copii și 2014 - 101 cazuri la 10 mii de copii, fiind urmat de raionul Briceni cu rata

maximala a incidenței în anul 2012 - 77 cazuri la 10 mii de copii și raionul Glodeni – anul 2012 - 34 cazuri la 10 mii de copii (Figura 5).

Rata incidenței rinitei alergice la copii în zona Centru relevă o creștere în perioada anilor supuși studiului de 23 ori în raionul Călăraș, de 20 ori în raionul Hîncești și de 5 ori în raionul Telenești. Nivelul maximal al incidenței rinitei alergice la copii în zona Centru a fost înregistrat în raionul Hîncești - 50 cazuri la 10 mii de copii în anul 2013 și în raionul Ialoveni 44 cazuri la 10 mii de copii în anul 2014, urmați de raionul Telenești - 31 cazuri la 10 mii de copii în anul 2012 (Figura 6).

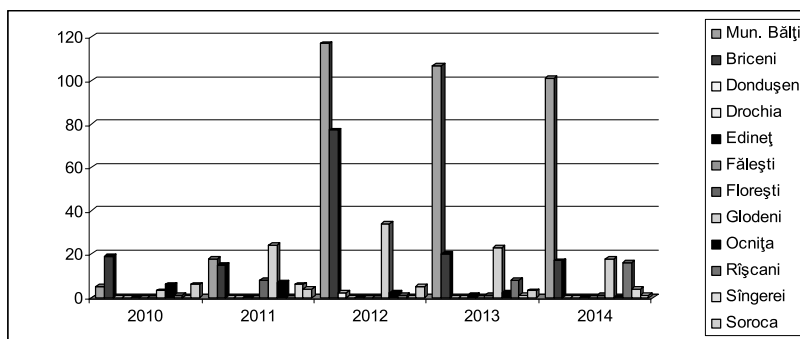


Figura 5. Evoluția incidenței rinitei alergice în zona Nord la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

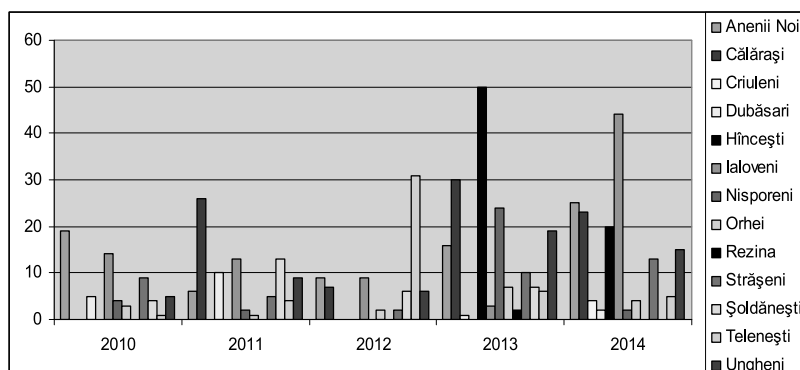


Figura 6. Evoluția incidenței rinitei alergice în zona Centru la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

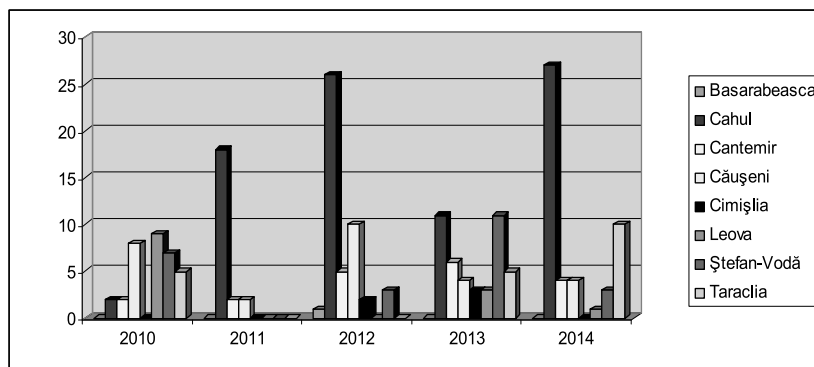


Figura 7. Evoluția incidenței rinitei alergice în zona Sud la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

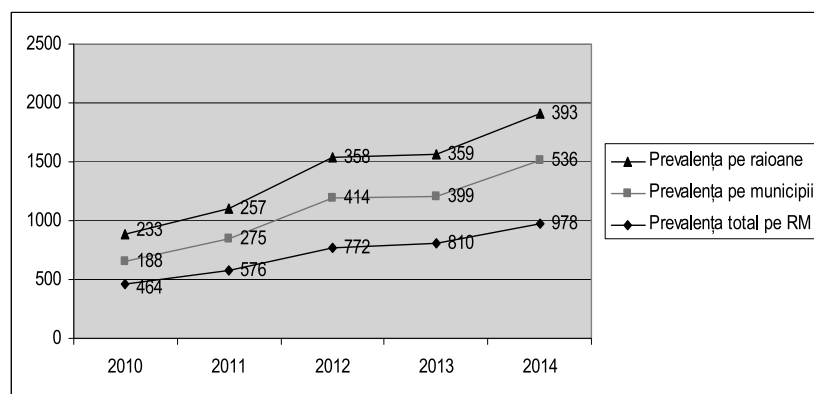


Figura 8. Evoluția prevalenței rinitei alergice în dependență de total municipii/total raioane la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

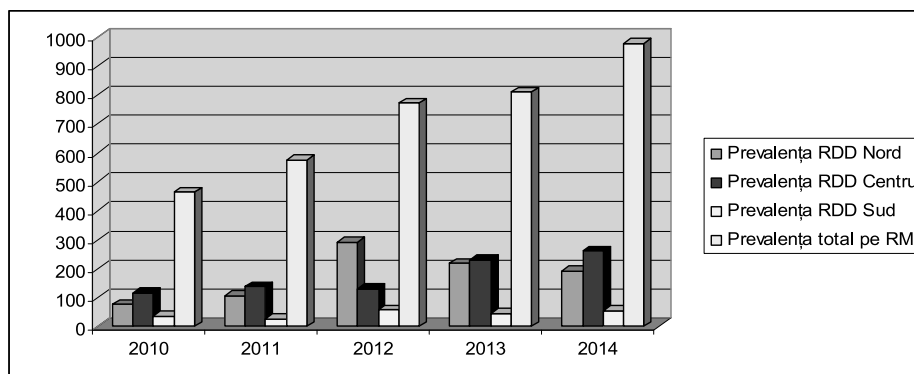


Figura 9. Evoluția prevalenței rinitei alergice în dependență de RDD la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

În zona Sud rata prevalenței rinitei alergice la copii în raionul Cahul, pe parcursul anilor 2010-2014, poartă un caracter ascendent, atingând nivelul maximal în anul 2014 - 27 cazuri la 10 mii de copii, fiind urmat de raionul Taraclia, în care nivelul incidenței înregistrate s-a mărit de 2 ori pe parcursul anilor de studiu. Dar, în raionul Leova valorile incidenței s-au micșorat de 9 ori în anul 2014, în raport cu anul 2010 (Figura 7).

Analiza comparativă a prevalenței prin rinita alergică la copii la sfârșitul studiului – anul 2014 comparativ cu cea de la începutul studiului a demonstrat o creștere de 2,85 ori în municipii și de 1,69 ori în raioane.

Studiind densitatea prevalenței observăm că în municipii ea deține rata maximală, depășind nivelul

total pe raioane pe perioada anilor 2011-2014 (Figura 8).

Pentru o analiză mai profundă a prevalenței prin rinita alergică la copii am studiat acest indice în funcție de locația geografică.

Astfel, în toate cele trei zone geografice: Nord, Centru, Sud datele studiului înregistrează o creștere a prevalenței (Figura 9).

În zona Nord evoluția prevalenței rinitei alergice la copii are un caracter oscilant, înregistrând nivelul maximal în anul 2012 - 291 cazuri la 10 mii de copii.

În zona Centru se observă o creștere relevantă a prevalenței în anul 2014 - 261 cazuri la 10 mii de copii, fiind 116 cazuri la 10 mii de copii în anul 2010.

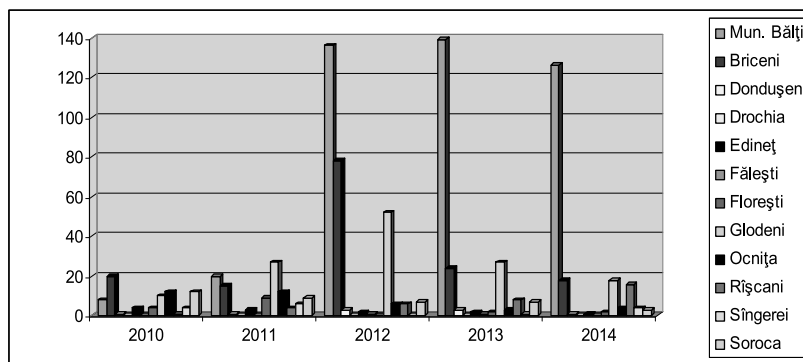


Figura 10. Evoluția prevalenței rinitei alergice în zona Nord la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

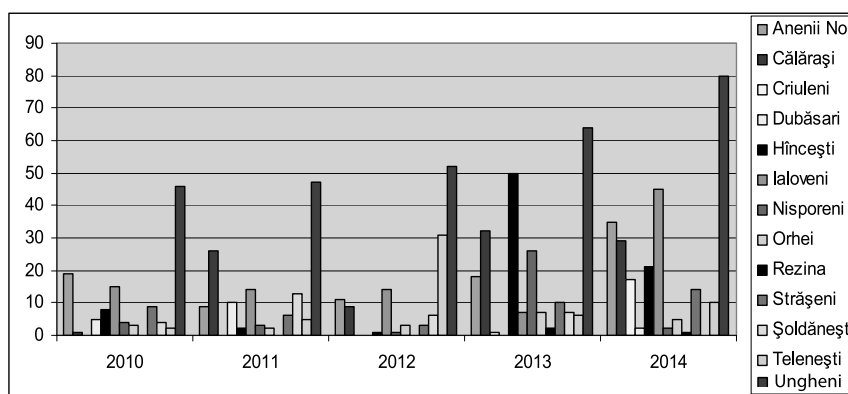


Figura 11. Evoluția prevalenței rinitei alergice în zona Centru la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

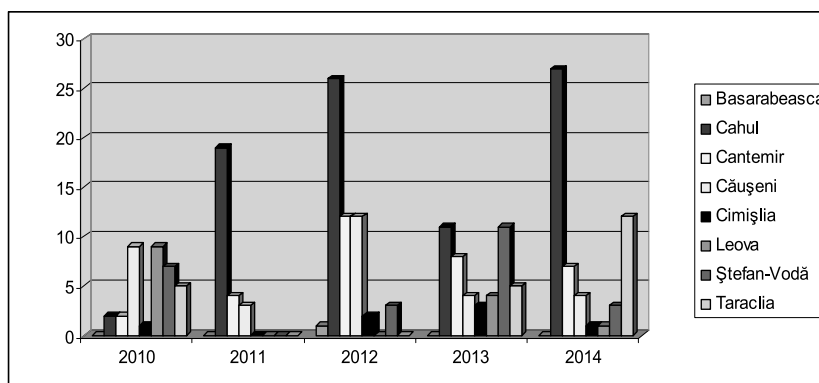


Figura 12. Evoluția prevalenței rinitei alergice în zona Sud la copii în Republica Moldova, anii 2010-2014 (la 10 mii de copii)

Rata prevalenței rinitei alergice la copii în zona Sud relevă o creștere lentă în perioada anilor 2010-2014 de 1,57 ori.

Nivelul prevalenței rinitei alergice la copii în zona Nord și Centru depășește semnificativ nivelul prevalenței în zona Sud în toată perioada anilor 2010-2014. (Figura 9).

În zona Nord nivelul maximal al prevalenței rinitei alergice la copii a fost înregistrat în municipiul Bălți în anul 2013 - 139 cazuri la 10 mii de copii, cu o creștere de 17,37 ori comparativ cu anul 2010. În raionul Briceni rata maximala a prevalenței în anul 2012 a fost 78 cazuri la 10 mii de copii, dar în raionul Glodeni - 52 cazuri la 10 mii de copii în același an,

având o descendență ulterioară, înregistrată la sfârșitul studiului - 18 cazuri la 10 mii de copii, în ambele raioane. Rata prevalenței s-a micșorat de la începutul studiului de 4 și de 3 ori respectiv în raioanele Soroca și Ocnîța (Figura 10).

În zona Centru nivelul maximal al prevalenței rinitei alergice la copii a fost înregistrat în raionul Ungheni, pe parcursul la toți anii de studii. O ascendență a acestei valori s-a relevat în raionul Hîncești - 50 cazuri la 10 mii de copii pe parcursul anului 2013 și în raionul Ialoveni - 45 cazuri la 10 mii de copii în anul 2014. Doar în raionul Șoldănești se denotă o ușoară micșorare a prevalenței rinitei alergice la copii (Figura 11).

În zona Sud nivelul maximal al prevalenței rinitei

alergice la copii a fost înregistrat în raionul Cahul - 26 și 27 cazuri la 10 mii de copii respectiv pe parcursul anilor 2012 și 2014, cu o creștere pe parcursul anului 2014 de 13,5 ori comparativ cu anul 2010 (Figura 12).

Concluzii

1. Analiza aspectelor epidemiologice la copii cu rinita alergică în Republica Moldova pentru perioada anilor 2010-2014 a evidențiat creșterea evoluției incidenței și prevalenței rinitei alergice la copii.

2. Pe parcursul anilor 2010-2014 s-a relevat o tendință de creștere a incidenței prin rinita alergică la copii în Republica Moldova, evidențiind următoarele particularități:

- rata incidenței prin rinita alergică la copii în municipii a relatat o creștere maximală în anul 2014;
- rata incidenței prin rinita alergică la copii în raioane demonstrează o înregistrare maximă în 2013;
- un trend ascendent al incidenței prin rinita alergică la copii și în municipii, și în raioane;
- spre sfârșitul studiului cota maximală a incidenței prin rinita alergică la copii se înregistrează în municipii.

3. Nivelurile incidenței și prevalenței rinitei alergice la copii în zonele Nord și Centru depășesc semnificativ nivelurile incidenței și prevalenței în zona Sud în toată perioada anilor 2010-2014.

4. Rata prevalenței rinitei alergice la copii în Republica Moldova pe parcursul anilor 2010-2014 poartă un caracter ascendent, evidențiind densitatea prevalenței maximală în municipii, depășind nivelul total pe raioane.

Bibliografie

1. Date statistice oficiale ale Centrului National de Management în Sănătate (2010-2014).

2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 revision. Geneva: World Health Organization (WHO); 2010 Dec 23. 153 p.

3. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.

4. ISAAC. Reference Manual. South Australian Admitted Patient Activity Data Standards. VERSION 11. Effective 1 JULY 2016.

5. Балдуева, Марианна Фридриховна. Аллергический ринит, как фактор риска бронхиальной астмы: распространенность, факторы риска и профилактика : диссертация кандидата медицинских наук : 14.00.43 Москва, 2007 153 с.

6. Глушко, Елена Викторовна. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края диссертация кандидата медицинских наук : 14.00.09 Ставрополь, 2009 121 с.

7. Гомзина, Елена Геннадьевна. Аллергический ринит и его сочетанные формы у детей (распространенность, факторы формирования, разработка лечебно-профилактических мероприятий): диссертация кандидата медицинских наук : 14.00.09 Казань, 2007 110 с.

8. Лиханов, Андрей Владимирович. Клинико-эпидемиологический мониторинг как основа совершенствования медицинской помощи детям с аллергическими заболеваниями : диссертация... доктора медицинских наук : 14.00.09 Новосибирск, 2006 361 с.

9. Оганова, Евгения Витальевна. Экологические факторы роста распространенности аллергических заболеваний: диссертация кандидата биологических наук : 03.00.16, 14.00.36 Краснодар, 2006 146 с.

