

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

4(36)/2012

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 publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

CHIȘINĂU 2012

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof., academician
AȘ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician
AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., membru corespondent
AȘ, Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiadi, academician
Gheorghe Ghidirim, academician
Teodor Furdul, academician
Gheorghe Paladi, academician
Diomid Gherman, academician
Eva Gudumac, academician
Mihai Popovici, academician
Ion Corcimar, membru corespondent
Nicolae Opopol, membru corespondent
Eremia Zota, membru corespondent
Constantin Ețco, doctor habilitat, profesor
Vladimir Hotineanu, doctor habilitat, profesor
Andrei Usatâi, doctor în medicină, conferențiar
Mihail Davădov, prof., academician AȘMR,
Moscova
Mamed Aliev, prof., academician AȘMR,
Moscova
Vladimir Poleakov, membru corespondent
AȘMR, prof., Moscova
Aleksandr Paces, membru corespondent
AȘMR, prof., Moscova
Cioinzonov Evgheniy, membru corespondent
AȘFR, prof., Tomsk
Igor Șepotin, doctor habilitat, prof. Kiev
Nikolai Briko, academician AȘMR, profesor,
Moscova, Rusia
Valeriy Prostomolotov, profesor, doctor
habilitat în medicină, 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
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Norina Consuela Fornă, profesor, doctor
Viorel Prisacari, doctor habilitat, profesor
Valentina Stratan, doctor în medicină,
conferențiar cercetător
Victor Botnaru, doctor habilitat, profesor
Constantin Iavorschi, doctor habilitat, profesor
Anatol Cernăi, doctor habilitat, profesor
Aurel Grosu, doctor habilitat, profesor
Constantin Spănu, doctor habilitat, profesor
Ion Țăbărnă, doctor habilitat, profesor
Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor
Ion Lupan, doctor habilitat, profesor
Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor
Victor Vovc, doctor habilitat, profesor
Victor Cernat, doctor habilitat, profesor
Mihai Ciocanu, doctor habilitat, conferențiar
Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor
Victor Ghicavâi, doctor habilitat, profesor
Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific
stagiar

COPERTĂ: Ion Timotin

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 Institutului de Ftiziopneumologie "Chiril Draganic".

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

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО
РЕДАКТОРА**

Абабий Ион, академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, член-корреспондент
АН, Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф.,
Молдова
Гидирим Георге, академик АН, проф.,
Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф.,
Молдова
Палади Георге, академик АН, проф.,
Молдова
Герман Диомид, академик АН, проф.,
Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф.,
Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Зота Еремия, чл.-корр., АН, проф., Молдова
Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова
Хотиняну Владимир, д.м.н., проф.,
Молдова
Усатый Андрей, к.м.н. Молдова
Давыдов Михаил, академик РАМН, проф.,
Москва, Россия
Алиев Мамед, академик РАМН, проф.,
Москва, Россия
Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН,
проф., Москва, Россия
Пачес Александр, чл.-корр. РАМН, проф.,
Москва, Россия
Чойзонов Евгений, чл.-корр. 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 Иринел, проф., Бухарест, Румыния
Костин Николае, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Еремия Александру, проф., Клуж-Напока,
Румыния
Иван Аурел, профессор, др., Иашь,
Румыния
Форна Норина Консуэла, профессор, др.,
Иашь, Румыния
Присакарь Виорел, д.м.н., проф., Молдова
Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова
Ботнaru Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф.
Чёрный Анатолий, 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
Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чокану Михай, д.м.н., Молдова
Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова
Гикавый Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Тарнарукая Родика, науч. сотрудник,
Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci
academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR –IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof.,
Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MASci Corr. Membr.
Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi, prof., ASci academician,
Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician,
Moldova
Teodor Furdul, prof., ASci academician,
Moldova
Gheorghe Paladi, prof., ASci academician,
Moldova
Diomid Gherman, prof., ASci academician,
Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician,
Moldova
Mihai Popovici, prof., ASci academician,
Moldova
Ion Corcimar, prof, ASci Corr.Membr.
Moldova
Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr.
Moldova
Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr.
Moldova
Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci,
Moldova
Andrei Usatâi, MD, CMSci, Moldova
Mihail Davădov, prof., RAMSci academician,
Moscow
Mamed Aliev, prof., RAMSci academician,
Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr.
Membr., Moscow
Aleksandr Paces, prof., RAMSci Corr. Membr.,
Moscow
Choyzonzov Evgheniy, prof., RAMSci Corr.
Membr., Tomsk
Igor Schepotin, prof., MD, DMSci Ukrain
Nikolai Briko, academician PAMSci, prof.,
Moscova, Rusia
Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci
Odessa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucaresti, Romania
Băciuț Grigore, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca,
România
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași,
România
Viorel Prisacari, prof., MD, DMSci, Moldova
Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova
Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, MD, DMSci,
Anatol Cernăi, prof., 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
Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova
Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci,
Moldova
Victor Ghicavâi, prof., MD, DMSci, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern,
Moldova

STUDII ȘI SINTEZE

- Vladimir Shutkin, Evghenii Imyanitov, Valentina Stratan, Gheorghe Țîbîrnă, Gheorghe Duca, Sergiu Brenister.* Hereditary theory of lung cancer. **12**
- Владимир Шуткин, Евгений Имянитов, Валентина Стратан, Георге Цыбырнэ, Георге Дука, Серджиу Бреништер.* Наследственная теория рака легких.
- Vladimir Shutkin, Evghenii Imyanitov, Valentina Stratan, Gheorghe Țîbîrnă, Gheorghe Duca, Sergiu Brenister.* Hereditary theory of lung cancer.
- Larisa Rusakova, Victor Punga, Vladislav Erohin, Elvira Putova, Marina Yakimova, Lev Kapkov, Tamara Izmailova.* Supravegherea epidemiologică a tuberculozei, rezistentă la medicamente în teritoriile supravegheate de Institutul Central de Cercetări Științifice în tuberculoză a AȘMR. **35**
- Лариса Русакова, Виктор Пунга, Владислав Ерохин, Эльвира Путова, Марина Якимова, Лев Капков, Тамара Измайлова.* Эпидемиологический надзор за туберкулезом с лекарственной устойчивостью в территориях, курируемых Центральным НИИ туберкулеза РАМН.
- Larisa Rusakova, Victor Punga, Vladislav Erokhin, Elvira Putova, Marina Yakimova, Lev Kapkov, Tamara Izmailova.* Epidemiological surveillance of drug-resistant tuberculosis in the territories supervised by the Central Tuberculosis Research Institute of RAMS.
- Valeriu Crudu, Ecaterina Stratan, Elena Romancenco, Nicolae Moraru, Nadejda Țurcan, Vera Allerheiligen, Andreas Hillemann.* Versiunea nouă a metodei molecular genetice pentru detecția tuberculozei, precum și a rezistenței la Rifampicină și Isoniazidă (Line Probe Assay genotype MTBDRplus ver2.0). **40**
- Валерий Круду, Екатерина Стратан, Елена Романченко, Николае Морару, Надежда Цуркан, Вера Аллерхеили-жен, Андреас Хиллеманн.* Новый молекулярно-генетический метод для диагностики туберкулеза и определения устойчивости к Рифампицину и Изониазиду (Line Probe Assay Genotype MTBDRplus ver2.0)".
- Valeriu Crudu, Ecaterina Stratan, Elena Romancenco, Nicolae Moraru, Nadejda Țurcan, Vera Allerheiligen, Andreas Hillemann.* The new version of molecular genetic methods for detection of tuberculosis and resistance to Rifampicin and Isoniazid (Line Probe Assay genotype MTBDRplus ver2.0).
- Elena Kagan, Tatiana Pianzova.* Aplicarea metodei raportului verosimilității în estimarea complexă a factorilor sociali de risc a eficienței joase în tratamentul antituberculos. **45**
- Елена Каган, Татьяна Пьянзова.* Применение метода отношения правдоподобия для комплексной оценки социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии.
- Elena Kagan, Tatiana Pianzova.* Application of the likelihood ratio method for the comprehensive evaluation of the social risk factors for a low effectiveness of TB therapy.
- Dmitri Sain, Ion Haidarli, Lidia Râvneac, Larisa Jurja, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Tatiana Țâmbalari, Vitalie Țâmbalari, Serghei Ciobanu, Eugenia Cula.* Aspecte de management al abandonului tratamentului antituberculos în Republica Moldova. **48**
- Дмитрий Саин, Ион Хайдарлы, Лидия Рывняк, Лариса Журжа, Галина Кривенко, Тамара Тудос, Татьяна Цымбаларь, Виталий Цымбаларь, Сергей Чобану, Еудженя Кула.* Аспекты менеджмента прекращения противотуберкулезного лечения в Республике Молдова.
- Dmitri Sain, Ion Haidarli, Lidia Râvneac, Larisa Jurja, Galina Crivenco, Tamara Tudos, Tatiana Țâmbalari, Vitalie Țâmbalari, Serghei Ciobanu, Eugenia Cula.* The aspects an management of interrupt tuberculosis treatment in Republic of Moldova.

- Dmitri Sain, Constantin Iavorschi, Ion Haidarlî, Elena Tudor, Lidia Râvneac, Nicolae Nalivaico, Sofia Alexandru, Tatiana Țâmbalari, Gabriela Ionașcu.** Unele aspecte ale co-infecției TB/HIV în Republica Moldova. **Dmitri Sain, Constantin Iavorschi, Ion Haidarlî, Elena Tudor, Lidia Râvneac, Nicolae Nalivaico, Sofia Alexandru, Tatiana Țâmbalari, Gabriela Ionașcu.** Some aspects of co-infection TB/HIV in Republic of Moldova. 52
- Doina Rusu, Victor Botnaru, Ion Haidarlî.** Afectarea pulmonară la persoanele HIV-infectate. **Doina Rusu, Victor Botnaru, Ion Haidarlî.** Pulmonary disease in HIV-infected patients. 54
- Ion Haidarlî, Elena Tudor, Serghei Ciobanu, Gheorghe Groza, Veaceslav Cunițchi, Mihail Talmaciov, Oleg Cazac, Aliona David, Alexandru Varzari.** Particularități morfologice ale leziunilor pulmonare în tuberculoza multidrogrezistentă. **Ion Haidarlî, Elena Tudor, Serghei Ciobanu, Gheorghe Groza, Veaceslav Cunițchi, Mihail Talmaciov, Oleg Cazac, Aliona David, Alexandru Varzari.** Morfologические особенности туберкулезных поражений при множественном лекарственно-устойчивом туберкулезе. 58
- Diana Calaraș.** Sarcoidoza și tuberculoza – o asociere rară? **Диана Калараш.** Туберкулез и саркоидоз – редкая ассоциация? 62
- Olga Caraiani.** Particularitățile clinico-paraclinice a pneumoniei cazeoase. **Ольга Караяни.** Клинико-параклинические особенности казеозной пневмонии. 67
- Ecaterina Stratan, Elena Romancenco, Nicolae Moraru, Nadejda Țurcan, Liliana Domente, Sofia Alexandru, Stefan Niemann, Sabine Rush-Gerdes, Viorel Soltan, Andrei Moșneaga, Valeriu Crudu.** Re-infecția exogenă ca factor de risc major asociat cu răspândirea tuberculozei rezistente în spitalele de profil din țară. **Екатерина Стратан, Елена Романченко, Николае Морару, Надежда Цуркан, Лилиана Доменти, София Александру, Стефан Ниeman, Сабина Русх-Гердес, Виорел Солтан, Андрей Мошняга, Валерий Круду.** Экзогенная ре-инфекция как фактор риска, связанный с распространением лекарственно-устойчивым туберкулезом в больницах республики. 70
- Valeriu Djugostran, Vasile Antipa, Olga Calenda, Loreta Zlepca, Irina Levenco, Cezara Conovali, Svetlana Garaev, Galina Redcozubov, Galina Postolatii, Igor Casian, Ana Casian.** Pleurezia exsudativă tuberculoasă: informații diagnostice moderne și eficacitatea tratamentului limfologic nou. **Валерий Джугостран, Василе Антипа, Ольга Календа, Лорета Злепка, Ирина Левченко, Чезара Коноваль, Светлана Гараев, Галина Редкозубов, Галина Постолати, Игор Касиян, Анна Касиян.** Туберкулезный экссудативный плеврит: современные диагностические сведения и эффективность лимфологического лечения. 75

- Evelina Lesnic.** Factorii de risc socio-economici ai eșecului tratamentului tuberculozei pulmonare și rolul lucrătorului asistenței medicale primare în depistarea lor. **Эвелина Лесник.** Социально-экономические факторы неудачного лечения и роль семейного врача в их выявления. **Evelina Lesnic.** Social and economical risk factors of treatment failure and the role of primary health care worker in their detection. 79
- Mihail Palanciuc, Svetlana Toderas, Mihail Plopa.** Evaluarea cunoștințelor populației vis-a-vis de tuberculoză în Republica Moldova. **Михаил Паланчук, Светлана Тодераш, Михаил Плопа.** Оценка информированности общества о туберкулезе в Республике Молдова. **Mihail Palanciuc, Svetlana Toderas, Mihail Plopa.** Evaluation of the population knowledge about tuberculosis of R. Moldova. 82
- Constantin Iavorschi, Oleg Emelianov, Valentina Bolotnicova, Albina Brumaru, Elisaveta Brovchina.** Mortalitatea prin tuberculoză pulmonară depistată precoce și tardivă. **Константин Яворски, Олег Емельянов, Валентина Болотникова, Альбина Брумару, Елизавета Бровкина.** Смертность больных с поздно и своевременно выявленным туберкулезом легких. **Constantin Iavorschi, Oleg Emelianov, Valentina Bolotnicova, Albina Brumaru, Elisaveta Brovchina.** Mortality through patients with pulmonary TB late or in time detected. 85
- Svetlana Șciuca.** Afectarea sistemului bronhopulmonar în fibroza chistică (mucoviscidoză). **Светлана Щука.** Поражение бронхолегочной системы при муковисцидозе. **Svetlana Șciuca.** Bronhopulmonary affecting in cystic fibrosis (mucoviscidosis). 88
- Dumitru Chesov.** Infecția gripală 2009 A H1N1 ca factor de risc pentru resorbția lentă a infiltratelor pulmonare din pneumonia comunitară. **Думитру Кесов.** Гриппозная инфекция 2009 A H1N1 в качестве фактора риска для медленного рассасывания инфильтратов при внебольничной пневмонии. **Dumitru Chesov.** 2009 A H1N1 influenza infection as a risk factor for slow resolution of community acquired pneumonia. 91
- Valentina Smeșnoi.** Particularitățile reactivității immune în asocierea patologiei aparatului respirator și toxocaroză. **Валентина Смешной.** Особенности иммунологической реактивности при сочетании с респираторной патологией и тосокароза. **Valentina Smeșnoi.** Peculiarities of immunoreactivity in association with respiratory pathology and Toxocariasis. 96
- Valentina Smeșnoi.** Caracteristica imunității la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie. **Валентина Смешной.** Характер иммунитета у пациентов с токсокарозом в сочетании с легочной патологией. **Valentina Smeșnoi.** The immunity character in patients with toxocara associated with respiratory pathology. 99
- Olga Știrba, Lilia Andronache, Olga Tagadiuc, Larisa Procopișin, Olga Caraian, Veronica Sardari, Valentin Gudumac.** Influența unor remedii autohtone asupra sistemului glutatonic eritrocitar în normă și astmul bronșic asociat. **Ольга Штырба, Лилия Андронаке, Ольга Тагадюк, Лариса Прокопишин, Ольга Караян, Вероника Сардарь, Валентин Гудумак.** Влияние некоторых биологически активных соединений на активность системы глутатиона эритроцитов в норме и при бронхиальной астме. **Olga Știrba, Lilia Andronache, Olga Tagadiuc, Larisa Procopișin, Olga Caraian, Veronica Sardari, Valentin Gudumac.** Impact of some biologically active compounds on the activity of the glutathione system of erythrocytes in normal conditions and asthma. 102