10. Торшхоева, Рукият Магомедовна. Научное обоснование регионального подхода к совершенствованию медицинской помощи детям с аллергическими болезнями : диссертация доктора медицинских наук : 14.00.09 Москва, 2008 221 с.

SINDROMUL METABOLIC LA COPII: IMPACTUL ASUPRA FUNCȚIEI ȘI MORFOLOGIEI CARDIACE

Veronica Eșanu² – doctorand,
Ina Palii^{1,2} – conf. univ., dr. hab. șt. med.

¹Departamentul Pediatrie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
²IMSP Institutul Mamei și Copilului
tel.: +373 69946585, esanu.veronica@yahoo.fr

Rezumat

Sindromul metabolic (SM) – noțiune admisă recent în pediatrie – constituie un cumul de stări morbide, datorate sau asociate obezității, ce reprezintă un factor de risc cardiovascular prin aterogenitatea sa dovedită. O meta-analiză a unor ample studii populaționale demonstrează că prezența acestei patologii determină o creștere cu 27-37% a riscului de mortalitate totală și cu 65-93% a riscului de boală cardiovasculară. Identificarea cât mai precoce a copiilor cu SM permite monitorizarea și sancționarea eficientă a factorilor de risc cardiovascular, cu șansa reducerii morbidității și a mortalității la vârste tinere.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, copii, țesut adipos epicardial, grosimea intimă medie, Federația internațională de Diabet

Summary. Metabolic syndrome in childhood: impact on cardiac geometry and function

The metabolic syndrome (MS) – a concept recently accepted in pediatrics – is an accumulation of morbid states, due to or associated with obesity, which represent cardiovascular risk factors through their proven atherogenicity. A meta-analysis of large population studies, demonstrates that MS causes an increase of 27-37% risk of total mortality and 65-93% risk of cardiovascular disease. The earliest possible identification of children with MS allows an efficient monitoring and sanctioning of cardiovascular risk factors, with a chance to reduce morbidity and mortality at young ages.

Key words: metabolic syndrome, children, epicardial adipose tissue, intima-media thickness, International Diabetes Federation.

Резюме: Метаболический синдром у детей: влияние на кардиальную геометрию и функцию

Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание нарушений липидного и углеводного обмена, артериального давления и абдоминального ожирения, которые представляют собой факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний через их доказанную атерогенность. Мета-анализ больших популяционных исследований показывает, что MS вызывает повышение общей смертности на 27-37% и риск сердечно-сосудистых заболеваний на 65-93%. Самое раннее выявление пациентов с МС позволяет эффективно контролировать и санкционировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, с возможностью снижения заболеваемости и смертности в молодом возрасте.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, эпикардальная жировая ткань, толщина интима-медиа, Международная Федерация Диабета

Introducere

Sindromul metabolic (SM) este considerat una din cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate cardiovasculară [9].

Această entitate clinică înglobează un cluster de dereglări severe și se atestă în cazul când sunt prezente cel puțin 3 din următoarele: obezitatea abdominală, hipertensiunea arterială, insulinorezistența și dislipidemia. La complexul descris pot fi adăugate: starea proinflamatorie și cea protrombotică, steatoza hepatică nonalcoolică și apneea de somn [38].

Conform datelor din literatură, incidența sindromului metabolic la adulți este de 25%, a obezității de 80%, iar prevalența SM la copii cu obezitate este de 30-50% [43].

Și dacă studiul sindromului metabolic la adult s-a bucurat de o atenție deosebită, în literatura pediatrică această temă nu a beneficiat de atenția corespunzătoare. Complexitatea SM, cu aspecte încă incomplet elucidate, cu un impact major negativ asupra stării de sănătate a copiilor, face ca acest subiect să fie mereu în atenția cercetătorilor și clinicienilor.

Prezența factorilor de risc cardiovascular în copilărie începe să suscite un interes tot mai larg în lumea medicală și în cercetare. Girul acceptării unanime a importanței acestui aspect a fost dat în momentul recunoașterii existenței sindromului metabolic (SM) la copil [17].

Sindromul metabolic apărut la o vârstă fragedă va avea cu siguranță repercusiuni în viața adultă.

Criterii de definire ale sindromului metabolic la copii

La adulți există cel puțin cinci definiții care sînt utilizate pentru a stabili diagnosticul de SM, cele propuse de *World Health Organization (WHO)*, de

European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), de *National Cholesterol Education Programme (NCEP) Adult Treatment Expert Panel III*, de *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* și de *International Diabetes Federation (IDF)* [14].

La copii pentru diagnosticul de SM sunt utilizate criteriile propuse de *World Health Organization (WHO)*, de *National Cholesterol Education Programme (NCEP) Adult Treatment Expert Panel III*, de *Guidelines for the Prevention of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence (I DPAIA)* și de *International Diabetes Federation (IDF)* [16].

În absența unei definiții standardizate pentru vârsta pediatrică, cel mai frecvent utilizate sunt criteriile Federației Internaționale de Diabet (FID) repartizate pe grupe de vârstă (6-10 ani, 10-16 ani și peste 16 ani), conform căreia obezitatea abdominală este un criteriu obligatoriu, la aceasta adăugându-se două din următoarele: scăderea fracției HDL colesterol, creșterea glicemiei à jeun, a trigliceridelor serice și valori crescute ale tensiunii arteriale.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani SM nu poate fi stabilit ca diagnostic, dar se recomandă monitorizare periodică, dacă sunt prezente antecedente heredo-colaterale de SM, diabet zaharat tip II, dislipidemie, boli cardiovasculare, hipertensiune arterială și/sau obezitate.

Pentru grupa de vârstă 10 < 16 ani, SM este stabilit în prezența obezității abdominale ($CA \geq$ percentila 90) și două sau mai multe din următoarele: glicemia bazală $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl), valori ale HDL colesterolului < de 1,03 mmol/l (<40 mg/dl), ale trigliceridelor \geq de 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl), valori crescute ale tensiunii arteriale (tensiunea arterială sis-

toxică ≥ 130 mm Hg, tensiunea arterială diastolică ≥ 85 mm Hg).

La copiii cu vârsta $>$ de 16 ani se aplică criteriile FID pentru adulți [31].

Sindromul metabolic la copii rămâne încă o entitate clinică subdiagnosticată și monitorizată insuficient.

Comportamentul alimentar și activitatea fizică la copiii cu sindrom metabolic

Dieta nesănătoasă, sedentarismul, urbanizarea reprezintă factori majori ai creșterii numărului copiilor cu sindrom metabolic. Factorii predispozanți pentru modul de viață ce favorizează dezvoltarea SM se regăsesc atât în familie (majoritatea copiilor cu sindrom metabolic, având în familie rude obeze sau cu sindrom metabolic), cât și în societate (dezvoltarea rețelelor fast-food, creșterea timpului petrecut în fața calculatorului sau televizorului, lipsa activității fizice) [2].

La copii cu SM, stabilirea unui echilibru între alimentație și activitatea fizică, trebuie să meargă în tandem, pentru că ajustarea doar a uneia nu este destul de eficientă. La aceasta concluzie a ajuns Leite N. și coatorii care au efectuat un studiu pe un lot de 64 de copii cu vârsta cuprinsă între 10-16 ani, având ca obiectiv analiza efectelor exercițiilor fizice și de ghidare nutrițională în rândul copiilor obezi cu și fără sindrom metabolic. Ei au participat timp de 12 săptămâni la ore de educație fizică și două sesiuni de ghidare nutrițională. După 12 săptămâni, atât copiii obezi cu sindrom metabolic cât și cei fără sindrom metabolic au prezentat reducerea greutateii corporale, indecelui de masă corporală (IMC), circumferinței abdominale, nivelului de trigliceride, cu creșterea în înălțime și a fracției HDL colesterol ($p < 0,05$). Lotul format din respondenții cu sindrom metabolic a

prezentat micșorarea valorilor tensiunii arteriale și creșterea sensibilității la insulină ($p < 0,05$). Factorii de risc pentru sindrom metabolic au scăzut cu 72%. Intervenția multidisciplinară a determinat îmbunătățirea aptitudinilor fizice și profilul metabolic cu reducerea riscului de instalare a SM la copii cu obezitate [25,29,40].

Promovarea un stil de viață sănătos, cu adoptarea unui comportament alimentar sănătos și stimularea activității fizice în detrimentul comportamentului sedentar previne instalarea SM în copilărie.

Sindromul metabolic la copii și riscul cardiovascular

Și chiar dacă sindromul metabolic la copii este asociat cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară crescută, un consens cu privire la evaluarea funcției și morfologiei cardiace nu este elaborat.

Într-un studiu în care au fost înrolați 6422 de subiecți, autorii au cercetat asocierea dintre SM și disfuncția sistolică și diastolică a VS, fără simptome de insuficiență cardiacă. S-a efectuat EcoCG Doppler Color cu aprecierea parametrilor ecocardiografici, funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng (VS). Funcția sistolică a VS a fost evaluată la 6175 pacienți (96,2%). În grupul de celor fără SM ($n = 5630$), prevalența disfuncției sistolice a fost de 10,8% ($n = 607$), în timp ce în lotul cu SM ($n = 545$) a fost de 12,5% ($n = 87$), (RR1.57; 95% CI 1,2-2,0; $p < 0,001$). Funcția diastolică a fost evaluată la 3936 pacienți (61,3%). În lotul subiecților fără SM ($n = 3566$), prevalența disfuncției diastolice a fost de 33,3% ($n = 1187$), în timp ce la cei cu SM ($n = 370$) a fost de 45,7% ($n = 169$), (RR1.68 ; IC95% 1,3-2,0; $p < 0,001$). Disfuncția sistolică și diastolică a ventriculului stâng asimptomatică a corelat cu SM.

Tabelul 1

Consensul Federației Internaționale de Diabet pentru diagnosticul SM la copii

Vârsta (ani)	Circumferința abdominală (CA)	Tensiunea arterială (TA)	Glicemia	Trigliceride	HDL-colesterol
6-<10	\geq percentila 90	Nu se stabilește diagnosticul de SM, dar toți acești parametri vor fi determinați și urmăriți, în special la cei cu istoric familial de SM, DZ tip II, dislipidemie, boli cardiovasculare, HTA și/sau obezitate.			
10-<16	\geq percentila 90	Sistolică ≥ 130 mmHg Diastolică ≥ 85 mmHg	$\geq 5,6$ mmol/l *la cei cu istoric familial de DZ tipII se recomandă TTGO	$\geq 1,7$ mmol/l	$< 1,03$ mmol/l
>16	Se utilizează criteriile IDF pentru adulți: Circumferința abdominală (caucazieni) > 94 cm băieți, > 80 cm la fetețe + oricare două din următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • Trigliceride $\geq 1,7$ mmol/l; • HDL-colesterol $< 1,03$ mmol/l la bărbați și $< 1,29$ mmol/l la femei; • Tensiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg; • Tensiunea arterială diastolică ≥ 85 mmHg; • Alterarea glicemiei á jeun. 				

Într-un alt studiu, care a inclus 702 de subiecți cu SM au fost cercetate disfuncția ventriculului stâng, grosimea intimă-medie la nivelul arterelor carotide comune și rigiditatea arterială. Au fost formate trei grupe în funcție de numărul de componente ale SM, conform *Adult Treatment Expert Panel III*: prima grupă - SM absent (0 criterii), a doua grupă - pre-SM (1-2 criterii) și a treia grupă - SM prezent (≥ 3 criterii). Masa miocardului ventriculului stâng, indicele masei miocardului ventriculului stâng, timpul de decelerare și viteza de propagare a undei de puls, grosimea intimă-medie la nivelul arterelor carotide comune au fost crescute, iar raportul E/A (undei E și a undei A) micșorat în cadrul lotului cu SM, la persoanele de gen feminin. Autorii au ajuns la concluzia că componentele SM sunt în mod independent asociate cu hipertrofia subclinică excentrică a ventriculului stâng, disfuncția diastolică și creșterea rigidității peretelui aortic, indiferent de vârstă și valorile tensiunii arteriale. Circumferința abdominală a corelat pozitiv și a avut cea mai puternică influență asupra geometriei, funcției ventriculului stâng și asupra grosimei intimă-medie la nivelul arterelor carotide comune [10,24,28,33].

La copii cu sindrom metabolic cercetări în ceea ce privește disfuncția cardiacă asimptomatică sunt puține.

Țesutul adipos epicardial: marker al SM sau mediator complex al bolilor cardiovasculare?

Țesutul adipos epicardial (ȚAE) este un organ endocrin activ, având un rol important în dezvoltarea bolilor cardiovasculare, datorită relației anatomice, funcționale între ȚAE și miocard, artere coronare, cât și datorită schimbului intens de substanțe între aceste structuri [37,42].

ȚAE posedă caracteristici endocrine, paracrine, vasocrine. Secretă adiponectina și adrenomedulina în fluxul sanguin coronarian. Adiponectina crește sensibilitatea celulelor la insulină și posedă proprietăți antiinflamatoare și acțiune antiaterogenă, iar adrenomedulina este și un vasodilatator puternic. În prezent nu este cunoscută legătura dintre activitatea acestor substanțe și grosimea ȚAE [6,44].

În 2014, Rabkin S.W. a efectuat un reviu sistematic al literaturii de specialitate care a avut ca obiectiv studiarea relației dintre țesutul adipos epicardial și componentele sindromului metabolic: tensiunea arterială, trigliceridele, lipoproteinele cu densitate mare (HDL-colesterol) și glicemia a jeun. Acesta a folosit strategia de căutare „obezitate” sau „obezitate abdominală”, „sindrom metabolic” sau „sindrom X metabolic”, și „țesut adipos epicardial”. Treizeci și opt de studii au îndeplinit criteriile. Rabkin S.W. a observat o corelație înaltă ($P < 0,00001$) între ȚAE și indicele de masă corporală, circumferința abdominală,

țesutul adipos visceral (ȚAV). ȚAE a corelat cu valorile tensiunii arteriale, ale trigliceridelor, HDL-colesterolului și ale glicemiei bazale ($p < 0,0001$). Corelația dintre ȚAE și ȚAV a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$), decât corelația dintre ȚAE și CA, care la rândul său a fost semnificativ mai mare decât corelația dintre ȚAE și IMC. Per total, grosimea ȚAE a fost de $7,5 \pm 0,1$ mm în loturile cu sindromul metabolic ($n = 427$), comparativ cu $4,0 \pm 0,1$ mm în loturile de control ($n = 301$) [34].

Țesutul adipos epicardial corelează direct cu sindromul metabolic, rezistența la insulină, HTA, și ateroscleroza subclinică. Grosimea țesutului adipos epicardial crește proporțional cu gradul de hipertrofie cardiacă. Corelațiile dintre grosimea ȚAE și parametrii clinici metabolici (nivelul plasmatic al lipidelor, glucozei, procesul de remodelare cardiacă) susțin utilizarea ȚAE ca marker de apreciere al riscului cardiovascular. [1,3,8,13,14].

El este considerat un „*player in the two fields*”, deoarece în condiții fiziologice are proprietăți benefice, acționează ca un sistem tampon care absoarbe acizii grași toxici (conținutul crescut de acizi grași dereglează generarea și distribuția ciclurilor contractile ale inimii, cu dezvoltarea aritmiilor). Datorită activității lipolitice intense, acest țesut poate fi utilizat ca o sursă de energie în timpul perioadelor de ischemie miocardică. Există teorii care susțin că ȚAE protejează miocardul de hipotermie. Însă în condiții de depunere excesivă devine periculos, fiind un organ endocrin activ, este capabil de a secreta mai mulți factori care conduc la dezvoltarea aterosclerozei prin intermediul secreției de adipokine pro-inflamatorii (interleukina 1β , interleukina 6, TNF- α (casetina) acizi grași liberi, angiotensina II), care din lumenul vascular penetrează peretele vascular, provocând schimbări ireversibile [18,21,36,44].

Aprecierea grosimei ȚAE poate fi utilizat ca un nou marker cu rol de diagnostic și de prognostic al bolile cardiovasculare.

Grosimea intima-medie a peretelui carotidian - marker subclinic al aterosclerozei la copiii cu sindrom metabolic

Ateroscleroza subclinică este o etapă premergătoare a apariției complicațiilor cardiovasculare severe. Tehnicile moderne de imagistică au un rol extrem de important în evaluarea procesului aterosclerotic, înainte ca boala să devină clinic manifestă (stadiul preclinic). Cea mai accesibilă metodă de evaluare a aterosclerozei subclinice este ecografia carotidiană, prin intermediul căreia poate fi măsurată grosimea intimă-medie (GIMc). La adult se admite ca valoare normală a GIMc să fie de 0,04-0,07 cm. Relația dintre valoarea GIMc și riscul de apariție al complicațiilor

cardiovasculare este una liniară, pornind de la o valoare de 0,9 mm [4,11].

La copii se admite ca valoare normală să fie o grosime de până la 0,04 cm. Creşterea valorilor GIMc a fost demonstrată la copiii cu hipercolesterolemie familială, cu hipertensiune arterială, cu DZ de tip I, cu exces ponderal şi sindrom metabolic [22,23,26,39,41].

Arvind Vijayasarithi şi Stanley J.Goldberg au efectuat un studiu pe lot de 174 de copii (vârsta 5 - 20 ani), având ca obiectiv compararea grosimei intîmă medie la nivelul arterelor carotide (GIMc) la copii cu sindrom metabolic (n=57), copii cu hiperlipidemia familială forma heterozigotă (n=23), copii cu SM şi hiperlipidemia familială forma heterozigotă (n=10) şi la un grup control format din copii sănătoşi (n=84). La subiecţii cu SM, GIMc = 469.8 µm la cei cu hiperlipidemia familială forma heterozigotă (Hfhe) = 443.8 µm, la copiii cu SM şi hiperlipidemia familială forma heterozigotă = 478.3 µm iar la grupul control = 423.2 µm. Diferenţe semnificative au fost înregistrate în grupul cu (Hfhe) versus (vs) SM ($P = 0.022$), la Hfhe vs control ($P = 0.038$), SM versus control ($P = 9.0E - 10$) şi SM+ Hfhe vs control ($P = 0.003$). A fost prezentă o corelaţie negativă semnificativă între valorile HDL- colesterol şi IMT ($r = - 0.32$, $P = 0,03$) dar nu şi pentru valorile LDL- colesterol, trigliceride, tensiune arterială, circumferinţa abdominală, indicele de masă corporală. Autorii au ajuns la concluzia că copii cu SM au grosimea medie a peretelui carotidian mai mare faţă de celelate grupe incluse în cercetare [5].

Aprecierea grosimei intîmă-medie la nivelul arterei carotide comune reprezintă o metodă de evaluare a modificărilor structurale vasculare precoce, caracteristice fazelor iniţiale ale aterosclerozei a cărei debut este plasat în primii 10 ani de viaţă (între 5 şi 8 ani) [4,7,15,27,30,35].

Sindromul metabolic apărut la o vîrstă fragedă are cu siguranţă repercusiuni în viaţa adultă, iar promptitudinea identificării acestuia şi a complicaţiei sale majore – ateroscleroza, ar permite ca intervenţiile profilactice care au ca scop o reală îmbunătăţire a sănătăţii cardiovasculare, cu şansa reducerii morbidităţii şi mortalităţii la vârste tinere.

Intervenţia terapeutică în sindromul metabolic la copii

Managementul SM este unul dintre cele mai complexe din practica medicală, deoarece implică o intervenţie de durată. Pe de altă parte, etiopatogenia complexă, necesită o abordare multifactorială, iar diversitatea comorbidităţilor asociate necesită măsuri specifice cu o adaptare permanentă a intervenţiei terapeutice, care vizează toate componentele sindromu-

lui metabolic. Monitorizarea periodică şi evaluarea rezultatelor sunt justificate de riscul diabetogen şi de riscul cardio-vascular crescut al sindromului metabolic.

Obiectivele principale sunt scăderea riscului diabetogen şi a riscului de boală cardio-vasculară aterosclerotică, la care se adaugă reducerea factorilor de risc trombotici şi fibrinolitici şi reducerea stării proinflamatorii. Mijlocul principal prin care se pot îndeplini aceste obiective este optimizarea stilului de viaţă cu ţintirea factorii de risc modificabili: alimentaţia aterogenă, lipsa de activitate fizică, fumatul, turbările de somn, stresul. Factorii de risc metabolici cum sunt: dislipidemia aterogenă, alterarea glicemiei à jeun sau scăderea toleranţei la glucoză, tensiunea arterială crescută pot beneficia de optimizarea stilului de viaţă. Toţi copiii cu sindrom metabolic sunt candidaţi la modificarea stilului de viaţă [32].

Concluzii

Copiii cu sindrom metabolic au risc cardiovascular crescut. La stabilirea diagnosticului de sindrom metabolic se impune o abordare şi o intervenţie terapeutică cât mai precoce şi cât mai eficientă, cu un tratament medicamentos argumentat, combinat cu o dietă şi exerciţii fizice, sub ghidajul medicilor, având ca scop prevenirea instalării complicaţiilor ireversibile la vârsta de adult.

Bibliografie

1. Ahn S.G., Lim H.S., Joe D.Y., Kang S.J., Choi B.J., Choi S.Y., et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: e7.
2. Alberti KGMM et al., The IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents, 2007, p. 10-14.
3. Alina Cristina Silaghi et al., Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *Medical Ultrasonography* 2011, Vol. 13, no. 1, p. 15-20.
4. Amato M., Montorsi P., Ravani A. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J.* 2007; 28:2094-2101.
5. Arvind Vijayasarithi şi Stanley J.Goldberg, Comparison of Carotid Intima-Media Thickness in Pediatric Patients with Metabolic Syndrome, Heterozygous Familial Hyperlipidemia and Normals, *Journal of Lipids*, 2014, p.5.
6. Bertaso A.G., Bertol D., Duncan B.B., Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: e18-28.
7. Beşir F.H., Yazgan S., Celbek G., Aydın M., Yazgan O., Erkan M.E., et al. Normal values correlates' of carotid intima-media thickness and affecting parameters in healthy adults. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 12(5):427-33.

8. Damini Dey et al., Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications, *Cardiovasc Diagn Ther* 2012;2(2):85-93.
9. Dana Ștefana Vișoianu Popescu, Rezumatul tezei de doctorat Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din România, 2014, p. 2.
10. Dumesnil JG, Paulin C, Pibarot P, Coulombe D, Arsenault M. Mitral annulus velocities by Doppler tissue imaging: practical implications with regard to preload alterations, sample position, and normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1226-31.
11. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow J, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004; 53:2473-8.
12. Eroglu S, Sade LE, Yıldırım A, Bal U, Özbiçer S, Özgül AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 211-7.
13. Eroglu S, Sade LE, Yıldırım A, Demir O, Müderrişoğlu H. Association of epicardial adipose tissue thickness by echocardiography and hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013; 41: 115-22.
14. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28 p.2745- 2749.
15. Freedman DS, Dietz WH, Tang R et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:159-166.
16. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, et al., Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents, *J Pediatr*, 2004, vol. 145, p.445-451.
17. Hillier TA, Fosse S, Balkau B, Simon D, Eschwège E, Fagot-Campagna A. Weight, the metabolic syndrome, and coronary heart disease in type 2 diabetes: associations among a national French sample of adults with diabetes-the ENTRED study. *J Cardiometab Syndr*. 2006;1(15):318-325.
18. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 450-7.
19. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 10: 536-43.
20. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6300-2.
21. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163e8.
22. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006;97:528-531.
23. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48:40-44.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
25. Leite N., Milano GE, Cieslak F., Lopes WA, Rodacki A., Radominski RB, Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents, *The Brazilian Journal of Physical Therapy*, São Carlos, jan./feb. 2009, v.13, nr. 1, p. 73-81.
26. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-1567.
27. Mustafa Z. Mahmoud Sonography of Common Carotid Arteries' Intima: Media Thickness in the Normal Adult Population in Sudan *N Am J Med Sci* 2013 5(2):88-94.
28. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
29. Nishijima H, Satake K, Igarashi K, Morita N, Kanazawa N, Okita K. Effects of exercise in overweight Japanese with multiple cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exer*. 2007;39(6):926-33.
30. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS et al. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1383-1390.
31. Paul Zimmet, George Alberti, Francine Kaufman, et al., The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus, *DiabetesVoice*, december 2007, volume 52, Issue 4, p. 30.
32. Preda Puha M., Sindromul metabolic în obezitatea copilului, Iași 2011, p. 43.
33. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84.

34. Rabkin SW The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Metab Syndr Relat Disord.* 2014 Feb;12(1):31-42. doi: 10.1089/met.2013.0107.
35. Reinehr T., Wunsch R., Pütter C., Scherag A. Relationship between Carotid Intima-Media Thickness and Metabolic Syndrome in Adolescents *The Journal of Pediatrics* 2013 163 2 :327-332.e4.
36. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153: 907-17.
37. Singh N, Singh H, Khanijoun H K, Iacobellis G. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue - A Marker of Visceral Adiposity. *MJM* 2007; 101: 26-30.
38. Sir George Alberti, Paul Zimmet et al., The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents, 2007, p. 3.
39. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003;111:61-66.
40. Thomas NE, Cooper SM, Williams SP, Baker JS, Davies B. Relationship of fitness, fatness, and coronary-heart-disease risk factors in 12- to 13-year-olds. *Pediatr Exerc Sci.* 2007;19(1):93-10.
41. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RYT, Qiao M, Leung SSF, Lam CWK, Metreweli C, Celermajer DS. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *International Journal of Obesity* 2004; 28:852-857.
42. Wu FZ, Chou KJ, Huang YL, Wu MT. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 62.
43. Бокова Т.А., Метаболический синдром у детей: учебное пособие, Москва, 2013, с.4.
44. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С., Эпикардальный жир: нападающий или запасной? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013;9 (3), с.288-291.

EVALUAREA COPIILOR CU CARDIOPATII CONGENITALE CIANOGENE

**Galina Zosean¹ – medic-rezident,
Adela Stamati¹ – conf. univ., dr. şt. med.,
Ina Palii^{1,2} – conf. univ., dr. hab. şt. med.,
Ninel Revenco^{1,2} – prof. univ., dr. hab. şt. med.**

¹Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemiţanu”

²IMSP Institutul Mamei şi Copilului

tel.: +373 67139989, galinazosean@mail.ru

Rezumat

Cardiopatiile congenitale cianogene (CCC) reprezintă cca 25-30% din toate cardiopatiile congenitale, au un impact major în mortalitatea infantilă şi necesită corecţii chirurgicale în primele luni-ani de viaţă. Scopul lucrării a fost de a elucida particularităţile de diagnostic şi tratament la copiii cu CCC. *Material şi metode.* A fost efectuat un studiu prospectiv-analitic, bazat pe examinarea copiilor cu CCC internaţi în secţia de cardiologie pediatrică a IMSP Institutului Mamei şi Copilului, pe perioada anilor 2014-2015. Ancheta de studiu a inclus date anamnestice, istoric familial, examen clinic complet cu aprecierea parametrilor hemodinamici, de laborator, instrumentali, analiza tratamentului medicamentos şi chirurgical. Lotul general a constituit 66 de copii (55% de sex masculin), vârsta medie 6,1+/-2,3 ani. Lotul general a fost divizat în funcţie de tratament: Lotul I – supuşi intervenţiei chirurgicale (n=46, 70%); Lotul II – nesupuşi intervenţiei chirurgicale (n=20, 30%). *Rezultate.* Repartizarea după tipul de CCC a evidenţiat predominarea TF (n=38, 57%). Tehnici chirurgicale aplicate în lotul I: corecţia radicală (n=28, 43%), intervenţii paliative (n=18, 27%), cu rezultate bune. Complicaţiile postoperatorii aritmice au fost observate în 4 cazuri (8.69%), nesemnificative clinic. În pofida rezultatelor bune ale tratamentului chirurgical, majoritatea copiilor din ambele loturi (lotul I-30% din copii şi lotul II -75%) au necesitat tratament medicamentos în funcţie de gradul de insuficienţă cardiacă şi alte complicaţii sau morbidităţi. *Concluzii.* Depistarea precoce a cardiopatiilor congenitale cianogene, inclusiv examenul ecocardiografic fetal (10,8%), permite efectuarea precoce a corecţiilor chirurgicale (69.7% cazuri din studiul nostru) cu prevenirea complicaţiilor majore şi mortalităţii infantile.

Cuvinte-cheie: cardiopatie congenitală, cianoză, Tetralogia Fallot, intervenţie chirurgicală

Summary. Evaluation of children with congenital cyanotic heart disease

Congenital cyanotic heart disease (CCHD) constitutes 25-30% of all congenital heart diseases, is has a major impact of mortality and needs surgical correction during first months-year of life. The aim of study was to elucidate the particularities of diagnosis and treatment of children with CCHD. *Material and Methods.* It was conducted a prospective-analytic

study, based on examination of children hospitalized in pediatric department of cardiology on Mather and Child Institute with CCHD during the 2014-2015. The survey study included the following data: anamnesis, history family, complete examination with assessment of parameters of hemodynamic, the date of instrumental and laboratory examination, analysis of drug and surgical therapy. General group consists of 66 children of both sex (55% of males), the average age 6,1+/-2,3. General group was divided according to the treatment: Group I - was underwent surgical intervention (n=46, 70%), Group II – did not undergo surgical intervention (n=20, 30%). *Results.* The distribution of type CCHD highlighted the predominance of Tetralogy of Fallot (n = 38, 57%). Surgical techniques applied in group I: the radical correction (n = 28, 43%), palliative intervention (n = 18, 27%), with good results. Clinically insignificant arrhythmic postoperative complications were observed in 4 cases (8.69%). Despite the good results of the surgery, most children in both groups (group I - 30% of children and group II - 75%) required treatment of drug depending on the degree of heart failure and other complications or morbidities. *Conclusion.* Early detection of CCHD, including fetal echocardiography (10.8%), allows early surgical correction (69.7% of cases in our study) for the prevention of major complications and infant mortality.

Key words: congenital heart disease, cyanosis, Tetralogy of Fallot, surgery

Резюме: Наблюдение детей с врожденными синими пороками сердца

Врожденные синие пороки сердца (ВСПС), имеющие значительное влияние на детскую смертность и необходимость хирургического вмешательства в первые месяцы-годы жизни, составляют приблизительно 25-30% из всех врожденных пороков. Целью работы было выявление особенностей диагностики и лечения детей с ВСПС. Материал и методы. Было проведено проспективно-аналитическое исследование, основанное на обследовании детей с ВСПС, госпитализированных в отделение детской кардиологии Института Матери и Ребенка в период 2014-2015 годов. Анкета исследования включила в себя анамнез, семейную историю, полное клиническое обследование с определением гемодинамических параметров, лабораторных и инструментальных данных, анализ медикаментозного и хирургического лечения. Общая группа составила 66 детей (55% мужского пола), средний возраст пациентов 6,1+/-2,3 лет. Общая группа была разделена в зависимости от оказанного лечения: I группа – перенесшие хирургическое вмешательство (n=46, 70%), II группа – не подверженные хирургическому вмешательству (n=20, 30%). Результаты. В зависимости от вида ВСПС чаще встречались случаи с Тетрадой Фалло (n=38, 57%). Примененные хирургические техники в I группе, радикальная коррекция (n=28, 43%) и паллиативные вмешательства (n=18, 27%), были отмечены хорошим результатом. Послеоперационные аритмические осложнения, клинически незначительные, были отмечены в 4 (8.69%) случаях. Несмотря на хорошие результаты хирургического лечения, большинство детей из двух групп (I группа - 30%, II группа – 75%) имели необходимость медикаментозного лечения в зависимости от стадии сердечной недостаточности, других сопутствующих заболеваний и осложнений различного характера. Выводы. Своевременное выявление ВСПС, включая эхографическое исследование плода (10,8%), способствует ранней хирургической коррекции (69.7% случаев из нашего исследования) с предотвращением серьезных осложнений и детской смертности.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, цианоз, Тетрада Фалло, хирургическое вмешательство

Introducere. Cardiopatiile congenitale continuă să rămână o problemă de sănătate a copiilor de toate țările lumii, ocupînd printre primele locuri în structura morbidității și mortalității infantile [15]. Incidența cardiopatiilor congenitale, după diferiți autori, variază în limitele de 7-12/1000 nou-născuți [15,18]. Diagnosticul precoce mărește șansa de supraviețuire. Moartea perinatală cauzată de anomalii cardiovasculare depinde de zona geografică, respectiv: 0,25/1000 în Italia, 0,2 până la 0,38 pentru alte țări europene, iar în Ucraina- 0,93/1000 [18]. Cardiopatiile congenitale ocupa 25-50% din toate malformațiile congenitale pediatrice. Rata cardiopatiilor congenitale cianogene (CCC) este de 25-27% din totalul malformațiilor cardiace, dar cauzează circa o treime (33%) din decesele perinatale. Standardele de aur de diagnostic al CCC este ecocardiografia (EcoCg), în special EcoCg fetală, care permite stabilirea diagnosticului în 90-100% din anomalii. EcoCg este o metodă noninvazivă, înalt informativă, contribuie la depistarea precoce, monitorizarea co-

piilor pe timpul corecțiilor chirurgicale, prevenind complicațiile majore [1,15,17,18].