- Valentina Scaletchi, Ana Moscovciuc, Constantin Martiniuc, Rodica Ciocanu, Diana Condrațchi, Corina Rotaru-Lungu, Elena Chirvas, Larisa Procopișin.* Studierea deficiențelor funcționale respiratorii în cadrul aprecierii dizabilității la pacienții cu astm bronșic. *Valentina Скалецки, Анна Московчук, Константин Мартынюк, Родика Чокану, Диана Кондрацки, Корина Ротару-Лунгу, Елена Кирвас, Лариса Прокопишин.* Изучение функциональных респираторных нарушений в контексте определения нетрудоспособности у пациентов с бронхиальной астмой. *Valentina Scaletchi, Ana Moscovciuc, Constantin Martiniuc, Rodica Ciocanu, Diana Condrațchi, Corina Rotaru-Lungu, Elena Chirvas, Larisa Procopișin.* Study of respiratory functional deficiencies in assessing disability in patients with asthma. 106
- Constantin Martâniuc, Ana Moscovciuc, Sergiu Pisarenco, Iurie Simionică, Valentina Scaletchi, Tatiana Colun, Aliona Chicu.* Parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. *Константин Мартынюк, Анна Московчук, Сергей Писаренко, Юрий Симионикэ, Валентина Скалецки, Татьяна Колун, Алена Кичу.* Параметры центральной и легочной гемодинамики у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. *Constantin Martiniuc, Ana Moscovciuc, Sergiu Pisarenco, Iurie Simionică, Valentina Scaletchi, Tatiana Colun, Aliona Chicu.* Central and pulmonary hemodynamics parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 109
- Diana Condrațchi, Serghei Pisarenco.* Particularitățile bronhopneumopatiei cronice obstructive la pacienți de diferite vârste. *Диана Кондрацки, Сергей Писаренко.* Особенности хронической обструктивной болезни легких у больных разного возраста. *Diana Condrațchi, Serghei Pisarenco.* Particularities chronic obstructive pulmonary disease patients of different ages. 113
- Serghei Pisarenco, Diana Condrațchi.* Calitatea vieții la pacienții cu BPOC în funcție de vârstă și severitatea bolii. *Сергей Писаренко, Диана Кондрацки.* Качество жизни при ХОБЛ с учетом возраста больных и тяжести заболевания. *Serghei Pisarenco, Diana Condrațchi.* The quality of life in patients with COPD according to age and disease severity. 116
- Alexandru Corlăteanu.* Evaluarea calității de viață cu COPD Assessment Test la pacienții BPCO. *Александру Корлэтяну.* Оценка качества жизни САТ тестом. *Alexandru Corlăteanu.* Evaluation of the quality of life with COPD Assessment Test. 119
- Aliona David.* Aspecte de tratament al pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă. *Алена Давид.* Вопросы лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Aliona David.* Treatment aspect of the patients with chronic obstructive bronhopneumopneumopathy. 121
- Ion Țibîrnă, Maria Feghiu, Anatol Vornicescu.* Unele aspecte clinico-paraclinice în diagnosticarea cancerului pulmonar. *Ион Цыбырнэ, Мария Фегю, Анатолий Ворническу.* Некоторые клинико-параклинические аспекты диагностики рака легких. *Ion Țibîrnă, Maria Feghiu, Anatol Vornicescu.* The clinical and paraclinical aspects in the diagnosis of the pulmonary cancer. 126
- Valentin Martalog, Ina Popa, Rodica Tarnaruțcaia, Olga Ceban.* Aspecte de diagnostic și tratament chirurgical al tumorilor mediastinale. *Валентин Марталог, Ина Попа, Родика Тарнаруцкая, Ольга Чебан.* Некоторые аспекты диагностики и хирургического лечения больных с опухолями средостения. *Valentin Martalog, Ina Popa, Rodica Tarnaruțcaia, Olga Ceban.* Aspects in diagnostics and surgical treatment of mediastinal tumors. 129

- Iea Grosul.** Profilul de risc cardiovascular la pacienții supuși procedurii de revascularizare coronariană. **Ия Гросул.** Профиль сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов, перенесших процедуры коронарной реваскуляризации. **Iea Grosul.** Cardiovascular risk profile in patients undergoing percutaneous coronary interventions. 133
- Olga Schițco, Adela Stamati, Olga Nicolova.** Particularitățile electrocardiografice la copiii cu hipertensiune arterială esențială. **Ольга Скицко, Адела Стамату, Ольга Николова.** Электрокардиографические особенности у детей с эссенциальной артериальной гипертензией. **Olga Schițco, Adela Stamati, Olga Nicolova.** Electrocardiographic particularities in children with essential arterial hypertension. 137
- Petru Stratulat, Liliana Fuior-Bulhac, Daniel Cozma.** Valoarea ecografiei în prognozarea rezultatelor perinatale la feteșii diagnosticați cu retard de creștere intrauterină. **Петру Стратулат, Лилиана Фуйор-Булхак, Даниел Козма.** Значение УЗИ в прогнозировании перинатальных исходов у плодов с задержкой внутриутробного развития. **Petru Stratulat, Liliana Fuior-Bulhac, Daniel Cozma.** The value of ultrasonography in predicting perinatal outcomes in fetuses diagnosed with intrauterine growth retardation. 140
- Olga Belic, Lilian Șaptefrați, Viorel Nacu, Mihail Ștefanеț, Iliа Catereniuc, Efim Aramă, Irina Stepanova.** Traumatismul splinei. Modalități de prezervare intraorganică a țesutului lineal. **Ольга Белик, Лилиан Шapteфраці, Виорел Наку, Михаил Штефанец, Илья Катеренюк, Ефим Арамэ, Ирина Степанова.** Селезеночный травматизм. Вариант сохранения селезеночной ткани. **Olga Belic, Lilian Șaptefrați, Viorel Nacu, Mihail Ștefanеț, Iliа Catereniuc, Efim Aramă, Irina Stepanova.** The spleen traumatism. Modalities of preserving of lienal tissue. 145
- Tatiana Turchină, Veronica Calancea.** Alexitimia și reglarea emoțională la persoanele cu boli psihosomatice. **Татьяна Туркинэ, Вероника Каланча.** Алекситимия и контроль эмоций среди группы пациентов с психосоматическими расстройствами. **Tatiana Turchină, Veronica Calancea.** The alexithymia and emotional regulation among group of patients with psychosomatic disorders. 150
- Ghenadie Cărăusu.** Particularitățile clinice ale stărilor psihotice în epilepsie. **Геннадие Кэрэусу.** Клинические особенности психотических состояний при эпилепсии. **Ghenadie Cărăusu.** Clinical features of psychotic states in epilepsy. 154
- Olga Corlăteanu.** Evaluarea hipoxemiei la pacienții cu ciroză hepatică. **Олга Корлэтяну.** Изучение гипоксемии у пациентов с циррозом печени. **Olga Corlăteanu.** The evaluation of the hipoxemia in patients with liver cirrhosis. 156
- Natalia Șirocova, Marian Vicol, Valentin Țurea.** Aplicarea polimorfismelor genelor F8 și F9 pentru diagnostic al hemofiliei A și B în Moldova. **Наталья Широкова, Мариан Викол, Валентин Цуря.** Применение полиморфизмов генов F8 и F9 для диагностики гемофилии А и В в Молдове. **Natalia Șirocova, Marian Vicol, Valentin Țurea.** F8 and F9 genes polymorphisms application for diagnosis of hemophilia A and B in Republic of Moldova. 159
- Angela Peltec, Victoria Ivanova, Vladimir Ivanov, Alexandr Pereteatco, Inga Bodrug, Roman Bodrug, Mihail Popovici, Vlada Dumbrava.** Are oare scorul ultrasonografic pentru diagnosticul noninvaziv al steatozei hepatice alcoolice o valoare predictivă pentru sindromul metabolic? **Анжела Пелтек, Виктория Иванова, Владимир Иванов, Александр Перетеатко, Инга Бодруг, Роман Бодруг, Михаил Попович, Влада Думбрава.** Может ли шкала для неинвазивной диагностики алкогольной жировой дистрофии печени иметь прогностическое значение для диагностики метаболического синдрома? **Angela Peltec, Victoria Ivanova, Vladimir Ivanov, Alexandr Pereteatco, Inga Bodrug, Roman Bodrug, Mihail Popovici, Vlada Dumbrava.** Is ultrasonographic score for noninvasive diagnostic of alcoholic fatty liver have predictive value for metabolic syndrome? 163

- Tatiana Stratulat, Raisa Sîrcu, Mariana Zavtoni, Raisa Migalatieva.** Studierea influenței dozelor mici de diclorodifeniltricloroetan și bifenilelor policlorurați asupra funcției de reproducere a șobolanilor în experimentul de scurtă durată. **Татьяна Стратулат, Раиса Сырку, Мариана Завтони, Раиса Мигалатиева.** Изучение влияния низких доз дихлордифенилтрихлорэтана и полихлорированных бифенилов на репродуктивную функцию крыс в краткосрочном эксперименте. **Tatiana Stratulat, Raisa Sîrcu, Mariana Zavtoni, Raisa Migalatieva.** Study of the influence of low doses of dichlorodiphenyltrichloroethane and polychlorinated biphenyls on the reproductive function of rats in subacute experiment. 167
- Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Veaceslav Moșin, Elena Halabudenco, Mihail Stratilă.** Aplicarea metodelor invazive în diagnosticul prenatal: retrospectiva rezultatelor pe anii 2009-2011. **Алена Добровольская-Катринич, Вячеслав Мошин, Елена Халабуденко, Михаил Стратилэ.** Применение инвазивной пренатальной диагностики: ретроспективный анализ результатов за 2009-2011. **Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Veaceslav Moșin, Elena Halabudenco, Mihail Stratilă.** Application of invasive prenatal diagnosis: retrospective results between 2009-2011. 172
- Irina Balan, Angela Peltec, Roman Bodrug, Raisa Tănase, Valerii Draciov, Vlada Dumbrava.** Scorul scintigrafic pentru diagnosticul neinvaziv al disfuncției sfincterului ODDI la pacienți cu sindrom postcolecistectomic. **Ирина Балан, Анжела Пелтек, Роман Бодруг, Раиса Тănасе, Валерий Драчев, Влада Думбрава.** Сцинтиграфическая шкала для неинвазивной диагностики дисфункции сфинктера Одди у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. **Irina Balan, Angela Peltec, Roman Bodrug, Raisa Tănase, Valerii Draciov, Vlada Dumbrava.** Scinthigraphic score for the noninvasive diagnosis of the sphincter of Oddi dysfunction in patients with postcholecystectomic syndrome. 175
- Natalia Corolcova, Tatiana Cucu, Cristina Cucu.** Operația cezariană: aspecte medicale și psihoemoționale. **Наталья Королкова, Татьяна Куку, Кристина Куку.** Медицинские и психоэмоциональные аспекты кесарева сечения. **Natalia Corolcova, Tatiana Cucu, Cristina Cucu.** Cesarean section: medical and psychoemotional aspects. 179
- Liubov Corețchi, Ion Bahnarel, Ion Apostol, Serghei Vîrlan.** Probleme actuale și tehnologii de reducere a impactului negativ al concentrațiilor avansate de Radon (^{222}Rn) în mediul ambiant. **Любовь Корецки, Иван Бахнарел, Иван Апостол, Сергей Вырлан.** Актуальные вопросы и пути снижения негативного воздействия повышенных концентраций Радона (^{222}rn) в окружающей среде. **Liubov Corețchi, Ion Bahnarel, Ion Apostol, Serghei Vîrlan.** Current issues and ways to reduce the negative impact of environment increased concentrations of Radon (^{222}rn). 181
- Natalia Sorici.** Evaluarea rolului infecțiilor genitale în infertilitatea tubo-peritoneală. **Наталья Сорич.** Оценка роли генитальных инфекций в трубно-перитонеальном бесплодии. **Natalia Sorici.** Evaluating the role of genital infections in tubal-peritoneal infertility. 186
- Anatolie Serbenco, Ecaterina Babencu-Stepan, Aurel Grosu.** Influența insuficienței cardiace asupra nivelului sanguin al NT-proBNP (porțiune N-terminală a lanțurilor proBNP) într-un eșanțion de gravide. **Анатолий Сербенко, Екатерина Бабенку-Степан, Аурил Гросу.** Влияние сердечной недостаточности на уровень в крови NT-proBNP (N-терминальная часть цепи proBNP) в группе беременных. **Anatolie Serbenco, Ecaterina Babencu-Stepan, Aurel Grosu.** Influence of heart failure on blood level of NT-proBNP (N-terminal pro-BNP natriuretic peptide) in a sample of pregnant women. 189

- Ion Ilciuc.** Neurofotologia – **Ион Ильичук.** Нейрофотология – știința despre autoperfecționarea neuropsihică, sanarea mintală și fizică a societății. – **Ион Ильичук.** Нейрофотология – наука о самоусовершенствовании нейропсихических функций мозга, психическом и физическом оздоровлении общества. **Ion Ilciuc.** Neurofotology is the sciens about autoperfection of neuropsychic function, mental and fisical heal of Society. 192
- Dumitru Tintiuc, Tudor Grăjdianu, Elena Stimpovschi, Angela Baroncea, Leonid Margine, Alexandru Lavric.** **Думитру Тинтюк, Тудор Грэждиану, Елена Стимповски, Анжела Баронча, Леонид Маржине, Александру Лаврик.** Pregătirea asistentelor medicale cu studii superioare – un pilon strategic în realizarea reformelor în sistemul de sănătate. – **Думитру Тинтюк, Тудор Грэждиану, Елена Стимповски, Анжела Баронча, Леонид Маржине, Александру Лаврик.** Подготовка медицинских сестер с высшим образованием – стратегическая опора в реформе здравоохранения. **Dumitru Tintiuc, Tudor Grăjdianu, Elena Stimpovschi, Angela Baroncea, Leonid Margine, Alexandru Lavric.** Training medical assistants with higher education – a strategic pillar reforms in health. 197
- Galina Hodâreva, Victoria Bucov, Ala Gori, Ala Halacu, Nicolae Furtună.** Nivelul de protecție la unele infecții țintă a Programului National de Imunizări în populația Republicii Moldova. – **Галина Ходырева, Виктория Буков, Алла Горь, Алла Халаку, Николае Фуртунэ.** Уровень защиты населения Республики Молдова к некоторым целевым инфекциям Национальной Программы Иммунизации. **Galina Hodâreva, Victoria Bucov, Ala Gori, Ala Halacu, Nicolae Furtună.** The level of protection to some infections target of National Immunization Program in population of Republic of Moldova. 200
- Victoria Bucov, Nicolae Furtună, Anatolie Melnic, Galina Hodârev, Laura Țurcan.** Analiza SWOT în evaluarea realizării Programului Național de Imunizări. – **Виктория Буков, Николае Фуртунэ, Анатолие Мельник, Галина Ходырев, Лаура Цуркан.** Использование анализа SWOT для оценки реализации Национальной Программы Иммунизации. **Victoria Bucov, Nicolae Furtună, Anatolie Melnic, Galina Hodârev, Laura Țurcan.** SWOT analysis for assessment of National Immunization Program achievement. 204
- Alexei Terehov, Corneliu Năstase, Pavel Gnatiuc.** Principiile moderne de organizare și planificare a serviciului parodontologic național. – **Алексей Терехов, Корнелиу Нэстасе, Павел Гнатюк.** Современные принципы организации и планирования национальной пародонтологической службы. **Alexei Terehov, Corneliu Năstase, Pavel Gnatiuc.** Modern principles of organization and planning of national periodontics service. 207
- Corneliu Năstase, Alexei Terehov.** Dilema stratului SMEAR LAYER în vizorul endodonției moderne. – **Корнелиу Нэстасе, Алексей Терехов.** Дилемма смазанного слоя в современной эндодонтии. **Corneliu Năstase, Alexei Terehov.** Dilemma of the smear layer in modern endodontics. 216
- Evghenii Guțu, Vasile Culiuc, Dumitru Casian, Anatol Crețu.** Înregistrările fotopletizmografiei după suprimarea chirurgicală a refluxului safenian și perforant la bolnavii cu insuficiență venoasă cronică avansată a membrelor inferioare. – **Евгений Гуцу, Василий Кулюк, Дмитрий Касиан, Анатолий Крецу.** Данные фотоплетизмографии после хирургического устранения рефлюкса в подкожных и перфорантных венах у больных с тяжелой хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. **Evghenii Guțu, Vasile Culiuc, Dumitru Casian, Anatol Crețu.** Photoplethysmographic records after surgical removal of saphenous and perforator vein reflux in patients with advanced chronic venous insufficiency of lower limbs. 220

Tatiana Chiru, Fabiana Antognoni, Ferruccio Poli, Anatolie Nistreanu. Extracția fenolilor și flavonoidelor din specia *Centaurea Cyanus* L. **Татьяна Киру, Фабиана Антогнони, Феручио Поль, Анатолие Нистрянэ.** Экстракция фенольных соединений и флавоноидов из вида *Centaurea Cyanus* L. **Tatiana Chiru, Fabiana Antognoni, Ferruccio Poli, Anatolie Nistreanu.** Extraction of the phenols and flavonoids from *Centaurea cyanus* L. species. 223

Valeriu Palade. Tratatamentul crioelectrochirurgical al melanomului malign. **Валерий Паладе.** Криоэлектрохирургическое лечение злокачественной меланомы кожи. **Valeriu Palade.** Cryogenic-electrosurgical treatment of malignant melanoma. 228

REFERATE GENERALE

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco. Variabilitatea ritmului cardiac ca marker de reglare vegetativă. **Лилия Романчук, Нунел Ревенко.** Вариабельность ритма сердца как маркер вегетативной регуляции. **Lilia Romanciuc, Ninel Revenco.** Heart rate variability as the marker of vegetative regulation. 232

Irina Grosu. Impactul stresului oxidativ asupra miocardului în operațiile pe cord cu circulație extracorporală. **Ирина Гросу.** Окислительное воздействие стресса на миокард во время операции на сердце с искусственным кровообращением. **Irina Grosu.** The oxidative stress impact on myocardium during heart surgery with extracorporeal circulation. 235

Lilia David. Diabetul zaharat, complicațiile cardiovasculare și controlul glicemiei. **Лилия Давид.** Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и гликемический контроль. **Lilia David.** Diabetes mellitus, glycemic control and cardiovascular disease. 238

Carolina Dumanschi. Stresul oxidativ și intervențiile coronariene percutane. **Каролина Думански.** Окислительный стресс и чрескожные коронарные вмешательства. **Carolina Dumanschi.** Oxidative Stress and percutaneous coronary interventions. 243

Marian Arion. Aneurismul arterial intracranian. I. Epidemiologia, clasificarea, caracteristica morfologică, localizarea și tabloul clinic. **Мариан Арион.** Внутримозговая артериальная аневризма. I. Эпидемиология, классификация, морфологическая характеристика, локализация и клиническая картина. **Marian Arion.** Intracranial arterial aneurysm. I. Epidemiology, classification, morphology characteristics, location and clinical manifestations. 246

Marian Arion. Aneurismul arterial intracranian. 2. Tehnici de diagnostic și tratament. **Мариан Арион.** Внутримозговая артериальная аневризма. II. Диагностика и лечение. **Marian Arion.** Intracranial arterial aneurysm. II. Diagnosis and treatment. 252

Mariana Sprincean. Specificul dezvoltării neuropsihice a copiilor cu retard mental de etiologie ereditară. **Мариана Спринчан.** Специфика нейропсихического развития детей с умственной отсталостью наследственной этиологии. **Mariana Sprincean.** The specific neuropsychic development to children with hereditary mental retardation. 258

Veronica Eder. Aspecte etiologice și morfostructurale ale virusurilor gripale (Revista literaturii). **Вероника Едер.** Этиологические и морфоструктурные аспекты вирусов гриппа. **Veronica Eder.** Etiological and morph structural aspects of influenza viruses. 264

- Victor Petrov, Angela Pavlenco, Victor Petrov, Angela Pavlenco, 269*
Ala Burlacu, Aliona Lupașcu. Павленко, Алла Бурлаку, Але- Ala Burlacu, Aliona Lupașcu.
 Sulfatul de magneziu ca neuro- на Лупаику. Роль сульфата Magnesium sulphate as a
 protector în nașterea prematură магнезия в качестве нейропро- neuroprotective in preterm labor
 (Revista literaturii). тектора при преждевременных (Literature review).
 родах (Обзор литературы).
- Leonid Feghiu. Particularități de Leonid Feghiu. Особенности Leonid Feghiu. Vascularisation 272*
 vascularizare și hemodinamică a васкуляризации и гемодинами- and hemodynamic particularities
 lamboului perforant (Revista li- ки перфорирующего лоскута of perforator flap (Literature
 teraturii). (Обзор литературы). review).
- Irina Tscaci. Îmbătrânirea pielii. Ирина Ткач. Старение кожи. Irina Tscaci. Skin ageing. 278*
 1. Caracteristica clinică, morfo- 1. Клинические, морфологиче- 1. Clinical, morphological,
 logică, histologică și biochimi- ские, гистологические и био- histological and biochemical
 că. химические характеристики. characteristics.
- Irina Tscaci. Îmbătrânirea pielii. Ирина Ткач. Старение кожи. Irina Tscaci. Skin ageing. 284*
 2. Modificările structurale, mor- 2. Структурные, морфологиче- 2. Structural, morphological
 fologice și fiziologice în straturi- ские и физиологические изме- and physiological changes in the
 le pielii îmbătrânite. нения в слоях старой кожи. layers of the ageing skin.

CAZURI CLINICE

- Victor Botnaru, Cristina Toma, Виктор Ботнару, Кристина Victor Botnaru, Cristina Toma, 290*
Victoria Brocovschii, Doina Тома, Виктория Брокоски, Victoria Brocovschii, Doina
Rusu, Oxana Munteanu. О са- Дойна Русу, Оксана Мунтя- Rusu, Oxana Munteanu.
 uză rară de bronșiectazii conge- ну. Редкий случай врожденных A rare case of congenital
 nitale. бронхоэктазов. bronchiectasis.
- Corina Rotaru-Lungu, La- Корина Ротару-Лунгу, Лариса Corina Rotaru-Lungu, 293*
risa Procopișin. Тохосароза Прокочишин. Легочной токсо- Larisa Procopișin. Pulmonary
 pulmonară – prezentare de caz. кароз – клинический случай. toxocarias – a case presentation.
- Ion Balica, Sergiu Rusu. Car- Ион Балика, Сергей Русу. Ion Balica, Sergiu Rusu. 295*
 cinomul bronhioloalveolar (Caz Бронхоальвеолярная карцино- Bronchioloalveolar carcinoma
 clinic). ма (Клинический случай). (A clinical case).

MATERIAL DIDACTIC

- Ion Țibîrnă, Maria Feghiu. Ас- Ион Цыбырнэ, Мария Фегю. Ion Țibîrnă, Maria Feghiu. 298*
 tualități în tratamentul și profila- Современное лечение и про- Actualities in the treatment
 xia tromboembolismului pulmo- филактика тромбоэмболии ле- and prevention of pulmonary
 nar. гочной артерии. tromboembolism.

DIVERSE

- Tezele de doctor în medicină și Кандидатские и докторские The PhD and habilitate thesis 304
 doctor habilitat susținute pe par- диссертации, прошедшие этап defended per 2012 year.
 cursul anului 2012. Președintele официальная защиты в 2012 Chairman of the NCAA,
 CNAА, academician Valeriu году. Председатель НСАА, academician Valeriu Canțer.
 Canțer. академик Валерий Канцер.

STUDII ŞI SINTEZE

HEREDITARY THEORY OF LUNG CANCER

*Vladimir Shutkin¹, Evghenii Imyanitov²,
Valentina Stratan¹, Gheorghe Ţibirnă¹,
Gheorghe Duca³, Sergiu Brenister¹*

¹Moldovian Institute of Oncology,
Chisinau, Moldova;

²N.N. Petrov Institute of Oncology,
St.-Petersburg, Russia;

³The Academy of Sciences of Moldova,
Chisinau, Moldova

Lung cancer (LC) - one of the most common malignancies. LC is the leading cause of cancer death in men and takes the second place (after breast cancer in women) [27,77]. In different geographical regions in men each year from 5.3 to 99.7 new cases of LC per 100000 person-years, the incidence of women in the 6-10 times lower. In Russia every year from LC kills over 60000 people, representing more than 20% of all deaths from malignant tumors [77]. In St.-Petersburg, LC remains the first place in the structure of mortality from malignant neoplasm [82].

The absence of notable achievements in the fight against LC is largely due to insufficient diagnostics. So far, the vast majority of people recognize the disease in the later stages of development in which the capabilities of modern methods of treatment can not be fully realized [78,85,87]. For this reason, the overall 5-year survival of radically operated for the past decades, progresses slowly, accounting for 20-25% [88,89].

Despite some advances in the knowledge of the clinical patterns of development and course of LC, many aspects of this problem, in particular, the etiology and pathogenesis remain ill-conceived. Analysis of the existing ideas about the origin of LC shows that there is currently no satisfactory concepts, that explain the development of LC. Discussed in the literature hypotheses are not exhaustive, as it does not contain an explanation of many facts. Among the latter occupy a prominent position data obtained from clinical and genealogical research, indicating the existence of cases of family savings of LC.

The hereditary nature of cancer most studied with such malignancies as embryonic tumors in children

(retino-and nephroblastoma), colorectal cancer, cancer of the female reproductive system (breast cancer, ovarian), medullary thyroid cancer [76]. The problem of LC from these positions remains undeveloped.

LC is cancer in the unique position - it is a rare example of a malignant disease, it would seem, is firmly established and well defined etiologic factors. Indeed, in most cases the occurrence of LC can be associated with smoking, in addition, this tumor may be associated with other carcinogenic agents, located in the inspired air - dust, asbestos, exhaust fumes, etc. [83]. However, if the relationship between inhalation carcinogen and the occurrence of LC was complete, tobacco smoking is unlikely to remain a popular habit. Indeed, no cigarette smoke or other external factors are not absolute risk factors across human populations. Susceptibility to LC-associated substances varies considerably from individual to individual, and appears to be mediated primarily by genetic factors [9,11,22,26,27,29,30].

Because LC is heavily than other tumors, is a social disease, the main priorities in the search for the prevention of this disease have been directed not so much in his study of hereditary factors, as in the development of effective means to combat smoking and environmental pollution [80]. Therefore, only in recent years abroad, works have appeared devoted to the study of genetic aspects of LC [5,38,39]. This is understandable, as clinicians, this problem was not raised. At present, it is proved that the main cause of LC is smoking, which causes 80% of cases. However, the fate of cancer patients are not prepared for all smokers and this suggests the existence of individual susceptibility to LC. Such an individual predisposition, in all probability associated with polymorphisms of genes whose products are involved in the metabolism of tobacco smoke carcinogens. Obvious combination of hereditary factors (genetic polymorphisms) and environmental factors (tobacco smoke) makes an interesting model for LC in the study of individual cancer susceptibility.

All this confirms the need for an integrated clinical, molecular genetic studies of LC. Moreover, the need for such developments is determined by the fact that today there are no real prerequisites for the pathogenetic treatment of this disease.

It is important to establish new factors that would allow to understand the structure of the genetic predisposition to the disease and to develop

The distribution of LC patients with family history of the TNM system is given below:

T ₁ N ₀ M ₀ – 45	T ₂ N ₀ M ₀ – 46	T ₃ N ₀ M ₀ – 33	T ₄ N ₀ M ₀ – 5
T ₁ N ₁ M ₀ – 15	T ₂ N ₁ M ₀ – 25	T ₃ N ₁ M ₀ – 15	T ₄ N ₁ M ₀ – 2
T ₁ N ₂ M ₀ – 14	T ₂ N ₂ M ₀ – 42	T ₃ N ₂ M ₀ – 45	T ₄ N ₂ M ₀ – 17
T ₁ N ₁ M ₁ – 2	T ₂ N ₁ M ₁ – 6	T ₃ N ₁ M ₁ – 4	T ₄ N ₁ M ₁ – 0
T ₁ N ₂ M ₁ – 6	T ₂ N ₂ M ₁ – 31	T ₃ N ₂ M ₁ – 46	T ₄ N ₂ M ₁ – 3
T ₁ N ₃ M ₀ – 2	T ₂ N ₃ M ₀ – 3	T ₃ N ₃ M ₀ – 1	T ₄ N ₃ M ₀ – 1
T ₁ N ₃ M ₁ – 1	T ₂ N ₃ M ₁ – 3	T ₃ N ₃ M ₁ – 3	T ₄ N ₃ M ₁ – 1
T ₁ N ₀ M ₁ – 4	T ₂ N ₀ M ₁ – 6	T ₃ N ₀ M ₁ – 1	T ₄ N ₀ M ₁ – 2

evidence-based recommendations for medical and genetic counseling of individual families as a means of primary prevention of LC. We performed a study to some extent contribute to filling this gap.

The purpose of this study was to develop the hereditary theory of the lung cancer.

Materials and methods

1.1. General characteristic of the material of clinical studies

The study is based on data on about 2000 LC patients who were examined and treated at the Institute of Oncology, Moldova, and N.N. Petrov Institute of Oncology Russian Ministry of Health over the past ten years.

Clinical material included data on 1640 patients with LC. Of these, 430 (26.2%) hereditary history was burdened by the presence in blood relatives of cancer. Number of blood relatives of localizations were as follows: lung - 148 (34.4%), stomach - 122 (28.4%), esophagus - 40 (9.3%), intestines - 9 (4.4%), pancreas gland - 10 (2.3%), liver - 9 (2.1%), kidney - 8 (1.9%), larynx - 10 (2.3%), the uterus - 33 (7.7%); mammary gland - 19 (4.4%) other location - 12 (2.8%). These patients were grouped into the first group. The remaining 1210 (73.8%) patients assigned to the control, the second group. The ratio of LC patients the first and second groups was 2.8:1. Of the 430 patients with a history of hereditary factors in 39 (9.1%) of blood relatives in history took place

on two localization of tumors, such as a mother - a cancer of the stomach, his father - lung cancer, 9 patients (2.1%) - three localization and in 1 (0.2%) - 4 localization. LC with a history of blood relatives of probands was observed in 148 (34.4%) cases, with respect to all patients - in 9.0%.

Of the 430 patients of the first group - 369 (85.7%) smoked (Table 1). Among the observed 1210 individuals of the second group of smokers had a few more - in 1073 (88.7%).

Of the 369 smokers, I-st group, suffering from LC, 129 (35.0%) started smoking before the age of 15 years. In the control group, early onset of smoking was observed in 402 (37.5%) from 1073. In the study of the intensity of smoking was found that more than 20 cigarettes or cigarettes smoked per day 335 (90.8%) of 369 patients with family history, that of 9.9 times the number of patients who smoked 20 cigarettes or cigarettes per day - 34 (9.2%). Duration of smoking at 71.2% of them was 20 years or more. Patients with the second group of indicators of intensive and early onset of tobacco smoking by about the same as in those of the first group. Thus, the number of those patients who smoked 20 or more cigarettes or cigarettes per day was 961 (89.6%) and 112 (10.4%) patients smoked per day to 20 cigarettes, or cigarettes. Duration of smoking at 89.5% of them was 20 years or more.

With regard to the availability of occupational

Table 1

Duration and intensity of smoking lung cancer patients I and II

Patients groups	The number of cigarettes smoked per day	Number of patients	Duration of smoking (years)				
			Till 5	6-10	11-20	21-30	31-40 and more
I	Till 10	11	4	2	1	1	3
	11-19	23	1	0	4	1	17
	20-25	67	3	4	9	22	29
	26 and more	268	3	8	24	50	183
	Total	369	11	14	38	74	232
II	До 10	38	1	0	1	12	24
	11-19	74	0	2	5	24	43
	20-25	283	2	4	20	36	221
	26 and more	678	9	13	56	127	473
	Total	1073	12	19	82	199	761

Table 2

The distribution of lung cancer patients by stage of disease

Patients groups	Patients number	Of these had stage											
		I		IIa		IIb		IIIa		IIIb		IV	
		Abs, number	M±m	Abs, number	M±m	Abs, number	M±m	Abs, number	M±m	Abs, number	M±m	Abs, number	M±m
I	430	45	10,5±1,48	46	10,7±1,49	40	9,3±1,40	33	7,7±1,29	116	27,0±2,14	150	34,8±2,30
II	1210	254	21,0±1,17	203	16,8±1,07	143	11,8±0,93	157	13,0±0,97	296	24,4±1,23	157	13,0±0,97

exposures, they are more than twice as likely to have occurred in patients of the second group than the first (10.1% vs. 4,0%) ($P < 0,001$).