Estimările epidemiologice reale ale CCC sunt mai evidente decât în alte cardiopatii congenitale, datorită apariției precoce a cianozelor și, consecutiv, posibilităților tehnicilor performante de diagnostic contemporan [14,15]. Valorile medii de incidență ale CCC constituie cca 1,4/1000 de nou-născuți vii. Cea mai mare parte din CCC îi revine Tetralogiei Fallot (TF), constituind cca 70% din CCC și 6 - 14% dintre toate cardiopatiile congenitale [1,17]. Deși rata altor CCC este mai rară, impactul lor în morbiditatea și mortalitatea infantilă este mai importantă în raport cu alte anomalii cardiovasculare [1,8,15].

La ora actuală rămîne o problemă majoră atât diagnosticul precoce, cât și tratamentul optimal al CCC, dependent de tipul cardiopatiei, comorbidități și posibilitățile serviciilor de chirurgie cardiovasculară. În ultimele decade au fost propuse mai multe metode de corecție chirurgicală ale CCC la vârsta de nou-născut, inclusiv intervenții prenatale pentru prevenirea

deceselor fetale [1]. Este foarte important diagnosticul precoce pentru corecția anomaliilor în primul an de viață. Tehnice chirurgicale pot fi efectuate printr-o singură sau câteva etape (operații paliative, după caz, urmate de corecție totală) [1,3,6,7]. Tratamentul chirurgical timpuriu a ameliorat evoluția CCC în ultimul deceniu, dar diagnosticul precoce rămâne o problemă nerezolvată. Concomitent, copiii cu CCC operați și neoperați necesită suport medicamentos. Reieșind din cele expuse ne-am propus ca scop de a elucida particularitățile de diagnostic și tratament la copii cu CCC.

Material și metode. A fost efectuat un studiu prospectiv analitic, bazat pe examinarea copiilor cu diagnosticul clinic de CCC, internați consecutiv în secția de cardiologie pediatrică a IMSP IM și C, pe perioada anilor 2014-2015. Lotul general a constituit 66 de copii de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 18 ani. Lotul general a fost divizat în funcție de tratamentul chirurgical: Lotul I - 46 copii (69.7%) supuși intervențiilor chirurgicale; Lotul II - 20 pacienți (30.3%) fără chirurgie cardiacă.

Diagnosticul CCC a fost confirmat prin examene instrumentale actuale [1,11]. Ancheta de studiu a inclus: 1) Date anamnestice pre- și postnatale, istoric familial; 2) Examen clinic complet cu aprecierea parametrilor hemodinamici: frecvența contracțiilor cardiace (FCC, bpm), saturația cu oxigen (SaO_2 , %), tensiunea arterială (TA, mmHg); 3) Teste biologice: hemoleucograma, ALAT, ASAT, Fe seric, protrombina, fibrinogenul; 4) Teste instrumentale: electrocardiografia (EKG), radiografia cutiei toracice, EcoCg în regim M, 2D, Doppler color și rezonanța magnetică nucleară cardiacă (RMN cardiac), după caz; 5) Analiza tratamentului medicamentos și rezultatelor tratamentului chirurgical paliativ și/sau corectiv. Examenle paraclinice (teste de laborator și instrumentale) au fost efectuate în cadrul secțiilor specializate a IMSP IM și C. Imagistica de RMN cardiacă a fost efectuată în incinta Centrului de Diagnostic German după un protocol prestabilit.

Rezultatele obținute au fost prelucrate la calculator individual cu ajutorul programului Microsoft Office Excell 2007. Comparăția dintre loturi s-a efectuat prin calcularea testului „t-Student”, semnificația fiind estimată la un $p < 0,05$.

Rezultate. Analiza lotului general de studiu (66 copii) a evidențiat predominarea băieților-36 (55%), vârsta medie a fost de $6,1 \pm 2,3$ ani. Repartizarea după grupele de vârstă a determinat în lotul general predominarea copiilor de vârstă mică și preșcolară 37 (56%), dintre ei sugari 5 copii (7.57%). Pacienți de vârstă școlară au fost 29 (23.9%). În același timp, în funcție de tipul de CCC, copiii cu TF și Transpoziția

de vase mari (TVM) au avut valori medii de vârstă semnificativ mai mică comparativ cu anomalia Ebstein și TAC (Tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica generală a lotului

Tipul CCC	nr (%)	Repartizarea după gen	Vârstă medie (ani)
Tetralogia Fallot	38 (57)	B 24 (63)	3.1±2,62 **
		F 14 (37)	
Ventricul unic	15 (23)	B 7 (47)	4.9±2,81*
		F 8(53)	
Transpoziția de vase mari	6 (9)	B 1 (17)	2.9±2,32**
		F 5 (83)	
Anomalia Ebstein	5 (8)	B 2 (40)	11.2±6,7
		F 3 (60)	
Trunchi arterial comun	2 (3)	B 2 (100)	8.5±1,0
Total	66 (100)	B 36 (55)	6.1±2,3
		F 30 (45)	

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Analiza datelor la internare a evidențiat că marea majoritate de pacienți au fost simptomatici (90%), doar 9% - asimptomatici. Dintre multitudinea de acuze a predominat dispneea (84.84%), lipotemii/sincoapa (57.57%) și cianoza (51.5%).

Repartizarea după tipul de CCC a evidențiat predominarea TF la 38 (57%) copii (Figura 1).

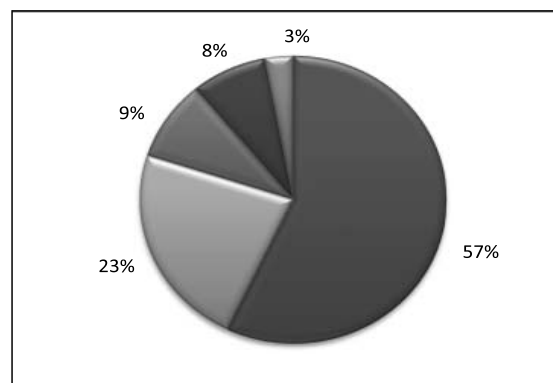


Figura 1. Repartizarea pacienților după tipul de cardiopatie congenitală cianogenă

Notă: TF-57%; Ventricul unic-23%; TVM - 9%; Anomalia Ebstein-8%; Trunchi arterial comun -3%

Analiza apartinenței de gender în funcție de tipul de CCC a determinat diferențe în raport cu grupul general, unde a predominat prevalarea băieților. Astfel, VU, anomalia Ebstein și TVM a fost mai frecvent determinată la fete (Figura 2).

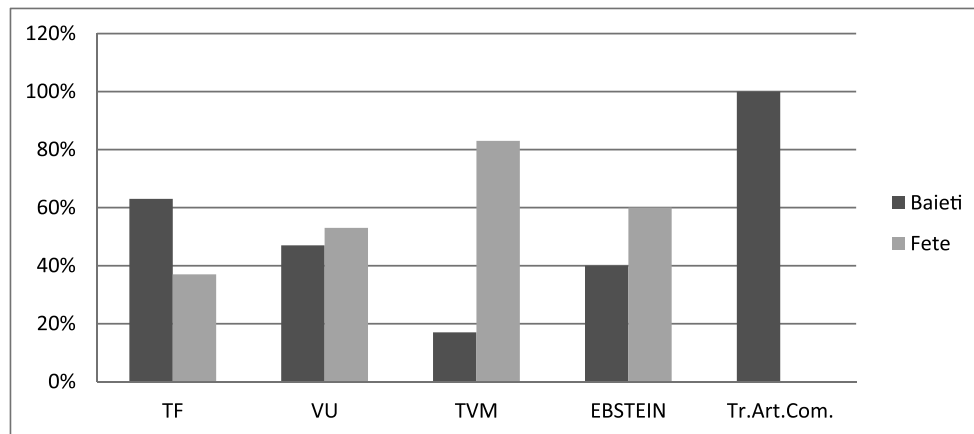


Figura 2. Repartizarea pacienților după apartinență de gender

Circumstanțele de stabilire diagnosticului au evidențiat diferențe statistice importante dintre loturi. Pentru copiii lotului I diagnosticul a fost stabilit precoce (prenatal 10,8%, perioada nou-născutului 54.34%), în lotul II - la vârsta de sugar (35%) și până la 2 ani (35%) ($p < 0,05$).

În funcție de tipul de CCC, am determinat predominanța TF în ambele loturi, dar anomalia Ebștein a fost prezentă mai frecvent la copiii lotului II (Tabelul 2).

Tabelul 2

Repartizarea pacienților pe loturi după CCC

Patologia	Total pacienți	Lotul I nr (%)	Lotul II nr (%)
Ventricul unic	15	10 (66.6)	5 (33.4)
TVM	6	5 (83.3)	1 (16.7)
Anomalia Ebștein	5	1 (20.0)	4 (80.0)
TAC	2	1 (50.0)	1 (50.0)
Tetralogia Fallot	38	29 (76.3)	9 (23.7)
Total:	66	46 (69.7)	20 (30.3)

Notă: TVM- transpoziția de vase mari; TAC-Trunchi arterial comun

Cîțiva copii au avut anomalii asociate cianogene și noncianogene: TVM cu anomalia Ebștein -1 copil; Ventricul unic (VU) în asociație cu TVM - 4 copii; dextrocardia - 3 copii și 1 copil cu valvă aortică bicuspidă.

Starea generală a pacienților a variat de la grav medie la foarte gravă. După modalitatea de internare am apreciat că majoritatea pacienților din lotul I – 40 (86.9%) au fost internați programat și 7 (15.2%) copii cu accese hipoxice (după intervenții paliative). Pacienții din lotul II au semnalat modificări clinico-hemodinamice mai grave la internare comparativ cu lotul I: 8 (40%) - stare de rău hipoxic, insuficiență cardiacă avansată 13(65%), care au necesitat măsuri de urgență (valoarea medie a SaO2 pentru copiii lotului II - $75 \pm 3\%$ și pentru lotul I - $83 \pm 8\%$, $p < 0,05$).

Starea gravă și foarte gravă din lotul I a fost prezentă la copiii supuși doar intervenției paliative sau la pacienți, care la momentul internării sufereau de maladii concomitente respiratorii.

Gravitatea stării clinice a pacienților a fost apreciată prin gradul de IC după CF NYHA/Ross, în conformitate cu clasificarea actuală [14]. S-a observat că copiii din lotul II au avut un grad mai avansat de insuficiența cardiacă (IC) – 11 (65%). În lotul I- 14 (30.72%) dintre copii au avut grad de IC semnificativă, preponderent copii după intervenții paliative (Tabelul 3).

Tabelul 3

Repartizarea pacienților după gradul de IC CF (NYHA/Ross)

IC CF(NYHA/Ross)	Lotul I nr (%)	Lotul II nr (%)
I	6 (13.04)	1 (5.0)
I - II	6 (13.04)	3 (15.0)
II	18 (39.1)	3 (15.0)
II - III	6 (13.4)	7 (35.0)
III	5 (10.8)	3 (15.0)
III - IV	3 (6.52)	3 (15.0)

Particularitățile clinico – evolutive au fost influențate de maladii concomitente (respectiv: afecțiuni bronho-pulmonare – 13 (19.69%), anemii carentiale – 13 (19.9%), retard staturo-ponderal – 8 (12.12%). 9 (13.63%) de copii au fost confirmați cu sindroame genetice și anomalii congenitale ale altor organe, inclusiv 3 pacienți cu sindroame genetice: sindromul Down, sindromul Rubinștein-Taybi, sindromul Holt – Oram cu TF. Alte patologii congenitale non-cardiace: trombocitopatia congenitală a fost înregistrată la 1 copil, megahidroureteronefroza-1 copil, hidrocefalie-1, meningoencefalocele-1.

Concomitent, testele instrumentale au confirmat prezența în grupul general a dereglărilor de repolarizare la EKG (90% cazuri). Examenul EcoCg a deter-

minat regurgitări valvulare importante la nivelul valvei tricuspide (IVT gr II-IV) la o parte dintre copii: 3 pacienți din lotul II (15%) și 5 (10.86%) copii din lotul I, pacienți după intervenție pe cord corective și paliative. Copiii cu TF din ambele loturi au avut insuficiența valvei pulmonare de gradul II-III (6 copii din lotul I și 3 copii din lotul II). Regurgitățile valvulare pulmonare și tricuspide sunt explicate prin tipul de CCC și rezultatele corecției chirurgicale [21]. O parte din pacienții au manifestat valori ridicate a presiunii sistolice în artera pulmonară (40% pacienții lotului II, inclusiv 5 (25%) cu HTP severă, 17,34% pacienții lotului I, supuși tehnicilor paliative).

Majoritatea anomaliilor complexe au fost rezolvate la vârsta de sugar sau pînă la doi ani: 66% pentru VU, 66,3% pentru TF. Spre deosebire de CCC complexe, pacienții cu anomalia Ebstein în 80% din cazuri au fost incluși în lotul II, neoperați. Un singur copil cu varianta severă de anomalie a fost operat la vârsta de 2 ani (la momentul includerii în studiu copil a avut 17 ani).

Analiza datelor cu referire la tehnicile de intervenție a determinat la pacienții operați (lotul I) următoarele: 28 copii (42.42%) au fost supuși corecției radicale (una sau câteva etape) sau tehnicilor paliative-18 (27.27%) copii. Analiza termenilor de efectuare (vârsta) a intervențiilor chirurgicale corective a determinat, că majoritatea pacienților au fost supuși corecției radicale într-o etapă (34.7%, vârsta medie 1,9 ani) sau paliativ și corecție radicală (26%, vârsta medie 1,7 ani), cu rezultat bun al terapiei (Tabelul 4).

Tabelul 4

Repartizarea copiilor din lotul I după tehnica de intervenție

Caracteristici	Tipul intervenției			
	Corecție radicală (R) după o etapă paliativă (P)	P ₁ +P ₂	Radicală într-o etapă	Paliativă o etapă
Total pacienți nr (%)	12 (26)	5 (10.8)	16 (34.7)	13(28.2)
Vârsta la momentul intervenției (medie, ani)	P ₁ -1±0,2 R-1,7±0,7	P ₁ 1,3±0,9 P ₂ -3,8±0,7	1,9±0,75	1,6±0,5

Notă: P- intervenție paleativă, respectiv P1-o etapă, P2-două etape); R- corecție radicală.

Datele din tabel sugerează, că majoritatea copiilor lotului II (63%) au fost supuși tratamentului chirurgical în primul an de viață, inclusiv corecției radicale într-o etapă (34,7%), cu rezultat bun, dove-

dit prin evaluarea clinico-hemodinamică complexă.

Complicații postoperatorii așa ca bloc total ramurei drepte a fascicolului Hiss s-a observat în 4 cazuri (8.69%).