Considering the fact that almost all of our patients lived in St. Petersburg and Leningrad region, we can say that they were in the same environmental conditions and the influence of environmental factors exerted an equal influence on them. Therefore, the clinical course of LC in patients with a history of hereditary factor considered by us as having hereditary pathogenic variant (I group). The clinical course of LC control group II - as an environmental option.

In 2003, the International Union against Cancer (UICC) has published the 6th edition of the classification system of malignant tumors of TNM [25], which has been translated into Russian language by professor N.N.Blinov. In the process of co-operative managed to overcome all the differences between AJ and UICC TNM classification of lung tumors.

Since the basic principle of this classification is to determine the extent of tumor before treatment, it should be noted that often the TNM is underestimated in relation to the true spread of the tumor process. In this regard, the analysis of our material, we considered the classification of LC in stages, according to existing instructions, refined and adopted by the N.N. Petrov Institute of Oncology and Oncology Institute of Moldova.

The distribution of our patients by stage of disease is shown in Table 2.

In order to determine the size and location of the tumor, its relationship to the bronchi, determine the form of growth, visible boundaries of the tumor and the frequency of lesions of regional lymph node metastasis were studied in 217 postoperative preparatory radically operated patients with I-th group and 807 patients II-nd group according to the method proposed by professor A.I.Rakov et al. [84] Remote operation for lung preparations was brandy 10% formalin solution through the bronchi. The study of fixed postoperative preparatory held jointly with the pathologist, which easily cut through the course of the affected bronchus by the tumor. We determined the size of the tumor, its relation to the bronchi, the form of growth, sprouting into the surrounding structures. We determined the location and number of

affected lymph nodes. Data characterizing the tumor were applied to the special scheme.

Interest to researchers and remote areas of the tumor for histological examination lymph nodes were placed in separate cassettes and, accordingly, their topography is the number marked on the chart. It is possible to study the characteristics of metastasis of LC patients with family history, depending on the size, location, shape and histological structure of the growth of tumors.

The fate of patients traced through organizational-methodological department of the Institute, through surveys of patients in the community or through a central office address, as well as personal examination during polyclinic reception.

The obtained data characterizing each patient with LC were entered in a special crypt card that printing was carried signs in a computer file, which was developed by a special code, and layout maps "Lung Cancer".

The data base consists of digits 1640x80 cryptographic file is processed on a computer system WYSE DOS (Programmer V.M.Tsybulsky). All numerical values were subjected to statistical processing (determination of the mean arithmetic error - m, the confidence factor - t and reliability - P).

1.2. Methods of molecular genetic analysis.

Subjects included an analysis of 53 samples of lung tumor and normal tissue, delivered from the operating thoracic branches in the laboratory of Molecular Genetics of N.N. Petrov Institute of Oncology. In Chisinau (Moldova) from blood samples of 10 ml of 51 patients with LC and 85 healthy donors using detergent Triton x100 core were obtained white blood cells, which are taken for further molecular genetic analysis in the laboratory of Molecular Genetics, N.N. Petrov Institute of Oncology.

Isolation of DNA from tumor tissue was performed and the unmodified phenol-detergent method [44].

For the fragmentation of the DNA samples using the following restriction endonucleases: Tag I, BamH I., Fvu II, Hind III, Msp I (NPO "Ferment", Vilnius). Electrophoretic separation of DNA restriction fragments was performed in 1% agarose gel («Pharmacia» Sweden) and transferred to a nylon membrane («Hybond-N», «Amersham», UK) [58].

We used the following probes: 517 bp Pst I fragment of the gene DRB (plasmid pRTV-I provided J. Bidwell, United Kingdom Transplant Service, Bristol, UK); 1,8 kb EcoR-I - SmaI fragment of the gene L-myc (plasmid pJB 327, provided M. Schwab, Germany), 0.7 kb BamHI-EcoRI fragment of the oncogene ERBB-2 (plasmid perbB-2, "Amersham", England); complete copy of the oncogene C-MYC, a 5 kb (plasmid pKH-47 provided D. Stehelin, France), a complete copy of the oncogene HRAS1 (plasmid pHRAS-Th-3 provided P.G. Knyazev, prof. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg), the total copy of the oncogene ERBB-1 (plasmid CVN/HER-1 provided A. Ullrich, Germany), a complete copy of the p53 suppressor gene (p53 plasmid provided M. Oren, Israel), 3.8 kb suppressor gene fragment of the RB-1 (plasmid pRb1 provided M. Schwab, Germany); anonymous markers on short and long arm of chromosome 17 YNZ-22 (plasmid YNZ provided R. White, USA).

To control the equivalence of the nucleic acids DNA filters with a 1.6 kb reiterated hybridization Hind III-EcoR I fragment of the oncogene RAF-1 ("Amersham", UK), and the filters with RNA - 2-kb fragment of the collagenase gene (plasmid pCIIase/PX-7 provided P. Herrlich, Germany).

Plasmids were accumulated in the bacteria *E. coli* (strain HB101) and isolated by the method of H. Birnboim, J. Doly [10] with our modifications. Oncogene - specific inserts were isolated by preparative electrophoresis [44].

The specific radioactivity of the probe, labeled in the reaction of nick-translation with 32P-dCTP (NGO "Isotope", Obninsk), was 2×10^8 counts / min / mg. DNA on the filters were hybridized in solution with the following composition: 50% formamide, 5x SSC, 0,1% SDS, 0,05% polyvinylpyrrolidone, 0,05% Ficoll, 0,05% bovine serum albumin, 100 mg / ml yeast tRNA and 2×10^6 imp / min / ml of labeled DNA probe at 42°C within 24-36 hours. Washed from unreacted label filters were exposed to X-ray film «Kodak» RX-5 (USA) in cassettes with intensifying screens at -20° C for 4-14 days. The intensity of hybridization was determined by densitometry or visual degree on X-ray film.

Statistical analysis was performed by the method of chi-square test.

Patients and donors. 157 older donors (ED) (age range: 75-95 years, mean age 79 years) were selected for study in hospitals in Chisinau and St.-Petersburg. 140 healthy blood donors (HD) (age range: 18-53 years, mean age 36 years) were presented to volunteers who visited blood point of Moldova Institute of Oncology and N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-

Petersburg). A group of patients with LC (age range: 30-77 years, mean age: 60 years) consisted of 325 patients treated at the Oncology Institute of Moldova (Chisinau) and the N.N. Petrov Institute of Oncology (St. Petersburg).

Genotyping of GSTM1. The source of the DNA of peripheral blood leukocytes served. DNA was extracted by a modified salt-chloroform method [49]. GSTM1 genotype was determined by the so-called Multiplex polymerase chain reaction (PCR) [8]. A pair of primers 5' - GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C - 3' and 5' - GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G - 3' amplified GSTM1-specific 215-bp sequence of size, oligonucleotides 5' - CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC - 3' and 5' - GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC - 3' 268 bp was synthesized control fragment of -β globin gene. PCR was carried out under standard conditions.

Genotyping of CYP1A1. To identify the allelic variants of the CYP1A1 gene was used polymerase chain reaction (PCR) using primers: 5' - GGC TGA GCA ATC TGA CCC TA - 3' and 5' - ATA CCC CCC CCT CAC TCC AG - 3' [15]. The reaction was carried out in a final volume of 12 ml and contained 10-100 ng of target DNA, 1 unit. thermostable Taq-polymerase, a single PCR buffer, 1.5 mM magnesium chloride, 200 μM deoxyribonucleotide, and 1 mM primers. PCR included 30 cycles consisting of denaturation phase (95°C, 35 sec.), annealing (58°C, 1 min.) and synthesis (72°C, 1 min.). The final phase of the synthesis took place at 72°C for 7 minutes. At the end of PCR to the 3 ml ampliphykate added restriction endonuclease MspI, an appropriate buffer and water, and after a 16-hour incubation, the product of the enzymatic reaction was analyzed by 2.5% agarose gel. The appearance of the site indicated the presence of the MspI variant allele of M2.

DNA extraction and SNP genotyping of the genes of apoptosis.

The source of the DNA of peripheral blood leukocytes served. DNA was extracted by a modified salt - chloroform method [49]. 3 ml of blood were diluted to 10 ml with water to produce hemolysis, mononuclear cells were split gentle centrifugation and re-diluted in 1 ml of TE solution (10 ml Tris-HCl (pH = 8.3), 1 ml EDTA). The cytoplasmic membranes were destroyed by adding Triton X-100 till 1%, and samples were centrifuged again for fragmentation of nuclei. This mass was diluted in a solution of TE and incubated with proteinase K (100 mg / ml) at 60° for 12 hours. Proteins were transferred to the sludge by addition of NaCl to 1.5 M and the lysate was exposed to chloroform extraction. Then there was added an equal volume of isopropanol, DNA was selected by

rotating a glass rod, washed with 70% ethanol and dissolved in TE buffer.

Samples from the archive have been analyzed and described by Imyanitov E. et al., [32]. 10 µm sections were archived in dewax in xelyte boil thoroughly 5 min. in lysis buffer (10 ml Tris-HCl (pH = 8.3); 1 ml EDTA; 0.5% NP-40, 0.5% Tween 20). Proteinase K was brought up to 500µg/ml and the samples were incubated at 60°C for 12 hours. Finally, proteinase K was inactivated by boiling for 5 min in the presence of Chelex -100, and the resulting lysate was used for PCR amplification.

List of 37 coding nonsynonymous SNPs in apoptotic genes was taken from our previous publication [31]. SNPs were genotyped allele-specific polymeric chain reaction (AS-PCR).

PCR reactions were brought to 20 ml of final volume using iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad). Each tube contained 50-100 ng of DNA genomic, 1 µM of each primer, 200 µM deoksinukleotid triphosphates, 1x PCR buffer, 2.5 mM MgCl₂, 0.5xSYBR Green I, and 1 unit of Taq polymerase, quick start ("Termostar" Helicon, Moscow). Taq polymerase was activated 10 minutes warming up 95°C. 45 cycles of PCR reactions included denaturation at 95°C for 20 sec., Dropping up to 55°C - 67°C for 30 sec., and synthesis at 72°C for 35 sec. The reliability of detection of alleles was systematically testable gel - electrophoresis of PCR fragments.

Genotyping of L-MYC. DNA from white blood cells stand out salt-chloroform method [15]. Then, restriction enzyme digested DNA preparations EcoRI, separated in 1% agarose gel and transferred to nylon filters. As a probe for Southern-blot hybridization using 1.8 kb SmaI-EcoRI fragment of the oncogene L-MYC. Identification of alleles was performed on the basis of information about the amount of L-MYC-

specific bands [18]. The fragment length of 6.6 kbp fit the so-called S ("small") allele, 10 kbp - L ("large"). As an alternative method using PCR genotyping.

Statistical analysis. For data processing method was used chi-square, and compute the OR c confidence interval of 5%.

Results and discussion

With regard to the clinical section of our research we can say that the leading factors that determine the flow characteristics of LC, such as localization, morphological structure of the tumor and its growth form in both groups were similar, with few exceptions, which we were able to identify. Thus, the initial state of the primary lung tumors in patients with a history of hereditary factors and the control group patients were almost identical. It should be emphasized that this is not artificially created by a group of patients, and their natural distribution, as we have investigated all patients who were hospitalized in the last 10 years. So it was natural to assume that the further course and prognosis of LC in both groups will be identical. However, it was not.

Considering the dependence of the frequency of germination of LC in the adjacent anatomical structures and organs of a family history factors, it should be noted that the germination of LC in the above structure was observed more frequently in patients in group I than in II, respectively, in 37.6% and 25.2% (P <0.001) cases. The most frequent germination of LC in patients in group I was in the mediastinum (more than 2 times more likely than patients of group II) - 4.7% versus 2.0% (P <0.05), which is why the radical surgery is often provided impossible. Patients in group I prevailed in the germination of several structures of the tumor as compared with the control group (nearly three times more often) - 7.0% versus 2.2% (P <0.01).

Analyzing the data rate of regional metastasis of

Table 3

The incidence of lung cancer metastases in regional lymph nodes, depending on genetic factors (operated patients)

Patients groups	Number of radically operated patients	Number of patients with metastases	In % with number operated patients ±m	Metastases localization							
				I эман		II эман		III эман		IV эман	
				Number of patients	In % with number of patients with metastases ±m	Number of patients	In % with number of patients with metastases ±m	Number of patients	In % with number of patients with metastases ±m	Number of patients	In % with number of patients with metastases ±m
I	258	144	55,8±3,09	112	77,8±3,46	119	82,6±3,16	94	65,3±3,97	78	54,2±4,15
II	861	280	32,5±1,60	185	66,1±2,83	151	53,9±2,98	112	40,0±2,93	33	11,8±1,93
Total :	1119	424	37,9±1,45	297	70,0±2,23	270	63,7±2,34	206	48,6±2,43	111	26,2±2,14

LC found that metastases in regional lymph nodes were identified in 144 of 258 operated patients in group I (55.8%) and at 280 from 861 operated patients of group II (32.5%) ($P < 0.001$) (Table 3).

In patients with a history of hereditary factor is much more common in lymph nodes of all stages of metastasis, compared with a control group of patients. And, noted an interesting pattern, which consists in the fact that with the increase of the difference in the phasing of metastasis is becoming more tangible. Thus, pulmonary lymph nodes were affected in patients with group I and II, respectively, in 77.8% and 66.1% ($t = 2,62$), ($P < 0,01$), bronchopulmonary lymph nodes - 82.6%, respectively, and 53.9% ($t = 6,61$), ($P < 0.001$), tracheobronchial lymph nodes and bifurcation - in 65,3% and 40,0% ($t = 5,13$), ($P < 0.001$). The most frequent (54.2%) in patients with family history of mediastinal lymph nodes were affected (IV stage) compared with a control group of patients - 11.8% (almost 5 times more likely) ($t = 9,26$), ($P < 0.001$).

Attention is drawn to multiple regional lymph nodes of all stages of metastasis in patients in group I, marked in 125 (48.5%) patients. In group II multiple metastasis was observed only in 146 (17.0%) patients. At the same time remained the same unfavorable pattern as that of a general metastasis. Thus, the difference in the plural lymph node I-th stage was low (68% vs. 62,3%) ($P > 0,05$). The essential difference is observed in multiple involvement of the lymph nodes of the subsequent stages. Thus, the second phase of the lymph nodes were affected, respectively, in groups I and II patients in 72.0% and 52.1% of cases ($P < 0.001$), the third stage - in 61.6% and 52.1% ($P < 0.05$.) Particularly common in patients with a history of a hereditary factor involved in the process of multiple mediastinal lymph nodes (58.4%) compared with control group patients (14.4%) (more than 4 times more often) ($P < 0.001$).

The study of the frequency of distant metastases showed that more than twice as likely as distant metastases were found in patients with hereditary pathogenic variant of LC compared with the ecological. Metastases were detected in 104 (24.2%) of 430 patients surveyed the first group and 121 (10%) of 1210 patients of the second group ($P < 0.001$). Attention is drawn to the more frequent multiple organ failure in patients with family history, marked by us in 17.3% of cases in the control group - only 11.6%.

Biological features of hereditary variants of the disease could not help but reflect on the surgical treatment of patients with this group. Thus, the operability of LC patients of the first group was

significantly lower than the second, respectively, 60.0% and 71.2% ($P < 0.001$). The same can be said about resectability. Radical able to operate on 217 of 258 patients in group I. Resectability they reached 84.1% in the control group of patients - 93,7% ($p < 0,001$). Saving operations were performed in 136 of 258 patients with family history, which is 52.7%, pneumonectomy - in 81 (31.4%), surgery was limited to a explorative thoracotomy in 41 (15.9%) patients. Among the control group of patients with saving resection was performed in 562 (65.4%) of 861 patients, pneumonectomy - in 245 (28.5%), explorative thoracotomy - in 54 (6.3%). The difference between the execution of test operations and savings thoracotomies in patients of both groups was highly significant ($p < 0.001$). Thus, patients with family history saving operations were performed less often, compared with the control group (52.7% vs. 65.4%), and thoracotomy were performed explorative more than twice as likely (15.9% vs. 6.3 %).