Rezultatele studiului nostru denotă că, în pofida corecțiilor chirurgicale efectuate, pacienții au administrat și tratament medicamentos, care a inclus următoarele grupe de remedii: IECA (captopril) - 26 (56.52%), antiagregante 18 (39.1%) și diuretice (furosemid, spironolactona) - 25 (54.34%), copii, respectiv, în funcție de gradul de insuficiența cardiacă și beta-blocante în 8 (17.3%) cazuri pentru prevenirea acceselor hipoxice la pacienții după proceduri paliative.

Majoritatea copiilor din lotul II (nesupuși corecției chirurgicale cardiace) au urmat tratament medicamentos cu beta-blocante (propranolol sau atenolol) 15 (75%) pentru cuparea și prevenirea acceselor hipoxice. În același timp, 7 (35%) copii au necesitat tratament anticongestiv în funcție de gradul de IC.

Discuții. Conform statisticei mondiale, cea mai răspândită cardiopatie cianogenă se consideră TF [1,18]. În studiul nostru am obținut rezultate similare, TF fiind determinată în 57% din lotul general. După datele din literatură de specialitate, în CCC de obicei predomină băieții, dar diferă în funcție de cardiopatie [1,8]. În pofida faptului că statisticile mondiale ne arată în TVM predominarea sexului masculin (70%) [1], în studiu nostru au predominat fetele (83%). Motivul, posibil, este numărul mic de cazuri înrolate în studiul nostru. În același timp, publicațiile recente denotă o creștere a prevalenței TF și Anomaliei Ebstein pe parcursul ultimilor decenii (2,25%), posibil din cauza administrării inhibitorilor serotoninei în timpul sarcinii [10].

După categoria de vârsta TVM și TF au fost prezentate preponderent la copii de vârsta fragedă. Datele noastre coincid cu datele din literatura, explicate prin apariția precoce a simptomelor la vârsta de sugar mic [1,10].

Datele studiului nostru a evidențiat predominarea în lotul general a copiilor de vârsta mică și preșcolară (56%), dintre care 46 (69.69%) au constituit pacienții lotului II. Rezultate obținute sunt în concordanță cu datele altor studii, care confirmă necesitatea intervențiilor corective la vârsta de sugar sau pînă la doi ani [1,6].

Majoritatea CCC se pot diagnostica, după diferiți autori, atât intrauterin, cât și în perioada nou-născutului, prin examinarea obiectivă și instrumentală, de care depind tehnicile și termenii de intervenție pentru prevenirea mortalității infantile [10]. În studiu nostru doar 10.8% de copii au fost diagnosticați prenatal, iar la vârsta de nou-născut în 40.9% cazuri. Stabilirea diagnosticului mai tardiv la lotul II este cauzată

de evoluția mai puțin severă a unelor forme de CCC, inclusiv în cazurile cu Anomalia Ebștein. În această grupă de pacienți diagnosticul a fost stabilit după apariția simptomelor, datele din literatură sugerează diagnostic după doi ani în unele CCC, odată cu creșterea copilului [1,5,16].

Strategia actuală de tratament în CCC depinde de tipul maladiei, complicații hemodinamice și termenul de manifestare sau diagnostic. Având în vedere că VU și TF sunt anomalii complexe, severe adesea de la naștere, ele necesită intervenții corective precoce. Actualmente se recomandă prima corecție între 6 și 18 luni, cu mortalitatea perioperatorivă < 1%, excepție fiind TVM, unde mortalitatea este de cca 5% [1]. Lotul copiilor supuși intervenției chirurgicale în studiul nostru a fost numeric semnificativ (cca 70%). Datele noastre evidențiază conduita corectă a pacienților cu CCC. Majoritatea copiilor din studiu au fost supuși corecției în câteva etape, iar 26 (34.7%) copii au fost corecționați radical printr-o singură etapă.

Conform diferitor studii, managementul precoce include proceduri paliative pentru creșterea fluxului pulmonar așa ca: șunt Blalock –Taussig (clasic sau modificat), Waterson, Paterson, urmate de operații corective la vârste mai mari [1,6]. Datele studiului nostru denotă că tehnicile utilizate în lotul I au fost diverse, conform recomandărilor actuale, respectiv, șunturi sistemico-pulmonare: șunt Blalock –Taussig, clasic sau modificat și anastomoza Glenn.

Majoritatea copiilor au avut rezultate bune după intervenția chirurgicală, dar câțiva copii au avut complicații postoperatorii aritmice, așa ca bloc total a ramurei drepte al fascicolului Hiss (2 copii cu TF după operație în două etape). Datele din literatură confirmă că acestea tehnici sunt aplicate în centrele de chirurgie cardiacă de performanță, indicate copiilor la orice vârstă, inclusiv nou-născuți, cu rezultate similare rezultatelor din studiul nostru [2,5]. Studiile pediatrice au raportat cazuri de deces în valori variate (2-12.5%), preponderent la nou-născuți [19,20]. Complicații majore așa ca deces intra și postoperator nu au fost înregistrate pe parcursul perioadei de urmărire a pacienților din studiul nostru. Unul din motive este că nu am inclus copii nou-născuți, iar studiul nostru a vizat numai cazurile internate în serviciul de cardiologie pediatrică și nu în chirurgia cardiacă.

În pofida rezultatelor bune ale tratamentului chirurgical, majoritatea copiilor din ambele loturi (lotul I-30% din copii și lotul II -75%) au necesitat tratament medicamentos în funcție de gradul de IC și alte complicații sau morbidități. Datele noastre sunt în concordanță cu rezultatele altor autori, care menționează necesitatea suportului medicamentos la pacienții simp-tomatici independent de chirurgia cardiacă [1,5,9].

Concluzii

1) Structura nozologică a cardiopatiilor congenitale cianogene la copiii din studiul nostru a determinat predominarea *Tetralogiei Fallot* (57%) și tipul *Ventricul unic* (23%). Analiza apartenenței de gender a evidențiat predominarea băieților în lotul general (55%), dar, în același timp, *Transpoziția de vase mari* și *anomalia Ebștein* a fost mai frecvent prezentă la fetițe (TVM – 83%, anomalia Ebștein - 60%).

2) Repartizarea după grupele de vârstă a determinat în lotul general predominarea copiilor de vârstă mică și preșcolară 37 (56%), dintre ei sugari 5 copii (7.57%). În același timp, în funcție de tipul de CCC, copiii cu *Tetralogia Fallot* și *Transpoziția de vase mari* au avut valori medii de vârstă semnificativ mai mică la diagnostic și corecției chirurgicale ($p < 0,001$).

3) Analiza termenilor de efectuare a intervențiilor chirurgicale corective a determinat, că majoritatea pacienților (63%) au fost supuși tratamentului chirurgical (lotul I) în primii 2 ani de viață, inclusiv corecției radicale într-o etapă (34.7%, vârsta medie 1,9 ani) sau paliative și corecției radicale (26%, vârsta medie 1,7 ani), cu rezultat bun al terapiei. Complicații postoperatorii, așa ca bloc total a ramurei drepte a fascicolului Hiss, s-a observat doar în 4 cazuri (8.69%), fără manifestări aritmice majore.

4) Concomitent, în funcție de gradul de insuficiență cardiacă pacienții lotului I au urmat și tratament medicamentos cu: IECA (captopril)- 26 (56.52%), antiagregante 18 (39.1%) și diuretice (spironolactona, furasemid) - 25 (54.34%) copii, respectiv, iar 8 (17.3%) pacienți după proceduri paliative au administrat beta blocante (propranolol).

5) Majoritatea copiilor (75%) din lotul II (nesupuși corecției chirurgiei cardiace) au urmat tratament medicamentos cu beta-blocante (propranolol sau atenolol) pentru cuparea și prevenirea acceselor hipoxice. În același timp, 7 (35%) copii au necesitat tratament diuretic (furosemid, spironolactona) funcție de gradul de insuficiența cardiacă.

6) Depistarea precoce a cardiopatiilor congenitale cianogene, inclusiv examenul ecocardiografic fetal (10,8%) permite efectuarea precoce a corecțiilor chirurgicale (69.7% cazuri din studiul nostru) cu prevenirea complicațiilor majore și mortalității infantile.

Bibliografie

1. Baumgartner H., et al. *ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease*. EHJ, 2010; 31, p. 2915-57.
2. Batisse A., Fermont L., Levy M., *Cardiologie pediatrique pratique*, 4e edition. Wolter Kluwer France, 2013, p. 330.
3. Butnariu A., *Insuficiența cardiacă pediatrică*. Mal-

formații cardiac congenitale cianogene. Cluj-Napoca, Casa Cărții de Știință, 2011, 198 p.

4. Chelban V., Stamati A., *Utilizarea inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei în tratamentul copiilor cu malformații congenitale ale cordului*. Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", 2010; ediția XI,V.5, p. 290-3.

5. Delhaas T., Sarvaas G. J., Rijlaarsdam M. E., Strengers J. L., *A multicenter long – Term Study on Arrhythmias in children with Ebstein Anomaly*, *Pediatr Cardiol*, 2010; 31(2), p.299 – 34.

6. Ghingina C. *Mic tratat de cardiologie. Capitolul 20. Boli cardiace congenitale*. Editura Academiei Române. București, 2010; p. 588 – 89.

7. Gournay V., Romefort B., Seguela P.V., *Prise en charge du nouveau-nee cardiaque*. *Archives de Pediatrie*, 2009; 16, 631-3.

8. Harshangi S.V., *Clinical study of congenital heart disease in infants*. *J. Pharm Scient Innov*, 2013; 2 (1), p.15-3.

9. Kardasevic M., Jovanovic I., Predojevic J., *Modern Strategy for Identification of Congenital Heart Defects in the Neonatal Period*. 2016, 70(5), p. 384-4.

10. Patra S., *Spectrum of cyanotic congenital heart disease diagnosed by echocardiographic evaluation in patients attending paediatric cardiology clinica tertiary car-*

diac care centre, *Cardiol Yong*, 2015; 25(5), p. 861-6.

11. Palii I., Rudi M., Stamati A., Romanciuc L. *Protocol clinic național „Malformații congenitale de cord cianogene la copil”*, Chișinău, 2012; p. 35.

12. Revenco N., Stamati A., Palii I., Zosean G. *Eco-cardiografia în diagnosticul precoce al cardiopatiilor congenitale cianogene*. NETINCARE. Chișinău, 2016, p.37.

13. Rao S. P., *Consensus on timing of intervention for common congenital heartdiseases: Part II – Cyanotic heart defects*, *Indian J Ped*, 2013; 80 (8), p. 663-5.

14. Rudi M., Palii I., Stamati A., Romanciuc L. *Protocol clinic național “Insuficiența cardiacă cronică la copil”*, Chișinău, 2011; 31 p.

15. Steclari T., Rudi M., Palii I., *Malformații congenitale cardiace*. Volumul I. Epidemio-logia. Etiologie. Semiologie. Forme clinice. Diagnostic. Chișinău, Î.S.F.–P, “Tipografia Centrală”, 2009, p. 320.

16. Tinică Gr., Colar L., Ciucu A., *Noțiuni de chirurgie cardiacă congenitală*, editura Medicală, București, 2005; p. 57–27.

17. www.cctsr.ro

18. www.eurocat.ulster.ac.uk

19. www.ncbi.nihgov/pubmed

20. www.umfcluj.ro

21. www.umfiiși.ro

GRANULOM EOZINOFILIC LA COPIL DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ (Caz clinic)

Angela Cracea¹ – asist. univ., dr. șt. med.,
Olesea Grin² – cercet. șt. stagiar, medic,
Silvia Foca^{1,2} – doctorand, medic,
Eugenia Crivceanschi² – medic imagist,
Veniamin Golub² – conf. univ., dr. șt. med.,
Ninel Revenco^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Departamentul Pediatrie,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel.: +373 79708234, angela.cracea@usmf.md

Rezumat

Granulomul eozinofilic reprezintă cea mai frecventă formă de manifestare a histiocitozei X, care se întâlnește mai frecvent la copii și adolescenți. Localizarea osoasă este cea mai frecventă. *Material și metode*. În studiu a fost inclus un copil de gen masculin, cu vârsta de 1 an 4 luni. La internare copilul prezenta refuz la mers din cauza durerilor în membrul inferior stâng. *Rezultate*. Examenul clinic a notat asimetria pliurilor cutanate la nivelul membrelor inferioare, imposibilitatea mersului, dar cu păstrarea mișcărilor în toate articulațiile, inclusiv în articulațiile coxofemorale bilateral în clinostatism. Scintigrafia scheletică a notat o hipercaptare patologică a preparatului Tc99m la nivelul osului iliac stâng și în articulația coxofemurală stângă. Tomografia computerizată a articulației coxofemorale stângi și a osului iliac stâng a determinat prezența unei arii lezionale osteolitice expansive cu antrenarea totală a corpului și subtotală a aripei osului iliac pe stânga, cu semne de distrucție a corticalei de tip agresiv, acompaniată de modificări edematoase în regiunea țesuturilor moi adiacente. După biopsia osului iliac stâng concluzia morfopatologică a fost granulom eozinofilic. *Concluzii*. Granulomul eozinofilic la copii determină dificultăți atât în diagnosticul clinic și paraclinic, cât și în tratament.

Cuvinte-cheie: granulom eozinofilic, copii

Summary. Eosinophilic granuloma in infants

Eosinophilic granuloma is the most common manifestation of histiocytosis X, which occurs more frequently in children and adolescents. The most common lesions are localized in the bones. *Material and methods.* The study included a 1 year and 4 month - old boy. At the moment of this child's hospitalization he refused to walk due to pain in the left lower limb. *Results.* The clinical examination of the skin folds noted an asymmetry in the lower limbs, walking inability, but maintained movements in all joints, including in both coxofemoral joints in supine position. Skeletal scintigraphy showed a pathological uptake of radiopharmaceutical Tc99m in the left iliac bone and the left coxofemoral joint. Computer Tomography of the left hip and the left iliac bone determined an extended osteolytic lesion of the bones, which affected the whole iliac body and partially the iliac wing on the left, signs of aggressive cortical destruction, accompanied by edematous changes of the adjacent soft tissue. The morphopathological exam of the left iliac bone biopsy showed an eosinophilic granuloma. *Conclusions.* Eosinophilic granuloma in children is difficult both to diagnose and to treat.

Key words: eosinophilic granuloma, children

Резюме. Эозинофильная гранулема у детей раннего возраста (клинический случай)

Эозинофильная гранулема является наиболее распространенным проявлением гистиоцитоза X, и встречается чаще у детей и подростков. В данной статье представлен случай эозинофильной гранулемы у мальчика в возрасте 1 года 4 месяца. При поступлении ребенок не ходил из-за болей в левой нижней конечности. При клиническом обследовании отмечалась асимметрия кожных складок нижних конечностей, ребенок не мог ходить, сохраняя при этом движения во всех суставах, в том числе в обоих тазобедренных суставах. Острофазовые показатели воспаления (СОЭ, С-реактивный белок) были в пределах допустимой нормы. Сцинтиграфия скелета с Tc99m выявила накопление радиопрепарата в левом тазобедренном суставе и левой подвздошной кости. Компьютерная томография левого тазобедренного сустава и левой подвздошной кости определила наличие областей остеолитических экспансивных поражений тела кости и субтотальных поражений крыла подвздошной кости с признаками разрушения кортикала (агрессивного типа), сопровождаемыми припухлостью мягкой ткани. После биопсии левой подвздошной кости патоморфологическое заключение было в пользу эозинофильной гранулемы. Выводы. Эозинофильную гранулему у детей одинаково трудно как диагностировать, так и лечить.

Ключевые слова: эозинофильная гранулема, дети

Introducere. Histiocitoza X reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin proliferare monoclonală a histiocitelor CD1+ [1]. Fiind o afecțiune rară, apare la 1 din 200000 de cazuri în special la copiii cu vârste între 1 și 15 ani (vârful de incidență fiind la 10 ani). Etiologia nu este clară. Factori de risc pot fi infecțiile urinare în perioada sarcinii sau transfuzii sanguine la vârste mici.