Causes of the expansion of surgical intervention to pneumonectomy and high frequency test thoracotomies in those of the first group were the biological characteristics of tumors, we talked about earlier.

The biological characteristic of tumors in patients with hereditary pathogenic variant of the disease is particularly evident in the study of long-term results of treatment, describing the prognosis.

Analysis of long-term results of radical surgical treatment has demonstrated what a strong influence on life expectancy radically treated LC patients has a family history factor. It is clear that the survival rate of LC patients with a genetic predisposition is much lower than those in patients with indicators of ecological variant of the disease. According to our data indicated that 1 year experienced patients in group I by 1.3 times compared with controls (66.8% vs. 89.0%), 2 years - 1.6 times lower (49.5% vs. 77.8%), 3 years - 1.7 times lower (38.8% vs. 64.9%), 5 years - 1.8 times less (28.3% vs. 50.7%), 10 years - 3.4 times less (10.7% vs. 35.8%). All results were obtained with a high degree of confidence ($P < 0.001$). A characteristic of this pattern is that with increasing survival interval of the difference in the number of patients who survived this period in both groups, increases progressively from 1.3 to 3.4.

The presence of metastasis of LC in the lymph nodes shows the output of the process beyond the local growth, which naturally affects the results of treatment. However, in the absence of metastases in regional lymph nodes in patients with long-term results of the first group is significantly worse than patients of the second group. Thus, the five-year

survival, respectively, they amounted to 37.7% and 59.7% ($P < 0.001$), 10 years old - 16.7% and 42.6% ($P < 0.01$). The same pattern is marked in the presence of patients with metastatic lymph nodes, especially multiple. In multiple regional lymph nodes in patients with five-year results of the first and second groups, respectively, were 16.1% and 24.4%, and 10-year-olds - 7.7% and 23.1%. From the foregoing it can be concluded that the presence of LC metastases in regional lymph nodes significantly affects the long-term results in patients of both study groups, especially in patients with hereditary aggravated history. Therefore, the detection of metastatic lymph nodes during surgery in patients with hereditary pathogenic variant of the disease needs to perform extensive surgery with removal of all collectors of regional lymph nodes.

When comparing the long-term results by stage of disease in patients of both groups should be emphasized that the first group of patients are significantly worse than patients of the second group. Based on our studies it becomes clear why, to the surprise of surgeons dealing with thoracic surgery, with stages I-II lung cancer (T1N0M0, T2N0M0, T1N1M0, T2N1M0), when the seemingly radical surgery is performed economical with minimal impact in terms of adverse factors prediction, a significant proportion of patients die from disease progression during the first year of observation. It turns out that a careful elucidation of family history, many of them fall into a heavy hereditary pathogenic variant of the flow. Thus, in the early stages of LC (I-II stage) after radical surgery for over a year live only 82.2% of patients with a genetic predisposition, whereas in the comparable group, the rate was 93.1% ($P < 0.001$), more than two years, respectively, 64.0% live and 83.6% ($P < 0.001$), more than three years - 51.9% and 73.2% ($P < 0.001$), more than five years - 38.7% and 58.4% ($P < 0.01$), more than 10 years - 21.4% and 36.8% of patients ($P > 0.05$).

Based on the above we can conclude that malignant lung tumors in hereditary diseases of the pathogenic form is far more aggressive than ecological option and are characterized by high rates of germination in the adjacent anatomical structures and organs, it is a high potential of metastasis in regional lymph nodes and distant structures and organs. Moreover, the high potential of metastasis most often manifested in the multiplicity of regional lymph nodes, especially mediastinal lymph nodes (IV phase metastasis) and distant structures and organs. Thus, the fact that family history dramatically alter the biological nature of the tumor, despite the fact that the major factors that determine the flow characteristics of LC, such as

localization, morphological structure and shape of the tumor growth in both pathogenic groups were almost identical.

Identification of genes that determine the risk of developing LC, is one of the most attractive problems in molecular medicine. Ideally, molecular-biological preventive diagnosis should allocate people for whom contact with the carcinogen can be absolutely fatal. Such tests would significantly improve the health selection in hazardous industries, besides a certain focus efforts to control smoking and early detection of LC in high-risk groups seems justified, at least from a theoretical point of view [11,41,46,83].

With the advances of molecular biology and genetic engineering in recent years managed to detect and characterize a number of viral and cellular oncogenes involved in the process of carcinogenesis. With the discovery of retroviral oncogenes and their cellular progenitors - protooncogene - the opportunity (within the concept of oncogenes) appear the possibility to study the malignancy at all levels of the organization of cells, tissues and body as a whole. Modern ideas about cancer at the molecular level can be taken into account to determine a wide range of genome damage, including somatic mutations, as well as leading to the activation of protooncogenes, as well as damage to the genes (antioncogenes) governing their operation. However, no molecular genetic characteristics of the damage of oncogenes and suppressor genes in different pathogenic variants of LC were revealed. This is understandable, as clinicians, this problem was not raised.

Restriction analysis of DNA samples revealed LC patients and healthy donors, four major allele protooncogene HRASI: A1, A2, A3, A4, having the following dimensions BamH-I - restriction fragment: 6.6, 7.1, 7.7, 8,1 kb and PvuII-restriction fragments: 2.7, 3.2, 3.8, 4.2 kb, respectively.

The frequency of alleles A1 and A3 in lung tumors is not significantly different from control (Table 4). The frequency of A2 allele is slightly higher than that in normal (as normal using the aggregate published data on the distribution of alleles of protooncogene HRASI in healthy donors and our results: 15.4% to 12.3% (the ratio is 1.25), however, is almost identical with the occurrence A2 detected in our group of donors: 15.4% to 14.1% (1.09), frequency of allele A4 clearly higher in comparison with a healthy population of Leningrad region ($p < 0.2$): 11.5% (12 out of 104 possible alleles, ie 10 out of 53 patients had one allele A4, and 1 of 53 - both alleles are A4) and 6.6% (13 of 196 alleles, ie 13 out of 98 donors contained this allele), 11.5% to 7.8% (1.47) and with total data in the literature: 11.5% to 8.8% (1.31).

Table 4

The distribution of alleles HRASI oncogene in lung cancer patients and healthy donors

Alleles	Donors *	Patients*	Donors **	Patients **
A1	42 (65,6%)	64 (60,4%)	859 (64,1%)	864 (61,6%)
A2	9 (14,1%)	17 (16%)	164 (12,2%)	171 (12,2%)
A3	7 (10,9%)	10 (9,4%)	146 (10,9%)	147 (10,5%)
A4	5 (7,8%)	12 (11,3%)	119 (8,9%)	126 (9,0%)
Rare	1 (1,6%)	3 (2,8%)	52 (3,9%)	94 (6,7%)
Total	64	106	1350	1402

Note: * - the data obtained in our laboratory; ** - summary data in the literature

Of the 53 patients with LC in only 3 (2.9%) revealed the presence of rare alleles in the genome (RA) protooncogene HRASI with the following values BamHI - restriction fragment: 6.3, 6.8 and 8.5 bp. That is, our results after the research Gerhard D. et al. [23], White G. et al. [71], and others do not support the hypothesis of the involvement of rare alleles in the emergence and development of malignant tumors in humans.

In lung tumors, characterized by increased frequency of allele A4 was found a significant prevalence of this allele, together with a reduction in the frequency of allele A3 in metastatic carcinomas, in contrast to what without metastasis. There was also an association with the A4 allele of an oncogene stage III-IV disease. For patients with LC, the allele containing the A4, shows decrease in 5-year survival compared with patients who have this allele absent. In addition, the frequency of rearrangements of locus HRASI oncogene in tumors was significantly associated with the presence in them of allele A4 (P < 0.01).

There are only a few publications that have been set higher frequency of allele A4 in patients with

nonsmall cell lung cancer. Authors of studies have suggested that allele A4 HRASI indirectly or directly, because of the operation of ECP are associated with the occurrence of these carcinomas and may be used as a marker of genetic predisposition [24, 72].

When considering the ratio of alleles in a HRASI I group (hereditary pathogenic variant) and II (ecological option), groups of patients with LC of 53 surveyed in 15 patients revealed a family history factor (Table 5).

When comparing the groups revealed the following differences in the distribution of alleles A1, A2, A3, was negligible, but the A4 allele in I group, have met 2 times more likely than the II group of patients with LC (p < 0,2); in I group of 5 - year survival was 33%, while in group II - 42%. Moreover, in Group I mainly got sick with aggressive tumor characteristics nonsmall cell LC and healthy donors. The material was recruited at the Oncology Institute of Moldova.

The distribution of alleles HRASI oncogene is somewhat different from the Russian population, but similar to data reported by J.Heighway et al [24]. In the group of patients compared with healthy donors,

Table 5

The distribution of alleles HRASI oncogene in groups I and II lung cancer patients

Alleles	I group	II group	Total
A1	17 (57%)	47 (62%)	64
A2	5 (16,6%)	12 (15,8%)	17
A3	3 (10%)	7 (9,2%)	10
A4	5 (16.7%)	7 (9,2%)	12
Rare	1 (3,3%)	2 (2,6%)	3
Total	30	76	106

Table 6

The distribution of alleles HRASI oncogene in lung cancer patients and healthy donors Moldovan population

Alleles	Donors	Patients
A1	76 (61,3%)	55 (54%)
A2	17 (13,7%)	13 (12,7%)
A3	13 (10,4%)	12 (11,6%)
A4	12 (9,6%)	15 (14,7%)
Rare	6 (4,8%)	7 (6,9%)
Total	124	102

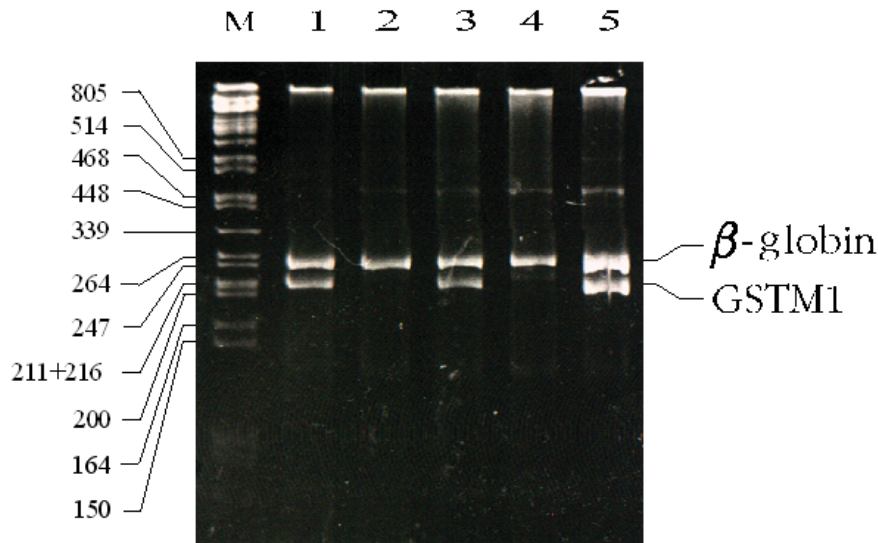


Fig. 1. An example of genotyping *GSTM1*

Lanes 1, 3, 5: genotype *GSTM1* (+); lanes 2, 4: genotype of *GSTM1* (-). DNA of phage lambda, hydrolysed with endonuclease *PstI*, was used as a marker of molecular weight.

there is a tendency to increase the frequency of allele A4, as noted in the Russian population (Table 6).

The hereditary history we have been able to identify 12 patients. As seen in Table 7, also varies the frequency of allele A4 in groups I and II patients. Differences on other minor alleles are negligible. (Table 7).

Proved interesting and the distribution of alleles HRASI on stages of the disease (Table 8). The table shows that the A2 and A4 alleles are more common in the genome of patients with aggressive tumor features. It was also studied the distribution of alleles

in the genome HRASI patients with aggressive tumor features (Table 8).

Polymorphism of *GSTM1* gene is expressed in an unusual way: about half the people do not have a glutathione-S-transferase activity because deletion of both alleles of this gene. Most researchers agree that the *GSTM1*-deficient genotype increases the risk of cancer in smokers [18, 47, 54,70]. Probably the *GSTM1* gene polymorphism may play a role in situations where the development of neoplasms has no apparent connection to chemical carcinogenesis [18,54,63]. If the above is indeed true, then the genotype of *GSTM1* (+), respectively, shall perform

Table 7

**The distribution of alleles HRASI oncogene in Groups I and II lung tumors
Moldovan population**

Alleles	Donors	Patients	Total
A1	12 (50%)	43 (55%)	55
A2	3 (12,5%)	10 (12,8%)	13
A3	2 (8,3%)	10 (12,8%)	12
A4	5 (20,8%)	10 (12,8%)	15
Rare	2 (8,3%)	5 (6,4%)	7
Total	24	78	102

Table 8

The distribution of alleles oncogene HRASI on the stages of tumor

Alleles	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV
A1	11	9	18	2	11	4
A2	0	1	7	0	3	1
A3	4	1	5	0	1	1
A4	1	0	7	0	6	1
Rare	0	3	0	0	3	1
Total	16	14	37	2	24	9

the function of tread. This suggests an increased incidence of GSTM1 (+) variant in a group of elderly oncological, healthy people, especially among older smokers. This assumption is tested in this study.

Figure 1 shows an example of genotyping GSTM1.

The results of genotyping are showed in table 9.

The frequency of GSTM1-deficient variants among a group of HD was 55%, which corresponds to the results of similar studies [18,43,47,54]. As

expected, smokers and nonsmokers showed a similar distribution of genotypes (P = 0.785).

By ED of the occurrence of GSTM1 (-) was slightly reduced compared with the HD (45% vs. 55%; OR = 0.66 (0.42-1.04); P = 0.073). The distribution of genotypes of GSTM1 in smokers and non-elderly donors differed significantly (P = 0.721). However, the differences between the groups of ED and HD were more pronounced in smokers (GSTM1 (-): 43% vs. 57%; OR = 0.57 (0.31-1.04); P = 0.067), than non-

Table 9

The distribution of GSTM1 genotypes among groups of older donors, donors and the average age of patients with lung cancer

Groups	GSTM1 genotype (%)		
	GSTM1(-)	GSTM1(+)	Total
Older donors (total)	70 (45)	87 (55)	157 (100)
Smoking (total)	35 (43)	46 (57)	81 (100)
Male	32 (44)	40 (56)	72 (100)
Women	3 (-)	6 (-)	9 (-)
Nonsmoking (total)	35 (46)	41 (54)	76 (100)
Male	15 (47)	17 (53)	32 (100)
Women	20 (45)	24 (55)	44 (100)
Male (total)	47 (45)	57 (55)	104 (100)
Women (total)	24 (44)	30 (56)	54 (100)
Middle age donors (total)	77 (55)	63 (45)	140 (100)
Smoking (total)	51 (57)	38 (43)	89 (100)
Male	24 (50)	24 (50)	48 (100)
Women	27 (66)	14 (34)	41 (100)
Nonsmoking (total)	18 (55)	15 (45)	33 (100)
Male	7 (-)	4 (-)	11 (-)
Women	11 (-)	11 (-)	22 (-)
No data about smoking	8 (-)	10 (-)	18 (-)
Male	6 (-)	5 (-)	11 (-)
Women	2 (-)	5 (-)	7 (-)
Male (total)	37 (53)	33 (47)	70 (100)
Women (total)	40 (57)	30 (43)	70 (100)
Lung cancer patients	34 (59)	24 (41)	58 (100)
Smoking (total)	27 (53)	24 (47)	51 (100)
Male	24 (50)	24 (50)	48 (100)
Women	3 (-)	0 (-)	3 (-)
Nonsmoking (total)	7 (-)	0 (-)	7 (-)
Male	3 (-)	0 (-)	3 (-)
Women	4 (-)	0 (-)	4 (-)
Male (total)	27 (53)	24 (47)	51 (100)
Women (total)	7 (-)	0 (-)	7 (-)

Note: % is not counted if the group was less than 30 cases

smokers (GSTM1 (-) 46% vs. 55%; OR = 0.71 (0.32-1.60); P = 0.417).

When comparing the GSTM1 polymorphism between samples, LC and HD increased frequency of “zero” option in patients was expressed to a small extent (59% vs. 55%; OR = 1.16 (0.63-2.14); P = 0.641). At the same time, the increased representation of variant GSTM1 (-) was more obvious when used as a control ED (59% vs. 45%; OR = 1.76 (0.96-3.23); P = 0.068).

In the present work found no association of GSTM1 genotype with the age of the patients and histological type of tumor (data not shown). However, among the 55 patients, which was characterized by stage of disease was established downward trend in the occurrence of genotype GSTM1 (-) patients with a marked proliferation of the process (GSTM1 (-): stage I-II - 17/24 (71%), stage III-IV - 15/31 (48%); OR = 2.59 (0.86-7.79); P = 0.097).

Conceiving this study, we planned to get answers to some questions. First, it was interesting to find out how pronounced “protective” the role of GSTM1 (+) genotype, is revealed an increase in its occurrence in the elderly oncological healthy individuals. Secondly, this study assessed the efficacy of the first inclusion in molecular epidemiological studies of additional control group, allegedly having an extreme degree of tolerance of cancer.

Our results suggest that the genotype of GSTM1 (+) really occurs in the ED group, more often than middle-aged donors. Such differences have not been demonstrated in a similar study by Chenevix-Trench G. et al. [14]. However, the design of Chenevix-Trench et al. [13,14] had several significant features that could affect the content of the conclusions. First, despite the fact that the average age in the ED Chenevix-Trench et al. [13,14] was similar to that in the present experiment (77 years and 79 years respectively), age ranges in geriatric groups differed significantly [14]: 53 - 95 years, this work is: 75 - 95 years). Secondly, Chenevix-Trench et al. [14] does not take into account the factor of smoking. We also have an extra emphasis on the involvement of ED is smoking: it was assumed that if the genotype of GSTM1, in fact, associated with carcinogen-induced tumors, the ED-smokers should show the maximum deviation from the standard population. In the context of the study of ED is also of interest in the work of [47], which was set routine of GSTM1 polymorphism in centenarians aged 99 years and older (average age - 101 years). However, smoking and history of cancer in the study [47], were not recorded, and the group consisted mainly of long-lived women.

Our data on the small prevalence of GSTM1-

proficit status among ED are consistent with numerous, well-reproducible observations revealed a moderate association of GSTM1 null genotype with cancer risk [18, 43, 47, 54, 63]. The lack of pronounced differences between smokers and nonsmokers in the group of ED suggests that individual tolerance to the effects of smoking are mediated not only GSTM1 (+), but also some other factors. Moreover, the pattern of polymorphism of GSTM1 in ED indirectly confirms the hypothesis according to which the GSTM1-negative variant may increase the risk of some cancers that are not directly related to smoking [18, 54,63].

It is important to note that ED are attracted to this study, represent not only the oncological-tolerant individuals, but also, in a sense, long-lived as a whole. While the average life expectancy in Russia is 57.7 years for males and 71.2 years - for women [51], all ED managed to reach age 75 and older. Thus, some accumulation of genotype GSTM1 (+) in the geriatric group may indicate that the GSTM1-surplus is a protective factor not only for cancer but also for other pathologies.

The study of the “weak” factors of genetic predisposition is a difficult task, since the identification of “borderline” abnormalities requires immaculate design of the experiment. [15,60,69]. The traditional way to improve the informativeness of the findings is to increase the number of comparison groups. However, such an extensive expansion of research does not always bring results, adequate time and resources, especially if a new analysis of polymorphism. An alternative approach involves raising demonstrative data through more rigorous selection of patients and controls. In particular, many researchers are trying to balance as compared groups of parameters such as gender, age, exposure to carcinogens, etc. [54]. In this paper, we proposed a new strategy, which includes a comparison of cohorts with extreme characteristics of cancer risk. Cancer-tolerant group was represented by ED, including ED - smokers. Cancer-prone group consisted of patients with LC. It should be mentioned that, unfortunately, we failed to attract sufficient numbers to study non-smoking patients with LC, which is clearly illustrated by the greatest degree of genetic susceptibility to the disease. HD in this experiment played the role of population-based standard. We assumed that if the status of GSTM1 does play a role in the predisposition to LC, the differences in the frequencies of GSTM1-genotype will be most pronounced among patients with LC (especially non-smokers) and ED (especially smokers), and HD will occupy an intermediate position on this indicator. This assumption was fully confirmed by experimental data. Moreover, comparison of LC patients with

older donors appeared to be more effective than the traditional comparison of patients and HD.

Our results on the role of GSTM1 polymorphism in susceptibility to LC are in good agreement with similar work, both in qualitative and quantitative aspects. Indeed, most researches find some association between the GSTM1-deficiency and risk of LC. However, this association is very weak, so the comparison of LC patients and HD are rarely yields statistically significant results, and conclusion about the involvement of GSTM1 is rather comprehensive analysis of tens of molecular epidemiological studies than on the basis of any individual publications [8,13,23]. In our case, patients with LC also showed no significant deviations from HD, although the tendency to the predominance of GSTM1-negative option, of course, was observed. However, the involvement of additional comparative analysis, cancer-tolerant control group - older donors - allowed us to obtain statistically significant results.

In conclusion, our data support the role of the tread GSTM1, GSTM1 (+) genotype appears to increase the chances of surviving to old age without cancer. Furthermore, we demonstrated the feasibility of using an additional control group, namely the elderly oncological healthy donors to study the factors of weak predisposition to neoplasia.

Among the genopolymorphisms that may influence the risk of developing LC, special attention is attracted by the gene CYP1A1 of the cytochrome P450 family. It encodes an enzyme arilhydrocarbonhydroxylase (AGG). AGG metabolizes polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), which are major carcinogenic components of tobacco smoke.

MspI polymorphism of the CYP1A1 gene has attracted much attention of researchers after the works of K. Kawajiri et al., that reported an increase in the risk of LC in carriers of the mutant allele (M2) of the gene [34,35]. However, in subsequent reports similar relationship was not confirmed by all authors [4,12,17,26,40]. Poor reproducibility of studies may be partly explained by methodological difficulties associated with finding low penetrate effects of alleles. For example, the control group in epidemiological studies of this kind is usually represented by persons of middle age. Due to the fact that the probability of developing cancer in their lifetime for women is 38%, while for men - 48%, similar to the control samples, there is a significant number of potential cancer patients. In order to increase the demonstrative molecular epidemiological analysis, we proposed to use an additional comparison group consisting of elderly oncological-healthy individuals. As our previous experiments, such an unconventional

approach can significantly increase the effectiveness of the study of gene polymorphisms [6,7,74,86]. In this paper we present data on the distribution of alleles of the CYP1A1 gene in LC patients, donors, middle-aged and elderly oncological-healthy smokers and nonsmokers. An example of genotyping of CYP1A1 is shown in figure 2.

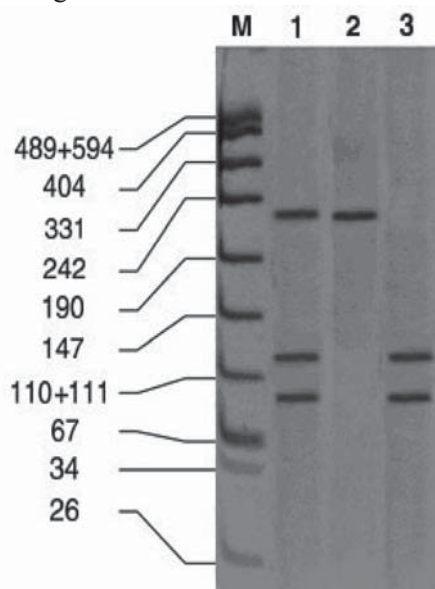


Fig. 2. An example of genotyping of CYP1A1 gene

Track 1 - heterozygote m1m2; lane 2 - homozygote for the wild-type allele m1m1 (m1 allele bears no restriction site for MspI); lane 3 - homozygote mutant m2m2 (m2 allele bears restriction site for MspI). As the molecular weight marker was used plasmid pUC19, restritsirovannaya enzyme MspI. Track M - size marker fragments(bp)

Table 10 presents data on the distribution of alleles and genotypes of CYP1A1 in elderly individuals, the middle age donors (HD), and LC patients. The frequency of genotype M1M1, M1M2 and M2M2 was a HD 79%, 20% and 1% respectively, which is comparable with the data obtained in the analysis of other European populations [4,17,26, 38,56]. ED showed a similar distribution of genotypes (Table 10). In patients with LC representation of genotypes M1M1, M1M2, M2M2 was somewhat different from that in control samples (73%, 25% and 1%), but statistical analysis did not confirm the authenticity of this effect. However, patients with squamous cell LC showed a statistically significant deviation from the norm, which is expressed in increasing the frequency of the variant allele of M2 (19% vs. 11% in each of the control group; $\chi^2 = 4,727, P = 0.03$). Other histological types of LC, namely, adenocarcinoma and small cell tumors, such laws did not show.

Thus, in this study, we demonstrated an association between the M2 allele of the CYP1A1 gene and risk of squamous cell carcinoma of the lung. Revealed the relationship is true, however, the low

Table 10

The distribution of genotypes and alleles among cancer-CYP1A1/MspI healthy elderly healthy donors and lung cancer patients

Groups	Genotypes CYP1A1 (%)				Alleles CYP1A1 (%)		
	M1M1	M1M2	M2M2	Total	M1	M2	Total
Elderly donors (Total)	206 (80)	51 (20)	2 (1)	259 (100)	463 (89)	55 (11)	518 (100)
Smoking (Total)	84 (80)	21 (20)	0 (0)	105 (100)	189 (90)	21 (10)	210 (100)
Men	74 (80)	19 (20)	0 (0)	93 (100)	167 (90)	19 (10)	186 (100)
Women	10 (83)	2 (17)	0 (0)	12 (100)	22 (92)	2 (8)	24 (100)
No smoking (Total)	113 (80)	28 (20)	1 (1)	142 (100)	254 (89)	30 (11)	284 (100)
Men	34 (83)	7 (17)	0 (0)	41 (100)	75 (91)	7 (9)	82 (100)
Women	79 (78)	21 (21)	1 (1)	101 (100)	179 (89)	23 (11)	202 (100)
Anamnesis of smoking not revealed (Total)	9 (75)	2 (17)	1 (8)	12 (100)	20 (83)	4 (17)	24 (100)
Men	4 (80)	0 (0)	1 (20)	5 (100)	8 (80)	2 (20)	10 (100)
Women	5 (71)	2 (29)	0 (0)	7 (100)	12 (86)	2 (15)	14 (100)
Total Men	112 (81)	26 (19)	1 (1)	139 (100)	250 (90)	28 (10)	278 (100)
Total Women	94 (78)	25 (21)	1 (1)	120 (100)	213 (89)	27 (11)	240 (100)
Middle age donors (Total)	181 (79)	47 (20)	2 (1)	230 (100)	409 (89)	51 (11)	460 (100)
Smoking (Total)	107 (80)	26 (19)	1 (1)	134 (100)	240 (90)	28 (10)	268 (100)
Men	54 (77)	15 (21)	1 (1)	70 (100)	123 (88)	17 (12)	140 (100)
Women	53 (83)	11 (17)	0 (0)	64 (100)	117 (91)	11 (9)	128 (100)
No smoking (Total)	54 (77)	15 (21)	1 (1)	70 (100)	123 (88)	17 (12)	140 (100)
Men	17 (74)	5 (22)	1 (4)	23 (100)	39 (85)	7 (15)	46 (100)
Women	37 (79)	10 (21)	0 (0)	47 (100)	84 (89)	10 (11)	94 (100)
Anamnesis of smoking not revealed (Total)	20 (77)	6 (23)	0 (0)	26 (100)	46 (88)	6 (12)	52 (100)
Men	9 (60)	6 (40)	0 (0)	15 (100)	24 (80)	6 (20)	30 (100)
Women	11 (100)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	22 (100)	0 (0)	22 (100)
Total Men	80 (74)	26 (24)	2 (2)	108 (100)	186 (86)	30 (14)	216 (100)
Total Women	101 (83)	21 (17)	0 (0)	122 (100)	223 (91)	21 (9)	244 (100)
Lung cancer patients (Total)	107 (73)	37 (25)	2 (1)	146 (100)	251 (86)	41 (14)	292 (100)
Smoking (Total)	90 (73)	32 (26)	2 (2)	124 (100)	212 (85)	36 (15)	248 (100)
Men	86 (72)	31 (26)	2 (2)	119 (100)	203 (85)	35 (15)	238 (100)
Women	4 (80)	1 (20)	0 (0)	5 (100)	9 (90)	1 (10)	10 (100)
Non-Small cell lung cancer	71 (70)	28 (28)	2 (2)	101 (100)	170 (84)	32 (16)	202 (100)
Squamous cancer	46 (66)	22 (31)	2 (3)	70 (100)	114 (81)	26 (19)	140 (100)
Adeonocarcinoma	23 (85)	4 (15)	0 (0)	27 (100)	50 (93)	4 (7)	54 (100)
Small cell carcinoma	14 (78)	4(22)	0 (0)	18 (100)	32 (89)	4 (11)	36 (100)
No smoking (Total)	14 (78)	4 (22)	0 (0)	18 (100)	32 (89)	4 (11)	36 (100)
Men	4 (80)	1 (20)	0 (0)	5 (100)	9 (90)	1 (10)	10 (100)
Women	10 (77)	3 (23)	0 (0)	13 (100)	23 (88)	3 (12)	26 (100)
Age groups							
≥ 50 лет	11 (85)	2 (15)	0 (0)	13 (100)	24 (92)	2 (8)	26 (100)
> 50 лет	96 (72)	35 (27)	2 (2)	133 (100)	227 (85)	39 (15)	266 (100)
Anamnesis of smoking not revealed (Total)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (100)	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100)
Total Men	93 (73)	33 (26)	2 (2)	128 (100)	219 (86)	37 (14)	256 (100)
Total Women	14 (78)	4 (22)	0 (0)	18 (100)	32 (89)	4 (11)	36 (100)

penetrance of the observed effect is not possible to draw any conclusions about the clinical relevance of genotyping of CYP1A1.

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are major carcinogenic components of tobacco smoke. When ingested, they are first activated by enzymes cytochromes, particularly CYP1A1, and then inactivated by glutathione - transferase, particularly GSTM1. Both of these enzymes have a functional polymorphism. It is logical to expect that the combination of proficit variant of CYP1A1 genotype with deficient GSTM1 variant can significantly increase the risk of LC, especially the PAH-associated species - squamous cell carcinoma (SCC). In this paper we analyzed the distribution of genotypes of CYP1A1 and GSTM1 in LC patients (n = 141), middle-aged healthy donors (GS, n = 204), as well as oncological elderly - healthy smokers and nonsmokers (ED, n = 246). Allele CYP1A1-C³⁸⁰¹ revealed significantly more common in patients with squamous cell carcinoma compared with healthy donors, the average age (OR = 2.22 (95% CI = 1.06-4.63)) and elderly donors (OR = 2.27 (95% CI = 1.14-4.52)). The combined genotypes of CYP1A1-C³⁸⁰¹ / GSTM1 (-) were characterized by increased occurrence in patients with squamous cell carcinoma (14/70, 20.0%) and lower representation of older donors (19/246, 7.7%) (OR for SCC vs. PD = 3.85 (95% CI = 1.43-10.33)). Thus, while the testing of isolated genotypes CYP1A1 and GSTM1 appear clinically unpromising; due to the severity of minor effect, the combination of unfavorable variants of these genes may be discussed as a medically significant factor increasing cancer risk.

Apoptosis plays an important role in the death of cells with damaged DNA, which protects the body from cancer. Some data suggest that normal variations in the chain of apoptotic genes may lead to suboptimal functioning of the system of programmed cell death and thus to an increased risk of developing cancer. It is assumed that individuals with suboptimal functioning of the system of programmed cell death may have increased susceptibility to LC as a result of incomplete elimination of mutated cells. Study participants polymorphic genes of apoptosis are still at an early stage [31,52,61,65].