Histiocitoza X se caracterizează prin proliferarea necontrolată a histiocitelor cu infiltrarea organelor și țesuturilor, ce contribuie la dereglarea funcției lor [3]. În 20-25% de cazuri are loc infiltrarea măduvei osoase, dezvoltându-se insuficiența medulară. Aceste histiocite produc substanțe pirogene. Anomalia de bază în histiocitoza X reprezintă histiocitele Langerhans care conțin granule Langerhans numite corpusculi Birbeck. Aceste granule au formă tubulară cu o dilatație terminală (aspect de rachetă de tenis).

În cadrul histiocitozei X are loc proliferarea histiocitară și reacția granulomatoasă cu aglomerări de eozinofile, limfocite, plasmocite, neutrofile.

În cazul cronicizării leziunilor apar celule spumoase și macrofage. În anul 1987 "Histiocyte Society Writing Group" au propus următoarele criterii de diagnostic: 1. Examinarea histologică (proliferare histiocitară cu celule mari cu nucleu neregulat, cu cromatina fină, reticulată, fără semn de malignitate); 2. Prezența a 2 elemente din următoarele:

toarele: reacția pozitivă la ATPază, proteina S-100, manozidază.

Dacă se evidențiază granulele Langerhans (corpusculi Birbeck) la microscopul electronic și/sau se demonstrează determinanții antigenici T6 (CD1) la suprafața celulelor lezate, atunci se poate stabili cu certitudine diagnosticul [4,5].

Clasificare:

- Clasa I – histiocitoza cu celule Langerhans = histiocitoza X (boala Hand-Schuler-Christian, boala Letterer-Siwe, granulom eozinofil).

- Clasa II – limfoame cu celule T (histiocitoza eritrofagocitică familială).

- Clasa III – leucemia acută monocitară și sarcomul histiocitar.

Cea mai frecventă formă clinică a histiocitozei X este granulomul eozinofilic. L. Lichtenstein a descris granulomul eozinofilic în anul 1941, ca fiind o patologie pseudotumorală [6]. Afectează în egală măsură băieții și fetițele. Cel mai frecvent granulomul eozinofilic se localizează la nivelul oaselor, mai rar se poate localiza la nivel visceral (pulmonar, ganglionar, hepatic, bucodentar, ocular, genitoanal etc.) [8]. Mai frecvent sunt afectate oasele craniului (calota, orbitele, mastoida, maxilarele), apoi coastele, oasele bazinului și oasele lungi (femurul și radiusul). Focarele patologice pot fi solitare sau multiple. Clinica poate fi atât silențioasă, bolnavul fiind afebril, dar pot apărea

acut dureri, tumefiere, febră. Durerile sunt localizate, se accentuează în timpul mișcărilor, mai frecvent în regiunile epifizare. Osul afectat prezintă tumefiere și senzație de pseudofluctuență, iar țesuturile moi adiacente sunt infiltrate. În cazurile grave ale bolii pot apărea fracturi patologice. Pot fi afectate osul temporal, mandibula și chiar vertebrele.

Pe clișeele radiologice se pot observa la nivelul oaselor afectate, atât tubulare, cât și plate, focare de distrucție litică, bine conturate, cu fâșie fibroasă fină pe perimetru și periostită slab dezvoltată la oasele tubulare, atunci când la oasele plate periostita lipsește [10]. Deasemenea se pot depista imagini ovale, rotunde sau festonate sub formă de horboțică. Modificarea de opacitate apare la început în medulară, iar prin expansiune erodează corticala. La acest nivel se produc fracturi patologice. Când leziunile osoase sunt vechi, ele pot fi neconcludente. Alteori există modificări osteoporotice, imagini lacunare sau calcifieri excesive. Cu scop de diagnostic se pot folosi RMN, CT, scintigrafia. Macroscopic formațiunea se prezintă cu granulații sângerânde, care ușor se detașează de pereții osului afectat. Microscopic țesutul patologic conține celule reticulare, multe leucocite eozinofile la diferit grad de dezvoltare, celule gigante cu puține nuclee, iar în stadiul avansat apar celule bogate în lipide.

Diagnosticul diferențial al granulomului eozinofilic se efectuează cu osteomielite hematogenă, tuberculoza osteoarticulară, sarcomul Ewing, osteodisplazia fibroasă.

Tratamentul în cazul granulomului eozinofilic cu localizare osoasă fără alte disfuncții de organe cuprinde [8]:

- intervenție chirurgicală,
- corticoterapie și/sau radioterapie,
- chimioterapia cu Ciclofosamidă, Etoposide,

Metotrexat, Vinblastin.

Prin intervenție chirurgicală se înlătură focarul patologic prin chiuretaj sau rezecție parțială a osului afectat, în dependență de mărimea ariei de distrucție și agresivitatea procesului patologic [10]. Se pot folosi auto- sau alogrefe osoase pentru substituirea defectelor restante.

Radioterapia este indicată în cazuri neaccesibile chirurgical - oasele bazei craniene, unele localizări la coloana vertebrală, bazin.

Complicații:

- anemie prin infiltrarea măduvei osoase,
- diabet insipid,
- afectare pulmonară ce poate evolua până la insuficiență respiratorie,
- afectare a glandei pituitare ce determină deficit de creștere.

Material și metode. În studiu a fost inclus un copil de gen masculin, cu vârsta de 1 an 4 luni care a fost internat în clinica reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. La internare copilul prezenta următoarele acuze: refuz la mers din cauza durerilor în membrul inferior stâng (copilul fiind mic neputând localiza durerile). Acuzele au debutat brusc, de 2 săptămâni, pe fundalul unei infecții respiratorii acute. Mama s-a adresat la medicul de familie care a prescris tratament antibacterian și antiinflamatorii non-steroidiene per os, însă starea pacientului nu s-a ameliorat.

Rezultate. În clinica reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului pacientul a fost examinat clinic și investigat paraclinic.

Examenul clinic a notat asimetria pliurilor cutanate la nivelul membrelor inferioare, imposibilitatea mersului (afectare unilaterală din stânga), dar cu păstrarea mișcărilor în toate articulațiile, inclusiv în articulațiile coxofemorale bilateral în clinostatism.

În urma investigațiilor paraclinice s-a depistat anemie gr. I (Hemoglobina - 90 g/l) și o creștere ușoară a reactanților de fază acută (proteina C-reactivă - 12 mcg/ml). Alte anomalii sanguine nu s-au determinat.

Radiografia convențională a articulațiilor coxofemorale, ecografia articulară, ecografia organelor abdominale, precum și electromiografia nu au detectat modificări patologice. Scintigrafia scheletică a notat o hipercaptare patologică a preparatului Tc99m la nivelul osului iliac stâng și în articulația coxofemurală stângă (fig. 1).

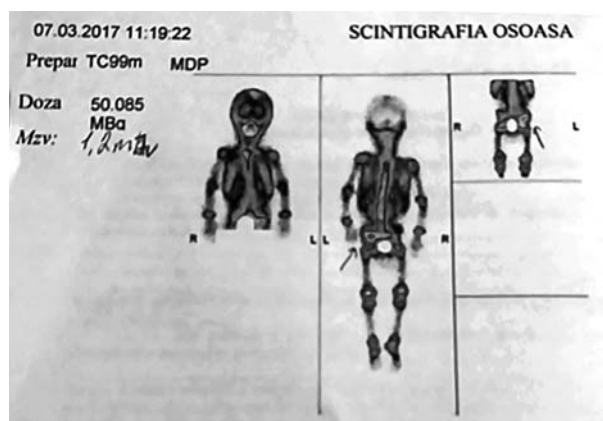


Fig. 1. Scintigrafia scheletică cu modificări la nivelul osului iliac stâng și în articulația coxofemurală stângă

Tomografia computerizată a articulației coxofemorale stângi și a osului iliac stâng a determinat prezența unei arii lezionale osteolitice expansive cu antrenarea totală a corpului și subtotală a aripei osului iliac pe stânga, cu semne de distrucție a corticalei de tip agresiv, acompaniată de modificări edematoase în regiunea țesuturilor moi adiacente (fig. 2).



Figura 2. Tomografia computerizată a articulației coxofemorale stângi și a osului iliac stâng. După biopsia osului iliac stâng concluzia morfofpatologică a fost granulom eozinofil

Discuții. Cazul clinic descris mai sus reprezintă forma clinică de granulom eozinofilic unifocal (cu afectarea unui singur sistem, cu o singură localizare) a histiocitozei cu celule Langerhans [2]. Histiocitoza cu celule Langerhans face parte din sindroamele histiocitare ce includ histiocitozele maligne și reactive (secundare infecției sau unei imunodeficiențe). Incidența anuală a bolii în literatura de specialitate este estimată la 4 cazuri la 1 milion de populație, cu predominanța sexului masculin, afectarea oricărei categorii de vârstă, însă majoritatea cazurilor apar în perioada copilăriei, media vârstei la diagnostic fiind 2-3 ani. Formele acute diseminate ale granulomului eozinofilic survin înaintea vârstei de 3 ani, iar cca 50% dintre cazurile de leziune osoasă apar înaintea vârstei de 5 ani.

În literatura de specialitate există o deficiență a criteriilor de diagnostic, ghiduri sau protocoale clinice actualizate cel puțin pentru ultimii 15 ani [7].

În cazul dat, debutul maladiei este precoce, diagnosticul fiind suficient de anevoios și imperios, trăsăturile clinice nefiind caracteristice [9]. Sindromul anemic prezent la copil încă din primul an de viață ar duce la ideea precum că, este posibil să aibă ca substrat invazia cu celule Langerhans a măduvei osoase, caracteristică fiind pentru sugari, aceasta din urmă producând anemie, neutropenie și trombocitopenie. Diagnosticul definitiv se bazează pe studiul histopatologic cu evidențierea granulelor Birbeck și a antigenului CD1a.

Concluzii

Granulomul eozinofilic, indiferent de localizare, este descris ca cea mai frecventă formă de histiocitoză cu celule Langerhans, având un prognostic favorabil.

Bibliografie

1. Ando A., Hatori M., Hosaka M., Hagiwara J., Kita A., Itoi E. *Eosinophilic granuloma arising from the pel-*

vis in children: a report of three causes. Ups. J. Med. Sci. 2008; 113(2), p. 209-16.

2. Andrea Angelini, Andreas F. Mavrogenis, Eugenio Rimondi, Giuseppe Rossi, Pietro Ruggieri. *Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone.* Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2016, p. 1-8. doi:10.1007/s10195-016-0434-7.

3. Azouz E. M. et al. *Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement.* *Pediatr Radiol*, 2005; 35(2), p. 103-15. Gheorghe D. C., Coman A.

4. Corby R. R., Stacy G. S., Peabody T. D., Dixon L. B. *Radiofrequency ablation of solitary eosinophilic granuloma of bone.* *A.J.R. Am. J. Roentgenol.* 2008; 190(6), p. 1492-1494.

5. Ghanem I. et al. *Langerhans cell histiocytosis of bone in children and adolescents.* *J Pediatr Orthop*, 2003; 23(1), p. 124-30.

6. Goto T., Nemoto T., Ogura K., Imanishi J., Hozumi T., Funata N. *Eosinophilic granuloma of the capital femoral epiphysis.* *J. Pediatr. Orthop. B.* 2011; 20(3), p. 157-161.

7. Jayam Raviraj, Suman Venkata, Sameulla Shaik, Amrutha Kodadala, Prashanti Kakarla. *Multifocal Eosinophilic Granuloma of Jaws and Skull with Classical and Unusual Radiographic/Imaging Findings.* *J Clin Diagn Res.*, 2017; 11(1), p. ZD09–ZD11. Published online 2017 Jan 1. doi: 10.7860/JCDR/2017/23732.9154.

8. Jiang X., Tang X., Wang D., Chen X., Liu L. *Diagnostic and treatment of eosinophilic granuloma of long bones in children.* *Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011; 25(6), p. 653-655.

9. Ömer Sofulu, Ömer Sofulu, Mert Osman Topkar, Emrah Çalışkan, Hüseyin Kemal Türköz. *Long-term follow-up of long and flat bone eosinophilic granulomas managed only with biopsy.* *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2015; 49(2), p. 144-150. doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0116.

10. Zamfir A., Chiru A. *Considerații terapeutice pe marginea unui caz de histiocitoză cu celule Langerhans.* *Revista medicală română*, 2015; vol. LXII, nr. 1, p. 42-45.

PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ALE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPIII DE VÂRSTĂ MICĂ ÎN URMA TRAUMATISMULUI CRANIO-CEREBRAL: caz clinic

Cornelia Călcâi^{1,2} – asist. univ., dr. șt. med.,
Svetlana Hadjiu^{1,2} – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Nineli Revenco^{1,2} – prof. univ., dr. hab. șt. med.,
Elvira Iavorschii¹ – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Iulia Rodoman¹ – medic rezident,
Maria Vasileva¹ – studentă

¹Departamentul Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul Neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel.: +373 69614333, cornelia.calcii@usmf.md

Rezumat

Ischemia ganglionilor bazali ca o consecință a traumatismului cranio-cerebral la copii este un fenomen rar întâlnit (<2% din toate ischemiile cerebrale), datorat fiind vasospasmului arterelor lenticulostriate. Cursul clinic al acestor leziuni este în particular favorabil, deoarece ele sunt mici și hemipareza facio-brahio-crurală regresează de obicei după o perioadă de câteva săptămâni până la câteva luni, necătând la persistența leziunilor pe RMN. Acest fapt este datorat plasticității neuronale, în special al cortexului motor primar. Tratamentul conservativ ar fi cea mai bună opțiune, regimul terapeutic nu este bine definit. Pacienții tineri trebuie să fie monitorizați minuțios și tratați conservativ cu diuretice osmotice pentru a reduce edemul perilesional. În același timp, oricum, este foarte important de a exclude prin metode instrumentale și de laborator condițiile care ar putea favoriza debutul ischemiei, incluzând maladiile cardiace emboligene, trombofilia și disecția traumatică acută arterială. În general prognosticul este bun. Autorii descriu un caz clinic al unui copil de 14 luni cu ischemie localizată la nivelul nucleului lenticular stâng.

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral (AVC), ictus ischemic, ganglioni bazali, traumatism cranio-cerebral (TCC)

Summary. Evolution of cerebrovascular accident in small children due to head injury: case report

Ischemia of the basal ganglia as an immediate consequence of minor head injury in children is rare (<2% of all ischemic stroke in childhood) and is due to vasospasm of the lenticulostriate arteries. The clinical history of these lesions is particularly favourable because they are usually small, and also because the facial-brachial-crural hemiparesis typical of this pathology usually regresses after a period ranging from several weeks to several months, despite the persistence of an ischemic area on MRI. This is due to the well known neuronal plasticity of the CNS, in particular, of the primary motor cortex. The most effective therapeutic approach appears to be the conservative one, although the best treatment regimen is still not well defined. Young patients should be closely monitored and treated conservatively with osmotic diuretics to reduce perilesional edema. At the same time, however, it is very important to exclude, by means of instrumental and laboratory studies, conditions that could favour the onset of ischemia, including emboligen heart disease, thrombophilia and acute traumatic arterial dissections. Generally speaking, the prognosis in these cases is good. The authors describe their experience treating a 14-month old baby girl, with a left lenticular nucleus ischemia and report a literature review.

Key words: cerebrovascular accident, ischemic stroke, head injury

Резюме. Особенности развития нарушения мозгового кровообращения у детей младшего возраста вследствие черепно-мозговой травмы: клинический случай

Ишемия базальных ганглиев как следствие незначительной травмы головы у детей встречается довольно редко (<2% от общего количества ишемических инсультов в детском возрасте) и обусловлена вазоспазмом лентикюлостриарных артерий. Клиническая история этих поражений особенно благоприятна, поскольку они, как правило, небольшие, а также потому, что типичный для этой патологии фацио-брахио-круральный гемипарез обычно регрессирует в течении нескольких недель-месяцев, несмотря на сохранение ишемической области на МРТ. Это связано с хорошо известной нейронной пластичностью ЦНС, в частности, первичной моторной коры. Наиболее эффективным терапевтическим подходом представляется консервативный подход, хотя лучший режим лечения по-прежнему недостаточно четко определен. Следует установить строгий мониторинг за пациентами и назначить курс лечения осмотическими диуретиками для уменьшения отека зоны вокруг очага поражения. В то же время, однако, очень важно исключить посредством инструментальных и лабораторных исследований условия, которые могли бы благоприятствовать началу ишемии, включая эмболическое заболевание сердца, тромбофилию и острые травматические артериальные диссекции. Говоря в общем, прогноз в этих случаях удовлетворителен. Авторы описывают свой опыт лечения 14-месячной девочки, с ишемией левого лентикюлярного ядра и сообщают об обзоре литературы.