Although LC is not part of a highly penetrable single gene cancer syndrome, normal genetic variations in humans likely play an important role in susceptibility to the disease. For example, the adverse combination of single nucleotide polymorphisms of the gene (SNPs), are involved in the metabolism of tobacco smoke carcinogens, showed a high risk of LC modifier. Currently, a

systematic study of the involvement of DNA repair genes and apoptosis to the formation of the risk of LC [31,42,48,55].

Comparison of the „case - control“ frequency SNP was carried out two-step method. In the first stage of analysis involves comparing candidate SNPs subjects with high demonstrative characteristics of tolerance and susceptibility to LC. The group of „extreme“ predisposition to LC (n = 111) included patients from a total of 351 LC patients and included 17 non-smokers, and 94 patients, characterized by a relatively modest smoking history (10-40 packs of cigarettes / year in average - 30 packs of cigarettes / year) and earlier age of onset (32-64 years mean age, 54 years old.). Group „super control“ included hard-core smokers are not ill with LC, who were selected from a total cohort of 2791 healthy subjects, aged 75 years and older and contains samples of 110 individuals (age range 75-89 years, mean age, 79 years, the average exposure to smoking - 55 packs of cigarettes / year, with the range of 30-126 packs of cigarettes / year). SNPs, which showed the expected trends based on „comparison of extremes“, have been exposed to the traditional „case - control“ over. 351 LC cases (range - 30-84, the average age-61 years), including 303 smokers (mean number of packs of cigarettes / year - 41, the interval - 10-150 packs of cigarettes / year) and 48 non-smokers. The control group (n = 538, mean age - 61 year range - 32-84 years) did not include subjects who were genotyped at the stage of „comparison of extremes“ and amounted to 474 smokers (mean exposure to smoking - 22 packs of cigarettes / year interval - 1-111 packs of cigarettes / year) and 64 non-smokers. The sources of DNA for all groups were termed peripheral blood leukocytes. For genotyping polymorphisms Casp 8 His302Asp addition were selected and used 127 DNA samples from the archives of normal tissues in non-smokers suffering from LC (mean age - 61 year age range: 16-82). All DNA samples were obtained from residents of the Russian Federation (St.-Petersburg). Current standards require the reproduction of the molecular epidemiology of the correlations obtained for the other populations. In this project we used an independent set of „case-control“, which was derived from the other former Soviet republics, Moldova. This collection consists of 296 patients of LC patients (mean age, 58 years, age range 22-79), the 232 - smokers (mean exposure to smoking - 43 packs of cigarettes / year, range 3-123 pack of cigarettes / year) 64 non-smokers), 295 healthy blood donors (mean age - 56 years, age range 22-80), 207 - smokers (mean exposure to smoking - 25 packs of cigarettes / year, range 3-130 packs of cigarettes / year) and 88 non-smokers.

Table 11

Evaluation studies of candidates SNPs

SNP		Russia		Republic of Moldova	
		Lung cancer (%)	Control (%)	Lung cancer (%)	Control (%)
Casp5 Val318Leu (G/C)	GG	137 (39.0)	221 (41.1)	103 (34.8)	107 (36.3)
	CG	158 (45.0)	248 (46.1)	134 (45.3)	133 (45.1)
	CC	56 (18.0)	69 (12.8)	59 (19.9)	55 (18.6)
Casp8 His302Asp (C/G)	GG	263 (74.9)	420 (78.1)	226 (76.4)	232 (78.6)
	CG	83 (23.6)	112 (20.8)	67 (22.6)	58 (19.7)
	CC	5 (1.4)	6 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.7)
DR4 Lys441Arg (A/G)	AA	250 (71.2)	399 (74.2)	210 (70.9)	222 (75.3)
	AG	89 (25.4)	126 (23.4)	83 (28.0)	70 (23.7)
	GG	12 (3.4)	13 (2.4)	3 (1.0)	3 (1.0)
Total		351 (100)	538 (100)	296 (100)	295 (100)

For the study, we examined 37 nonsynonymous coding SNPs in apoptotic genes, which were due to population frequency (SNP database of NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> SNP) and presented in our previous publications [31]. Polymorphism of p53 Arg72pro was excluded from the study because of its participation in the susceptibility to LC has been tested in detail in previous papers [46]. Successful genotyping was performed for 33 SNPs, in contrast to the analysis of the remaining three SNPs (Casp an Gln37Lys, DR3 Gly159Asp, DR5 Leu32Pro), despite repeated attempts to optimize the frequency and conditions for PCR. Another 14 SNPs (Bcl2 Thr43Ala, Bik Pro 148Leu, Bcl-x Gly160Val, Casp5 Leu13Phe, Casp5 His152Arg, Casp5 Leu201Val, Casp6 Glu34Ala, Casp6 Lys35 Glu, Fas Thr16Ala, Fas Ile122 Thr, DR4 Ile33 Thr, DR4 His297Asn, TNFR1 Leu 75 Pro, TRAIL Glu47Asp) showed zero frequency in our collection of DNA samples.

However, comparing the distribution of alleles in the groups with „extreme“ level of susceptibility and tolerance were conducted for 19 SNPs. Taking into consideration the category of involved patients, which have obvious characteristics of contrasting predisposition to LC, we assume that the named alleles, contributing to the development of LC will be identified to show exactly proportional to the difference (ORs). If we consider OR = 3 as a reasonable threshold for the comparison of „extremal» [81] and rely on the value of $p = 0.1$, the study may be possible to identify 99% of the risk - with a population allele frequency of 30% and 90% confirmation of the identification of alleles in 10% of subjects. 4 of 19 tested SNPs (Casp5 Ala90 Thr, Casp5 Val318 Leu, Casp8 His302 Asp, DR4 Lys441Arg) showed $p < 0.1$. However, Casp5 Ala90 Thr polymorphism was excluded from further study because the difference in distribution between cases and controls was based entirely on changes in Hardy-Weinberg equilibrium (depletion of

heterozygotes) in healthy elderly smokers, oncologic, and moreover, we analyzed data obtained from other categories of subjects (breast cancer (case - control), data not shown) and concluded that the variation Casp5 Ala90 Thr does not contribute to susceptibility to LC. A subgroup analysis of cases of LC according to smoking status and histological type of tumor did not reveal additional promising SNPs (data not shown).

Based on the previously presented results of primary screening, homozygous Leu / Leu for Casp5 Val318 Leu (OR = 2.41 (95% CI :1.02-5.70)), His carriers for Casp8 His302 Asp (OR = 2.26 (95% CI :1.18-4.3)) and Arg carriers for DR4 Lys441Arg (OR = 1.89 (95% CI :1.06-3.38)) polymorphisms were considered as candidates for the genotypes that predispose the development of LC and were therefore subject to an extended analysis. For groups of LC, we have added a set of genotypes in 240 cases out of 351, not included in our total collection, whereas the control group, we were able to identify an independent set of 538 is not affected by the subjects. In the project we have included an extra set of Moldova, which amounted to 296 patients LC patients and 295 controls. The study had 80% of the nominal significance level of 0.05 determine the Mantel - Haenszel OR = 1.48, 1.41, 1.38, respectively, for the risk genotypes, as described previously. Results of case-control comparisons are presented in Table 11.

It is noteworthy that all three of this genotype showed OR > 1 in both Russian and Moldovan in the groups 'case - control'. However, the associations identified in the combined analysis of Mantel - Haenszel, did not reach statistical significance (Table 12).

Analysis of subgroups of patients with LC by histological type, sex, age and other parameters did not reveal any additional associations. However, taking into account smoking status, it is assumed

Table 12

Odds ratios and confidence intervals for candidate at-risk genotypes

SNP	OR (95% CI) and p values		Mantel-Haenszel OR (95% CI) and p values
	Russia	Moldova	
Casp5 Val318Leu , Leu/Leu-genotype	1.31 (0.87 - 1.98), p = 0.20	1.11 (0.71 - 1.76), p = 0.64	1.22 (0.90 - 1.65), p = 0.21
Casp8 His302Asp, His-carriers	1.19 (0.87 - 1.63), p = 0.28	1.14 (0.78 - 1.68), p = 0.51	1.17 (0.92 - 1.50), p = 0.21
DR4 Lys441Arg, Arg-carriers	1.16 (0.86 - 1.57), p = 0.34	1.24 (0.87 - 1.80), p = 0.24	1.19 (0.95 - 1.51), p = 0.14

association between the genotype and the risk LC of Casp8 in non-smokers. The frequency of His-carriers in the latter category of Russian patients (19/48 (40%)) significantly higher than the same data in the control (118/538 (22%) p = 0.006), and moreover, similar, but not statistically significant trend was found in the Moldovan subjects (16/64 (25%) versus 63/21 (p = 0.52)). Recent studies indicate that LC in non-smokers may be caused by genetic susceptibility determinants [64,66]. To confirm these correlations, we analyzed 127 additional sets of DNA from a Russian non-smoking patients suffering from LC, using the normal tissue from archival paraffin-fixed sets. The frequency of His-carriers in the new genotype of LC in non-smokers was identical previously surveyed in the control, ie 22% (28/127), which contradicts the previously identified association.

The study was designed to analyze associations between SNPs in genes coding for apoptosis and predisposition to LC. The preliminary selection of candidates for SNP was performed by comparing the subjects with „extreme“ levels of tolerance and susceptibility to LC. A group of patients with LC was made up of non-smokers, or with a low exposure to smoking combined with early establishment of the disease. It was expected that the actual risk allele will be expressed hyperpresentation in this group of patients, although the actual extent of this effect is difficult to determine. Studies on susceptibility to breast cancer have shown that the ability to identify options that predispose to breast cancer, increased by several times of the selected categories of patients [33,48]. However, similar calculations of the frequency of alleles associated with higher risk of LC patients against the environmental group LC is more complicated because of a shortage of well-proven disease-gene interactions and the corresponding data sets of case-control studies. On the other hand, studies of LC have a unique opportunity to enrich the category of control patients. Recent observations indicate that smokers have a lower chance to reach adulthood without the disease of LC [53]. At present, the exact prediction of the effect level is very

difficult, as a result of diseases related to smoking, and different life expectancies in different geographic regions. Nevertheless, some authors will be expected to marked depletion, predisposing to the development of risk genotypes for LC in a group of elderly healthy controls, strongly smokers. These assumptions OR = 3 and p <0.1 may be considered as a possible threshold under “comparison of extremes”, and in this work, we have ample opportunity to determine the SNP candidate for advanced study.

Three SNPs were identified by the “comparison of extremes” (Casp5 Val318 Leu, Casp8 His302 Asp and DR4 Lys441Arg). It is noteworthy that all three of these genotype showed OR> 1kak in the Russian and Moldovan in the groups ‘case – control’. However, the associations identified in the combined analysis of Mantel - Haenszel, did not reach statistical significance (Table 12). The biological function of caspase-5 protein is quite understandable. Caspase-5 has a role in various aspects of inflammation [45], in addition Casp5 gene has been repeatedly identified as a target in a set of mutations in human cancer [57]. In comparison, the role of caspase-8 in programmed cell death has been investigated at a high enough level. Interestingly, the His-allele carriers for Casp8 His302 Asp were reported as having a low risk of developing breast cancer [16]. DR4 are coupled ligand-induction of apoptosis, and some data indicate that DR4 may be involved in the predisposition to tumor development [19,20].

If we believe that this polymorphism is unequivocally predisposes to the development of LC with OR = 1.2 (Table 12), to prove this association, we must analyze the 3000 LC cases and 3000 controls.

The collection of this size, to date, can not be collected at the same university, but may be in the covered by multicentric studies [28]. In addition to the size of a set of other potential limitation of the study due to the method of choice in SNP. Our study is based on a list of coding nonsynonymous SNPs in apoptotic genes, compiled in 2005 [31]. The number of identified SNPs is growing as a result of systematic research, and there are interesting new

candidates to be studied, except for planned in the study. For example, NCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) contains some new proven coding polymorphisms, which are characterized by a relatively high frequency (> 5%), and still attract attention at first sight (Boo Arg21Leu (rs2231292), Casp an His15Arg (rs1042743), Casp7 Glu4Asp (rs11593766), Casp 9 Arg176Gly (rs2308949), DcR2 Pro345Thr (rs34622674), DcR2 Ser310Leu (rs1133782), FasL Val266Leu (rs 35178418), XIAP Phe133Ser (rs28382722)). Moreover, the functional impact of polymorphisms of genes encoding is not less clear than SNPs, of course, that the ratio of the genotype - phenotype is not limited to amino acid variation. It is interesting that recent large-scale genomic analyzes of cancer-associated SNPs, led to the identification of several polymorphisms associated with risk, including some that are in the vicinity of apoptotic genes, without regard to the chain of amino acids that have already been presented [59,62]. No coding SNP apoptosis genes were not considered in this study. Finally, these studies did not consider the value of SNP combinations in determining susceptibility to disease. It is possible that certain SNPs alter the predisposition to cancer only in the particular context of the genetic, but a large set of samples and a wide subgroup analysis is needed to identify the current gene-gene interactions.

In conclusion, this study included a 2 - a landmark design for systemic analysis of coding nonsynonymous SNPs apoptotic genes. Three genotypes (Leu / Leu homozygotes for Casp5 Val318Leu polymorphisms, His carriers for Casp8 His302 Asp and Arg polymorphism carriers for DR4 Lys441Arg polymorphism) have demonstrated an association with risk of LC in the preliminary comparison of "extreme" groups of cancer susceptibility and tolerance. It is noteworthy that all three of this genotype showed OR> 1 as in the Russian and Moldovan in the case of groups - control. Although the association identified in the combined analysis of Mantel - Haenszel, did not reach statistical significance, the findings show the usefulness of large-scale genotyping of polymorphisms of genes Casp 5, Casp8 and DR4 in the framework of existing international consortia.

In this paper we have attempted to estimate the distribution of alleles of L-MYC oncogene in patients with lung cancer from other former Soviet republics, Moldova.

The results of genotyping oncogene L-MYC are shown in Fig. 3.

The results of genotyping lung cancer patients and HD are shown in table 13.

The distribution of alleles L-MYC in both groups was virtually identical. However, among patients with established considerable variation L-MYC genotypes depending on the involvement of regional lymph nodes, as well as the presence of distant metastases (Table13). In particular, the SS genotype is significantly higher ($p < 0.05$) was seen in patients with metastases (N1-2) than in the case of a localized process (N0). Moreover, the mere presence of S alleles in the genotype was correlated with both lymph nodes lesions ($p < 0.02$), and the presence of distant metastases ($p < 0.05$). When comparing the "extreme" options, namely, patients without metastases and in patients with N2 or M1, S alleles differed by about 2-fold ($p < 0.02$). At the same time, no statistically significant variations in genotype L-MYC, depending on the size and degree of invasiveness of the primary tumor.

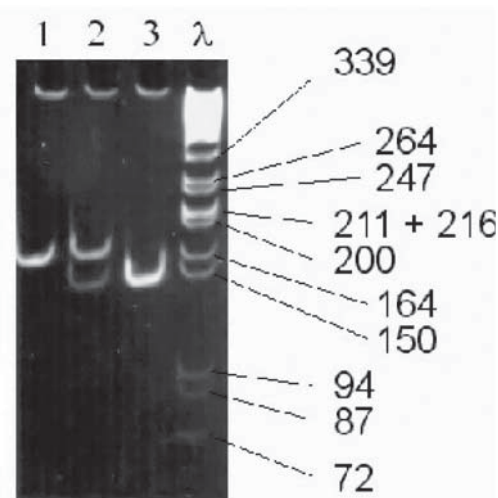


Fig. 3. Identification of alleles of L-MYC oncogene by polymerase chain reaction

L-allele is not hydrolyzed by restriction endonuclease Eco RI; S-allele containing the Eco RI site, was cleaved by the enzyme referred to the two smaller fragments. In the analysis of 177 bp in length amplifications S allele is represented by the splitting of product size 148 bp sequence and 29 bp, however, a 29-nucleotide bands are not visible in the figure. Used as a marker of DNA of phage lambda, hydrolyzed restriction endonuclease Pst I; the size of the fragments indicated in bp

Our experiments have confirmed the remarkable geographical conservatism in the frequencies of S and L alleles - nearly all previous studies have indicated approximately equal to the incidence of both variants of the gene L-MYC. The absence of differences in the distribution of L-MYC genotypes between patients with LC and donors is also consistent with the already published works [50,70].