Ключевые слова: нарушение черепного кровообращения, ишемический инсульт, черепно-мозговая травма

Descrierea cazului clinic. În incinta IMSP IMC (februarie 2017) a fost internat un copil (fetiță) de 14 luni, după un traumatism cranio-cerebral ușor, cauzat de cădere accidentală de la înălțimea de aproximativ 50 cm. După accident, copilul nu a pierdut cunoștința, dar a manifestat pe parcursul primelor 24 de ore o agitație mai marcată, refuzul alimentației. Următoarea zi după traumă, copilul dezvoltă o hemipareză acută pe dreapta și accese convulsive focale motorii. La examenul neurologic scara Glasgow valora un punctaj de 14 puncte, din partea nervilor craniei nu se determinau modificări patologice. Se determina o hemipareză pe dreapta a membrului superior și membrului inferior, fără implicarea musculaturii faciale. De urgență, avînd în vedere vârsta mica a pacientei, a fost efectuată neurosonografia. La examenul prin neurosonografie s-a depistat în parenchimul cerebral pe stînga, în proiecția talamică, o formațiune solidă (28x33 mm), iar pe dreapta la nivelul cornului anterior, o altă formațiune solidă (12x10 mm).

Pentru determinarea etiologiei acestor modificări a fost indicată o examinare prin RMN cerebrală, care a apreciat un focar ovoid de ischemie subacută (25x15 mm), la nivelul nucleilor bazali pe stînga cu implicarea putamenului și a capsuei interne pe stînga. Deasemenea a fost depistat un defect lacunar cronic (14x14 mm) la nivelul materiei albe periventriculare frontale pe dreapta cu implicarea parțială a putamenului drept (Fig. 1).

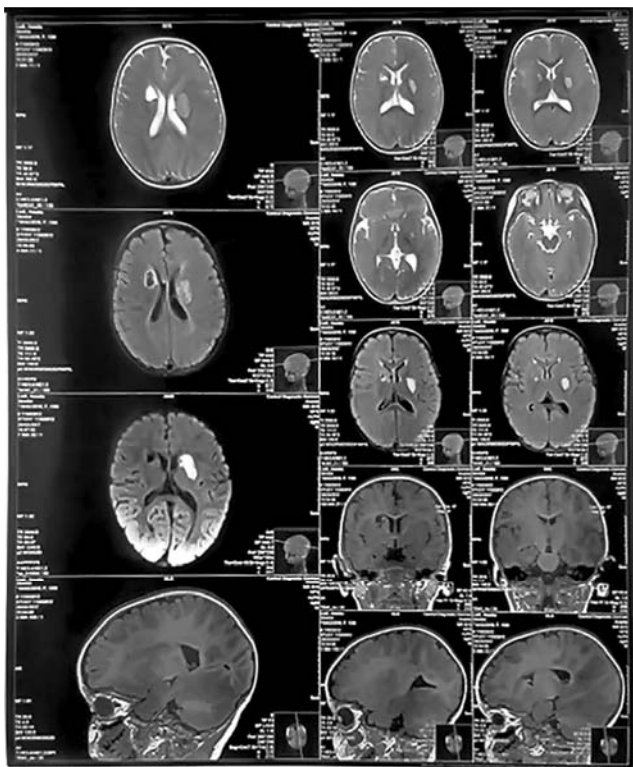


Fig. 1. Ischemie cerebrală cu localizare în ganglionii subcorticali

Deoarece accidentele vasculare la copii prezintă un eveniment rar întîlnit, pentru depistarea originii focarului ischemic au fost efectuate o serie de examinări. Pentru a exclude embolismul cauzat de patologia cardiacă, a fost efectuată ecocardiografia. Prin această examinare nu au fost determinate careva modificări: cavitățile cordului nu au fost dilatate, iar funcția de pompă a miocardului a fost păstrată.

Pentru excluderea tulburărilor de coagulare au fost efectuate testele de coagulare specifice (nivelul trombocitelor, fibrinogenul, INR-ul, TTPA etc.). Rezultatele obținute nu au dovedit careva tulburări ale coagulabilității. A fost analizată și posibilitatea existenței bolilor sistemice, în special a lupusului eritematos de sistem. Astfel au fost analizați anticorpii antinucleari, antifosfolipidici. Rezultatele obținute nu au dovedit careva aberații.

Pentru evaluarea anomaliilor vasculare cerebrale a fost efectuată angiografia convențională. Astfel prin acest examen a fost depistată o anomalie vasculară, caracterizată prin hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stînga (Fig. 2).

Astfel, putem conchide că traumatismul cerebral ar putea servi drept factor trigger, cu provocarea ulterioară a unui vasospasm secundar al arterelor vertebrale, care sunt hipoplaziate în cazul nostru, cu o limitare a fluxului sangvin în arterele lenticulostriate și cu o ischemizare în regiunea nucleilor subcorticali.

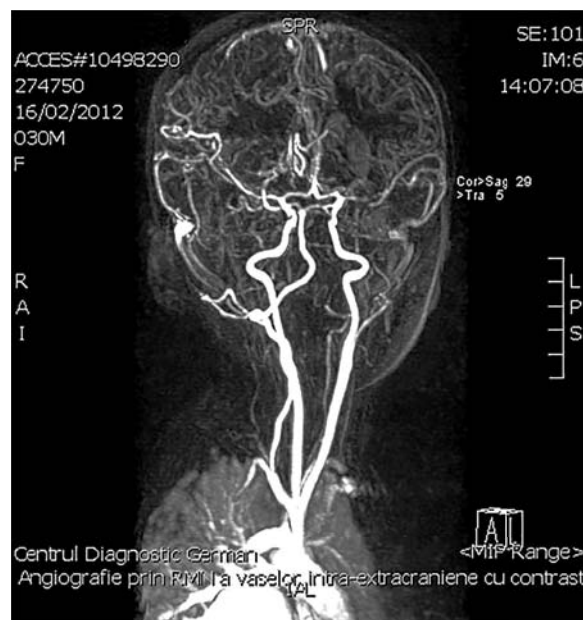


Fig. 2. Stenoză segmentală în segmentul M1 pe stînga a MCA. Hipoplazia difuză a arterei vertebrale pe stînga

Acești copii necesită a fi monitorizați o perioadă îndelungată, deoarece prezintă un risc de recurență pentru accidente vasculare cerebrale ischemice. Recuperarea neurologică a copilului a survenit rapid, datorită plasticității marcate a sistemului nervos la

această grupă de vârstă. Copilul și-a recuperat mișcărilor în brațul și piciorul drept peste 5 săptămâni după debutul ischemiei.

Discuții. La copii, infarctul cerebral ca urmare a unui traumatism cranio-cerebral moderat este rar întâlnit, avînd o incidență de aproximativ 1,9% [1]. În ciuda faptului că este un fenomen sporadic, la copii cu vârsta mai mică de 18 luni, apariția acestuia determină ischemie a ganglionilor bazali și, prin urmare, se determină apariția unei hemipareze facio-brahio-crurale, care se remite timp câteva luni (de obicei 3 luni) [4].

În cazul raportat mai sus, traumatismul cranio-cerebral care a provocat AVC-ul ischemic cu localizare în ganglionii bazali a fost clasificat ca ușor (după protocolul "Mild Traumatic Brain Injury Interdisciplinary Special Interest Group of the American Congress of Rehabilitation Medicine". În acest protocol se găsesc următoarele criterii specifice pentru determinarea severității traumatismului:

- pierderea conștienței < 30 de minute;
- scorul de 13-15 puncte după Glasgow (peste 30 de minute după trauma);
- amnezie post-traumatică < 24 de ore [6].

Cauzele secundare responsabile pentru leziunile ischemice cerebrale la copii sub 18 luni sunt atribuite disecțiilor traumatice ale arterei carotide comune, arterelor carotide interne sau a vaselor din circuitul Willis, predispoziției congenitale către ruptura arterelor cervicale sau intracraniene, maladiilor cardiace emboligene și trombofiliei congenitale [7,8]. În cazul clasificării infarctului cerebral la copiii cu vârsta sub 18 luni ca idiopatic, este necesar să se excludă toate cauzele secundare posibile.

În cazuri similare cu cel pe care îl descriem aici, este necesar de a exclude posibilitatea de tratament chirurgical al leziunilor responsabile pentru apariția AVC-lui, în primul rând, al hemoragiilor. De aceea este necesar ca prima investigație imagistică să fie CT cerebrală. Cel mai performant ar fi un angio-CT cerebral, iar la necesitate se efectuează RMN cerebrală. Se oferă prioritate la așa investigații ca:

- RMN cerebrală cu contrast (Gd-DTPA), cu imagini hipointense pe T1 și T2 în cazul unui infarct cerebral și hiperintense, în FLAIR și DWI corespunzătoare zonei ischemice.
- Angio-RMN pentru a exclude orice anomalii congenitale sau anatomice ale arterelor din circuitul Willis, responsabile de ischemie. Deși standardul de aur pentru acest scop rămâne angiografia, Angio-RMN ar trebui să fie următoarea investigație care urmează să fie efectuată după CT cerebrală.
- ecocardiografia pentru a exclude maladii emboligene cardiace și investigația prin doppler a vase-

lor cervicale și cerebrale pentru a exclude o disecție de arteră carotidă traumatică.

- analiza sîngelui pentru excluderea trombofiliei congenitale.

Etiologia traumatică a ictusului cerebral idiopatic la un copil <18 luni ar fi explicată de caracteristicile particulare anatomice ale arterelor și ale parenchimului cerebral la această vârstă, în special, particularităților arterelor lenticulostriate, responsabile pentru fluxul sîngelui către nucleul caudat, putamen, capsulă internă și globus pallidus. Ele creează un unghi mai ascuțit cu arterei cerebrale medii, decât la maturitate [9,10]. Alte vase care pot fi implicate sunt arterele thalamoperforate și arterele coroidiene. În plus, arterele perforante laterale fac un unghi mai ascuțit decât arterele perforante mediale, care sunt supuse mai ușor unui stretching în timpul traumatismelor craniene. Perforante laterale sunt mai scurte la copii, prezentând și un risc de întindere.

Prin urmare, din punct de vedere anatomic, între segmente intraparenchimatoase și extraparenchimatoase ale arterelor lenticulostriate, care sunt relativ fixe (primul conectat la parenchimul cerebral, iar al doilea la artera cerebrală medie), există un segment mobil, care, fiind întins de traumă, poate prezenta un vasospasm și / sau tromboză, provocând ischemia a teritoriului afluent.

Osul sfenoid la copii nu este încă pe deplin dezvoltat și, prin urmare, nu acoperă în întregime lobii temporali, ceea ce înseamnă că creierul are o mobilitate mai mare decât baza craniului, în caz de decelerare violentă. Acest lucru ar facilita întinderea arterelor lenticulostriate de forțele traumatice, cauzând vasospasm și tromboză [11-13].

O altă afecțiune rară care poate provoca un accident vascular cerebral la copii este un sindrom rar întâlnit, caracterizat prin edem cerebral difuz și comă, ca urmare a unei mutații a genei CACNA1A, care codifică o proteină structurală a canalului de calciu [14]. În mod evident, apariția unui traumatism cranio-cerebral minor la pacienții cu acest sindrom poate cauza un accident vascular cerebral ischemic din cauza unui edem cerebral masiv masiv.

O altă teorie patogenică de apariție a ischemiei ar fi forța de frecare între arterele lenticulostriate și parenchimul cerebral, care apare în timpul separării materiei cenușii și albe, ca urmare a unui traumatism cerebral la copii, cauzând vasospasm și tromboză. Acest lucru duce la o stopare a fluxului lenticulostriatal, cauzând ischemie în capsula internă cu hemipareza facio-brahio-crurală ulterioară [9].

De asemenea, s-a demonstrat că anumite infecții virale, în special herpes zoster [15], pot provoca boli vasculare secundare, crescînd, astfel susceptibi-

litatea la dezvoltarea trombozei sau vasospasmul arterial post-traumatic. Investigarea anticorpilor pentru TORCH infecții a fost negativă în cazul nostru, iar pacientul nu a avut antecedente clinice de varicelă sau herpes.

Evoluția clinică a acestor leziuni este favorabilă la majoritatea copiilor, acestea fiind, de obicei, mici, iar recuperarea neurologică variază de la câteva săptămâni până la câteva luni, în ciuda persistenței zonei ischemice pe RMN. Acest lucru se datorează plasticității neuronale ale SNC și, în special, cortexul motor primar [16,17].

Tratamentul AVC acut la copiii de vârstă mică este bazat pe administrarea de diuretice osmotice (cum ar fi manitol 0,25-0,50 g / kg de 4-6 ori pe zi), pentru a reduce edemul perilezional și anticoagulante orale, pentru a preveni un accident vascular cerebral acut pe fondal de patologii concomitente (boli emboligene de inimă, trombofilie și disecții arteriale traumatice acute) [18].

Concluzii

1. Accidentul vascular cerebral, după un TCC la copiii mai mici de 18 luni este foarte rar întâlnit (<2% din ponderea accidentelor vasculare cerebrale ischemice în copilărie), fiind în corelație strânsă cu particularitățile anatomice ale creierului și a bazei craniului în copilărie.

2. Pacienții tineri trebuie să fie monitorizați cu atenție și tratați în mod conservativ cu diuretice osmotice pentru a reduce edemul perilezional și anticoagulante orale pentru a preveni un accident vascular cerebral acut.

3. Datorită plasticității neuronale, deficitul neurologic secundar AVC-ilor se rezolvă, în general, într-o perioadă cuprinsă între 1 săptămână și 3 luni.

4. Excluderea prin intermediul examenelor instrumentale și de laborator al patologiilor care ar putea favoriza declanșarea ischemiei: maladiilor emboligene cardiace, trombofilia și disecțiilor arteriale traumatice acute ar fi esențială, în scopul prevenirii recidivelor.

Bibliografie

1. Shaffer L., Rich P., Pohl K., Ganesan V. Can mild head injury cause ischemic stroke? In: Arch Dis Child 2013, 88(3):267-9.
2. Haas D., Pineda G., Lourie H. Juvenile head trauma syndromes and their relationship to migraine. In: Arch Neurol 2014, 32(11):727-30.
3. Buompadre M., Arroyo H. Basal ganglia and internal capsule stroke in childhood—risk factors, neuroimaging,

and outcome in a series of 28 patients: a tertiary hospital experience. In: J Child Neurol 2009, 24(6):685-91.

4. Nabika S., Kiya K., Satoh H., Mizoue T., Oshita J., Kondo H. Ischemia of the internal capsule due to mild head injury in a child. In: Pediatr Neurosurg 2007, 43(4):312-5.

5. Rana K., Behera M., Adhikari K. Ischemic Stroke Following Mild Head Injury: Is it the Cause? In: Indian Pediatr 2011, 43(11):994-7.

6. Ruff R., Iverson G., Barth J., Bush S., Broshek D. Mild Traumatic Brain Injury Committee of the Head Injury Interdisciplinary Special Interest Group of the American Congress of Rehabilitation Medicine: Definition of mild traumatic brain injury. In: J Head Trauma Rehabil 2014, 8:86-87.

7. Kieslich M., Fiedler A., Heller C., Kreuz W., Jacobi G. Minor head injury as cause and co-factor in the aetiology of stroke in childhood: a report of eight cases. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012, 73(1):13-6.

8. Fullerton J., Johnston S., Smith W. Arterial dissection and stroke in children. In: Neurology 2011, 9;57(7):1155-60, Review.

9. Maki I., Akimoto H., Enomoto T. Injuries of the basal ganglia following head trauma in children. In: Childs Brain 2000, 7:113-23.

10. Umansky F., Gomes F., Dujovny M., Diaz F., Ausman J., Mirchandani H., Berman S. The perforating branches of the middle cerebral artery. A microanatomical study. In: J Neurosurg 2014, 62:261-268.

11. Dharker S., Mittal R., Bhargava N. Ischemic lesions in basal ganglia in children after minor head injury. In: Neurosurgery 1993, 33:863-865.

12. Martin N., Doberstein C., Zane C., Caron M., Thomas K., Becker D. Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, and angiographic findings. In: J Neurosurg 2011, 77:575-583.

13. Stein S., Graham D., Chen X., Smith D. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. In: Neurosurgery 2004, 54:687-691.

14. Kors E., Terwindt G., Vermeulen F., Fitzsimons R., Jardine P., Heywood P. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. In: Ann Neurol 2011, 49(6):753-60.

15. Bodensteiner J., Hille M., Riggs J. Clinical features of vasculopathy associated with primary varicella infection. In: Am J Dis Child 2009, 146:100.

16. Kochanek P. Pediatric traumatic brain injury: quo vadis? In: Dev Neurosci 2006, 28(4-5):244-55, Review.

17. Anderson V., Catroppa C., Morse S., Haritou F., Rosenfeld J. Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? In: Pediatrics 2005, 116(6):1374-82.

18. Bernard T., Goldenberg N., Armstrong-Wells J., Amlie-Lefond C., Fullerton H. Treatment of childhood arterial ischemic stroke. In: Ann Neurol 2008, 63(6):679-96.

PRINCIPII DE REABILITARE FUNCȚIONALĂ ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

Victoria Chihai – asist. univ.

Catedra de rehabilitare medicală, medicină fizică și terapie manuală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 22 733797, victoria.chihai@usmf.md

Rezumat

Artrita reumatoidă este o boală sistemică cronică inflamatorie. Procesul imunologic în țesutul conjunctiv contribuie la invaliditate progresivă. Procesul inflamator și deformări progresive reduc capacitatea funcțională a pacientului. Reabilitarea funcțională este un proces pe termen lung în funcție de gradul și tipul de deformare și activitatea bolii. Programele de exerciții de reabilitare funcțională activă, care întăresc musculatura și cresc mobilitatea articulațiilor s-au dovedit benefice. Intensitatea exercițiilor trebuie controlată în mod constant și ajustată la activitatea bolii. Aplicarea exercițiilor fizice în complexe de reabilitare funcțională respectă unele principii de bază care sporesc integral eficacitatea procesului de reabilitare. Programul de reabilitare funcțională reprezintă o componentă esențială în managementul tratamentului artritei reumatoide, trebuie strict individualizat și presupune o bună cooperare între pacient și echipa de tratament.

Cuvinte-cheie: reabilitare funcțională, artrita reumatoidă

Summary. Principles of functional rehabilitation for rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis is a chronic systemic inflammatory disease. The immunological process in the connective tissue leads to a progressive disability. The inflammatory process and progressive deformities reduce the functional capacity of the patient. Functional rehabilitation is a long process, depending on the degree and type of deformation and disease activity. Programs of active functional rehabilitation exercises, which strengthen the muscles and increase the mobility of the joints, have proved to be useful. The intensity of physical activity is constantly monitored and adjusted depending on the activity of the disease. Subordination of complex functional rehabilitation programs to certain basic principles increases the overall effectiveness of rehabilitation. A functional rehabilitation program is an important component in the treatment of rheumatoid arthritis, must which to be strictly individualized and involves cooperation between the patient and the rehabilitation team.

Key words: functional rehabilitation, rheumatoid arthritis

Резюме. Принципы функциональной реабилитации при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание. Иммунологический процесс в соединительной ткани способствует прогрессивной инвалидности. Воспалительный процесс и прогрессивные деформации снижают функциональную способность пациента. Функциональная реабилитация представляет собой длительный процесс, в зависимости от степени и вида деформации и активности заболевания. Программы активных функциональных реабилитационных упражнений, которые укрепляют мышцы и повышают подвижность суставов, оказались полезными. Интенсивность физической нагрузки постоянно контролируется и корректируется в зависимости от активности заболевания. Подчинение комплексных функциональных реабилитационных программ некоторым основным принципам, увеличивает, в целом, эффективность реабилитации. Функциональная программа реабилитации является важным компонентом в лечении ревматоидного артрита, она должна быть строго индивидуализированной и предполагает сотрудничество между пациентом и реабилитационной командой.

Ключевые слова: функциональная реабилитация, ревматоидный артрит

Artrita reumatoidă (AR) este o afecțiune inflamatorie a țesutului conjunctiv cu predominanță sinovială, generând leziuni articulare severe, care sunt însoțite de numeroase anomalii imunitare și manifestări sistemice [1,2,13]. Deocamdată, etiologia AR rămâne necunoscută. Este stabilit, că în AR sunt afectate sistemele locomotor, cardiovascular, ocular, organele imunocompetente. Incidenta/ Prevalenta AR este de 0,3 - 2,1% [1,2,3,6]. Factorii de risc pentru evoluția nefastă a bolii sunt: factori genetici, factori imunologici, factori hormonal, factori psihologici, factori de mediu. AR este maladia persoanelor tinere, apte

de muncă. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de scurtarea duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani [1,13]. Datele statistice în lume denotă acum aproximativ 20 mii de bolnavi de AR. [2,3,4], 2/3 din acești bolnavi pierd abilitățile funcționale cotidiene și sunt excluși din câmpul muncii la 10-lea an de boală. Apogeul îmbolnăvirii de AR revine persoanelor în intervalul de vârstă de la 30 la 45 ani, acest interval coincide

cu perioada de cea mai înaltă activitate profesională. [8.] AR este asociată cu durere semnificativă în articulații, pierderea progresivă a mobilității articulare și a abilităților cotidiene. Durerea și dizabilitatea sînt două variabile, ce consistent duc la stres, depresie și oboseală. Nivelul ridicat de dizabilitate are impact negativ în viața socială și pentru starea psihologică a pacientului [3,4].

Tratamentul AR este o problemă clinică actuală, deoarece patologia se caracterizează printr-o progresie malignă, ce duce la o dizabilitate / invaliditate precoce și scăderea longivității vieții pacienților [3,4,12,15]. Raportul Mondial privind Dezabilitatea definește reabilitarea medicală drept "un set de măsuri care să asiste indivizi care se confruntă sau se pot confrunta cu dizabilități pentru a atinge și a menține o funcționare optimă în interacțiunea cu mediile lor". Reabilitarea medicală are drept scop îmbunătățirea funcționării individuale și include efectuarea unor schimbări în mediul individual. Raportul Mondial privind Dezabilitatea încearcă să ofere soluții care să faciliteze implementarea Convenției Națiunilor Unite cu privire la Drepturile Persoanelor cu Dizabilități (CRPD). Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF) aprobată de OMS în anul 2001 a adus progrese în ceea ce privește înțelegerea și măsurarea dizabilității, promovând modelul "bio- psiho-social" al funcționării, dizabilității și sănătății [4]. (Fig. 1)

Tratamentul de reabilitare funcțională reprezintă o abordare contemporană și promițătoare la pacienții cu artrita reumatoidă [9,10]. Reabilitarea medicală include metode pasive de tratament și metode active. Kinetoterapia este una din metodele active de reabilitare funcțională. Tratamentul kinetoterapeutic

urmărește amplificarea funcțiilor diminuate sau inițierea funcțiilor articulare pierdute de pacienții cu artrita reumatoidă. Astfel, primul principiu în reabilitarea funcțională a pacienților cu AR este stabilirea programei de reabilitare medicală individuală pentru fiecare persoană, în care se ține cont de gradul de ridoare, numărul articulațiilor afectate, durata bolii, comorbiditățile și terapia medicamentoasă administrată [5,6,10]. Exercițiul fizic este absolut necesar pacienților cu AR, pentru a ajuta la menținerea mobilității articulare, recâștigarea domeniului de mișcare sau a forței musculare pierdute. Totodată, programa individuală de kinetoterapie pentru pacientul cu AR va respecta obiectivele de baza ale kinetoterapiei generale [6].

Depășirea redorilor articulare matinale se poate face prin exerciții de gimnastică sau mișcări active executate înainte de ridicarea din pat a blonavului. Mișcările se vor executa pe toată amplitudinea și pe toate direcțiile de mișcare în ritm lent. Pentru menținerea sau creșterea forței musculare sunt bune exercițiile în regim de izometrie. Există patru tipuri de exerciții: mobilizare activă pentru menținerea mobilității articulare și a flexibilității țesuturilor moi; exerciții de tonifiere musculară pentru menținerea sau refacerea forței musculare; exerciții de condiționare pentru menținerea sau refacerea rezistenței și a capacității aerobice; tehnici pasive de mobilizare articulară [5,7,13]. Aceste exerciții sunt simple, de durată scurtă, fără implicarea articulației și nu necesită instalații deosebite, deci, pot fi executate oricând și oriunde. [7,8,12]. Pentru pacienții cu AR kinetoterapia are efect secundar de diminuare a durerii. Durerea cauzată de procesul inflamator și inflamația sunt cauze directe care limitează mișcările din primele faze ale

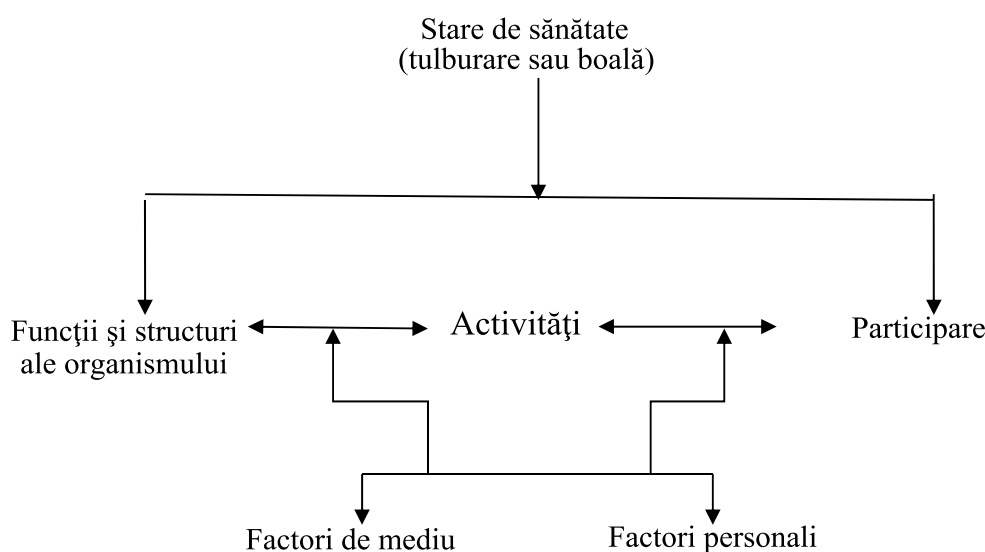


Fig. 1. Cadrul actual al funcționării și dizabilității - Clasificarea internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății OMS-CIF

bolii. Programa kinetoterapeutică se aplică în funcție de forma clinică, de gradul de activitate a procesului inflamator, de întinderea afectării axiale, de prinderea centurilor sau a articulațiilor periferice în cadrul procesului inflamator [7]. Pe parcursul ședințelor de kinetoterapie este refăcută total sau parțial mobilitatea articulară, este amplificată forța musculară, este reînnoită plasticitatea mișcărilor, este îmbunătățită trofica țesuturilor periarticulare și prin urmare, scade componenta dură a mișcărilor articulare [7,10].

Kinetoterapia intră în acțiune concomitent cu celelalte mijloace recuperatorii, în cadrul planului terapeutic general, fără a exclude alte terapii, astfel următorul principiu în reabilitarea funcțională a pacienților cu AR este interacțiunea productivă a metodei de tratament de reabilitare activă cu tratamentul medicamentos specific bolii [7,8,11].

Programa kinetoterapeutică de reabilitare activă este efectuată de pacient sub supravegherea specialistului. În cuplul pacient-kinetoterapeut se formează o relație strânsă, care necesită respectarea principiului non nocere, de a nu aplica un tratament decât cu siguranță. În acest scop este importantă evaluarea corectă a pacientului înainte și pe parcursul tratamentului de reabilitare funcțională, supravegherea riguroasă în timpul ședințelor de kinetoterapie pentru prevenirea apariției complicațiilor și stărilor, care pot fi luate în considerare ca contraindicații pentru tratamentul de reabilitare activă.

Principiul precocității al reabilitării funcționale în AR este la fel de important ca și tratamentul terapeutic. Aplicarea timpurie a programelor individuale de reabilitare funcțională permite micșorarea duratei tratamentului, stabilirea unor rezultate sigure în creșterea amplitudinii de mișcare și a forței musculare ale articulațiilor [5,11,12,15].

Reabilitarea funcțională este parte componentă a tratamentului complex al AR. Rolul principal al reabilitării funcționale este refacerea și amplificarea mobilității articulare, limitarea și prevenirea deformațiilor articulare, iar în stadiile avansate ale bolii asigurarea și adaptarea funcțională la handicap. Reabilitarea funcțională abordează tehnicile kinetoterapiei și ergoterapiei, care sunt asociate cu proceduri fizicale, masaj, balneoterapie. Reabilitarea funcțională pentru pacienții cu AR este indicată în funcție de activitatea

bolii și fiecare persoană bolnavă necesită o programă individuală de tratament activ.

Bibliografie

1. Melnes Ian B., Esla Vieira-Sausa, Joa Eurica Fonseca, EULAR, *Textbook of Rheumatic Diseases, first edition*; 2012; p. 229.
2. Vliet Vlieland T., *Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology; 2005; vol. 17; Issue 5; p.847-861.
3. Raport Mondial privind Dizabilitatea, București 2012; 11-15; 24-28.
4. World Health Organization; *The Global Burden of Disease*, 2004 Update. Accessed 13 March 2012; 34-36; p.67-70.
5. Onose G., *Ghid de evaluare clinico-funcțională în RMFB*; București 2011; p.85-88.
6. Sbenge T. *Kineziologie. Știința mișcării.*, București 2008, p. 225-235.
7. Sinmarghitan G., *The management of the rehabilitation of the patients with rheumatoid arthritis*. Practica Medicală 2008; Vol. 3; Nr 2(10); p.172-175.
8. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. *Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany*. Ann Rheum Dis 2006 Sep.; 65(9); p.1175-83.
9. Kobelt G, *Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis. 2007 Nov; 6(3):iii35; p.34-39
10. Mc Innes I, Schett G. *The pathogenesis of rheumatoid arthritis*. New Engl J Med., 2012, N365, Vol. 23, p.205-19.
11. Girard F, Guillemin F, Novella JL, et al., *Health-care use by rheumatoid arthritis compared with non-arthritic subjects*. Rheumatology (Oxford). 2002; 41(2); p.167-75.
12. Zinchuk I Yu, Amirdzhanova VN., *Social burden of rheumatoid arthritis*. Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(3); p.331-335.
13. Fedorenko E.V., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E., *Comparative efficiency and poleability of current therapies for early rheumatoid arthritis*, Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2); p.162-168.
14. Bongartz T., *Elective orthopedic surgery and perioperative DMARD management: many questions, fewer answers, and some opinions*. J Rheumatol. 2007; 34; p.653-655.
15. Smolen JS., Aletaha D., Bijlsma J W J et al., *Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force*. Ann Rheum Dis., 2010; 69(4); p.631-637.

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 dactilografată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, 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. Fotografiile, 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.

Reprezentant – **Gheorghe Țibîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, profesor

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciocină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ștefan Gațcan**, doctor în medicină, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Grigore Zapuhlîh**, doctor habilitat, profesor

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Mihai Ciocan**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 17.07.2017

Format 60x84/8

Coli de tipar 41,5

Tiraj 170 ex.

Comanda nr. 25

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8