However, we noted patterns of clinical need special comments. The predominance of S allele

Table 13

Distribution of oncogene alleles L-MYC lung cancer patients and healthy donors

Patients/control	L-MYC genotypes (%)				L-MYC alleles (%)		
	SS	LS	LL	total	S	L	total
Lung cancer patients	10 (23)	25 (58)	8 (19)	43 (100)	45 (52)	41 (48)	86 (100)
Primary tumor							
T ₁	0 (0)	3 (75)	1 (25)	4 (100)	3 (38)	5 (63)	8 (100)
T ₂	5 (26)	9 (47)	5 (26)	19 (100)	19 (50)	19 (50)	38 (100)
T ₃	5 (25)	13 (65)	2 (10)	20 (100)	23 (58)	17 (43)	40 (100)
Involving of the regional lymph nodes							
N ₀	0 (0)	8 (67)	4 (33)	12 (100)	8 (33)	16 (67)	24 (100)
N ₁	3 (27)	7 (64)	1 (9)	11 (100)	13 (59)	9 (41)	22 (100)
N ₂	7 (41)	8 (47)	2 (12)	17 (100)	22 (65)	12 (35)	34 (100)
N _x	0 (0)	2 (67)	1 (33)	3 (100)	2 (33)	4 (67)	6 (100)
Distant metastases							
M ₀	5 (17)	16 (55)	8 (28)	29 (100)	26 (45)	32 (55)	58 (100)
M ₁	5 (36)	9 (64)	0 (0)	14 (100)	19 (68)	9 (32)	28 (100)
Healthy donors	21 (27)	38 (49)	18 (23)	77 (100)	80 (52)	74 (48)	154 (100)

and SS genotype in LC patients with metastases was observed earlier in patients predominantly Mongoloid race [36,37]. Similar studies made on the “Europoids” The U.S., Australia and Norway, have not established such a correlation [21,67,68]. Nevertheless, the study of LC cases in Russia [73,81] and Moldova (present study) showed that the clinical significance of S alleles of our “white” compatriots are showing more similarities with the eastern race than immigrants from Europe. A similar trend is observed for some other polymorphic loci, such as cytochrome CYP2D6 [1, 81]. The emergence of the genetic characteristics of the Mongoloid race have “caucasoid” population of the former Soviet Union can be attributed to long-term Mongol-Tatar occupation in the Middle Ages, as well as long-standing historical ties with the neighboring Central Asian Republics [1, 81]. Apparently, the conclusion about the role of race in the clinical significance of genotype L-MYC is premature; in that context legitimate to pose the question of the geographical variations.

It remains unclear how the substitution of one nucleotide in the non-coding part of the L-MYC oncogene may influence the association of genotype with its clinical characteristics of LC [36,37,70,73]. At the moment there are two hypotheses. In accordance with the first assumption, the polymorphic site of the gene L-MYC, located in the second intron plays a role in the regulation of gene expressiveness. An alternative explanation involves entanglement S allele of L-MYC with the “true” LC gene, located on the adjacent site of the genome. Our evidence on the impact of regional factors on the clinical significance of L-MYC, consistent with the second hypothesis more.

Justification for the direct application of L-MYC genotyping in the clinic is dubious in connection with the moderate strength of detected correlations. More promising might be working on the role in metastasis genes, genetically linked to the L-MYC.

In conclusion, it should be noted that, based on literature data and our investigations conclude that the participation of genetic factors in the development of LC is quite logical. From the above it is clear that one of the achievements in the field of LC should be recognized proof of its etiologic heterogeneity, ie the existence of hereditary and nonhereditary pathogenetic variants of the disease, even within the same location. Therefore, the identification of hereditary forms of LC by searching for reliable molecular genetic markers is a promising direction and puts one of the problems whose solution must recognize the fundamental step of genetic counseling in order to improve the timely diagnosis and treatment results.

Our main objective was to advance the concept and the theoretical basis of the two major pathogenetic variants of the flow of LC: hereditary and ecologic. In 1986 at the IV All-Union Congress of Oncologists in the report entitled “Pathogenetic approach to diagnosis and treatment of cancer,” Professor R.I.Vagner [75]. gave the following definition of pathogenic variants of malignant tumors: “Under the pathogenic variant of malignant tumors, we understand a variety of malignant neoplasms characterized, despite the appearance in a single organ, and sometimes having the same origin in an organ a unique clinical presentation and course, with different potency to the local growth and regional metastasis, progression tumor, characterized by a response of the organism to tumor development and treatment“.

At the time not yet been identified and developed pathogenic variants of LC, but was discovered and proved the existence of pathogenic variants of hormone-dependent tumors. Professor Ya.V.Bohman was justified the existence of two main clinico-pathogenetic variants of endometrial cancer (1 and 2 variants), Professor V.F.Semiglazov - 4 variants of breast cancer (thyroid, ovarian, adrenal, involutive). Revealed heterogeneity of these tumors have opened up new possibilities of pathogenetic prevention, diagnosis and treatment, which is already being implemented at this stage. Formulated R.I.Vagner definition of pathogenetic variant of a malignant tumor is fully consistent with a dedicated and theoretically substantiated pathogenic variants of LC and we hope that this study will help to improve the timely diagnosis and treatment of this terrible disease.

In general, based on development of hereditary theory of lung cancer the study appear the opportunity to raise the issue of early (preclinical) diagnosis and prevention of disease through specialized genetic counseling, which consists of the following steps: - Genetic screening (identification and registration of families burdened with cancer); - Genetic counseling (identification of genetic diagnosis and prognosis); - Formation of genetic risk groups and their clinical and genetic monitoring (early diagnosis and prevention of LC).

Testing of susceptibility genes for LC in clinically healthy relatives of cancer patients will be of great importance, since such an approach will completely change the tactics of genetic counseling, whose main task will be to identify individuals - carriers oncopathologic genes predisposing to the development of specific forms of LC which, in turn, will allow the scientific validity of all the steps to carry out genetic counseling, including the identification of genotypes of the counselee, the calculation of the risk of LC, early diagnosis and prevention of cancer in general. The results of the implementation of this approach to early diagnosis and prevention of LC will recommend it as a model for creating a common system of cancer control a new direction - a system of cancer care to families affected by cancer.

Conclusions

1. On the basis of clinical, molecular genetic studies of proposed and theoretically substantiated the concept of two major pathogenetic variants of lung cancer: hereditary and ecologic.

2. Malignant lung tumors in hereditary pathogenic form of the disease occur more aggressive compared with the environmental option and is characterized by high rates of germination in the adjacent anatomical

structures and organs, it is a high potential of metastasis in regional lymph nodes and to distant organs and structures. The high potential of metastasis most frequently manifested multiple regional lymph nodes, especially mediastinal lymph nodes (IV phase metastasis) and distant structures and organs. Thus, the fact that family history dramatically alter the biological nature of the tumor, despite the fact that the major factors that determine the flow characteristics of lung cancer, such as tumor location, morphological structure and form of growth in the pathogenesis of both groups did not significantly differ.

3. The existing tendency to increase the frequency of allele A4 HRASI oncogene in patients with hereditary pathogenic variant of lung cancer in relation to patients with an environmental variant allows a certain degree of probability of the allele A4 HRASI as a marker of inherited predisposition to cancer of the lung.

4. The presented analysis of the distribution of alleles among the protooncogene HRASI nonsmall cell lung cancer patients compared with healthy donors showed that the increased frequency of allele A4 HRASI oncogene is associated with increased signs of aggressive tumors and poorer survival, and significantly correlated with the breakage locus HRASI. Thus, allele A4 HRASI essential for the progression of LC and is a prognostic factor.

5. The carriage of the polymorphic allele CYP1A1 increases the risk of squamous cell carcinoma of the lung. Accordingly, in patients with LC found an association between CYP1A1 genotype present in the mutant allele and an increase in these tumors when smoking.

6. The null genotype of GSTM1 was associated with an increased risk of lung cancer. There was a trend to an association of genotype GSTM1 (-) with early stage LC. Our data confirm the role of the tread GSTM1 (+).

7. A study on the combined effects of genes CYP1A1 and GSTM1 on the risk of LC showed that the combination m2-containing genotype of CYP1A1 and GSTM1 deficiency option increases the individual risk of lung cancer by more than 2 times.

8. The results indicate the feasibility of large-scale genotyping of polymorphisms of genes of apoptosis Casp5, Casp8 and DR4 in the framework of existing international consortia.

9. S-allele of the L-MYC gene is associated with metastasis of malignant tumors of the lung.

10. In this investigation we propose a new strategy, involving a comparison, including cohort with extreme characteristics of cancer risk. Comparison of LC patients with older donors appeared to be more

effective than the traditional comparison of patients and healthy donors.

11. On the basis of development of hereditary theory of lung cancer appear the opportunity to raise the issue of early (preclinical) diagnosis and prevention of the disease by testing the susceptibility genes for lung cancer in clinically healthy relatives.

12. The results of the implementation of this approach to early diagnosis and prevention of lung cancer can be recommended as a model for creating a common system of cancer control a new direction - a system of cancer care to families affected by cancer.

Selective bibliography

1. Akhmedova S.N., Pushnova E.A., Anisimov S. et al. *CYP2D6 genotyping in a Russian population using a novel approach for identification of the CYP2D6A mutation* // Biochem. Mol. Medicine. - Vol. 58. - 1996. - p. 234-236.
2. Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M. et al. *Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population* // Mol Hum Reprod.- Vol.3. - 1997., p 775-780.
3. Baranova H, Perriot J, Albuissou E. et al. *Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis* // Hum Genet. - Vol 99. - 1997., p. 822-826.
4. Bartsch H., Nair U., Risch A. et al., *Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers.* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - Vol. 9, 2000, p. 3-28.
5. Bass A. J. et al. *SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and oesophageal squamous cell carcinomas* // Nature Genet. – 2009.- Vol. doi:10.1038 - P.465
6. Belogubova E.V., Togo A.V., Karpova M.B. et al. *A novel approach for assessment of cancer predisposing roles of GSTM1 and GSTT1 genes: use of putatively cancer resistant elderly tumor-free smokers as the referents* // Lung Cancer. – 2004.-Vol. 43 - P. 259-266.
7. Belogubova E.V., Ulibina Yu.M., Suvorova I.K. et al. *Combined CYP1A1/GSTM1 at-risk genotypes are overrepresented in squamous cell lung carcinoma patients but underrepresented in elderly tumor-free subjects* // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2006. - Vol. 132 - P. 327-331.
8. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF. et al., *Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer* // J Natl Cancer Inst.- Vol. 85.- 1993, p. 1159-1164.
9. Benjamin S., Smith G. L., Arti Hurria et al., *Future of Cancer Incidence in the United States: Burdens Upon an Aging, Changing Nation* *Annals of Oncology.* - 2009.- Vol. 27 Nr.17. - P. 2758-2765.
10. Birnboim H.C. , Doly J. *A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA* // Nucl. Acid. Res.-1979-vol.1.6- p.1513-1523.
11. Carbone D.P. and Minna J.D., *The molecular genetics of lung cancer* // Adv. Internal Med. - Vol. 37. – 1992, p. 153-171.
12. Cascorbi I., Brockmoller J., Roots I. A , *C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility* // Cancer Res. - Vol. 56. – 1996, p. 4965-4969.
13. Chenevix-Trench G, Southall M, Kidson C. *Restriction fragment length polymorphisms of L-myc and myb in human leukaemia and lymphoma in relation to age-selected controls* // Br J Cancer, - Vol 60, 1989, p.872-874.
14. Chenevix-Trench G, Young J, Coggan M et al., *Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms: susceptibility to colon cancer and age of onset* // Carcinogenesis.- Vol 16.- 1995, p. 1655-1657.
15. Comings DE., *Why different rules are required for polygenic inheritance: lessons from studies of the DRD2 gene* // Alcohol.- Vol. 16.- 1998, p. 61-70.
16. Cox A., Dunning A. M. et al. *Breast Cancer Association Consortium, A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk* // Nat. Genet. – 2007.- Vol. 39.-P.- 352-358.
17. Drakoulis N., Cascorbi I., Brockmoller J., Gross C.R., Roots I., *Polymorphisms in the human CYP1A1 gene as susceptibility factors for lung cancer: exon-7 mutation (4889 A to G), and a T to C mutation in the 3'-flanking region* // Clin. Invest. - Vol. 72. – 1994, p. 240-248.
18. d'Errico A, Taioli E, Chen X. et al., *Genetic metabolic polymorphisms and the risk of cancer: a review of the literature* // Biomarkers. - Vol. 1. - 1996, p.149-173.
19. Fisher M.J., Virmani A.K., L. Wu, Aplenc R., Harper J.C., Powell S.M., Rebbeck T.R., Sidransky D., Gazdar A.F., El-Deiry W.S. *Nucleotide substitution in the ectodomain of trail receptor DR4 is associated with lung cancer and head and neck cancer.*// Clin. Cancer Res.- Vol.- 7 -2001- p. 1688-1697.
20. Frank B., Hemminiki K., Shanmugan K.S., et al. *Association of death receptor 4 halotype 626C-683C with an increased Brest cancer risk* // Carcinogenesis. - Vol. 26. – 2005.- P. 1975-1977.
21. Fong K.M., Kida Y., Zimmerman P.V., and Smith P.J., *MYCL genotypes and loss of heterozygosity in non-small-cell lung cancer* // Br. J. Cancer. - Vol. 74. - 1996, p. 1975-1978.
22. Gazdar A.F., *The molecular and cellular basis of human lung cancer* // Anticancer Res. - Vol. 13.- 1994, p. 261-268.
23. Gerhard D.S., Dracopoli N.C., Balci S.I. et al. *Evidence against Ha-ras -I involvement in sporadic and familial melanoma* // Nature . – 1987.- vol. 325- p- 73-75.
24. Heighway J., Thatcher N., Cerny T., Hasleton

- P.S., *Genetic predisposition to human lung cancer* // Brit.J.Cancer. -53, N4.- 1986, p.453-497.
25. Hermanek P., Sobin L.H. *TNM Classification of Malignant Tumors* //6 th ed.-Berlin etc. Springer-Verlag, 2003.-p.197.
26. Hirvonen A., Husgafvel-Pursiainen K., Anttila S. et al., *Polymorphism in CYP1A1 and CYP2D6 genes: possible association with susceptibility to lung cancer.* // Environ. Health Perspectives. - Vol. 101 (Suppl. 3), 1993, p. 109-112.
27. Hung R.J., Boffetta H., Brockmoller J. et al. *CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian nonsmokers: a pooled analysis* // Carcinogenesis.- 2003.- Vol. 24.- P. 875-882.
28. Hung R.J., McKay J.D. et al. *Susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25* // Nature.- 2008.-Vol. 452-P. 633-637.
29. Jang J.S., Kim K.M., Kang K.H. et al. *Polymorphisms in the surviving gene and the risk of lung cancer* // Lung Cancer.- 2008.- Vol. 60.-P- 31-39.
30. Janssen-Heijnen M., Houterman S. et al. *Prognosis for long-term survivors of cancer* // Annals of Oncology.- 2007.- Vol.18. – P. 1408–1413.
31. Imyanitov E., Hanson K., Zhivotovsky B. et al. *Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition* // Cell Death Differ. – 2005. – Vol.12.- P. 1004-1007.
32. Imyanitov E.N., Suspitsin E.N., Buslov K.G., Kuligina E.Sh., Belogubova E.V., Togo A.V., Hanson K.P. *Isolation of nucleic acids from paraffin-embedded archival tissues and other difficult sources*, in: Kieleczawa J. (Ed), *DNA sequencing II: optimizing preparation and cleanup*, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA, 2006; pp. 85-97.
33. Imyanitov E.N., Cornelisse C.J., Devilee P. et al. *Searching for susceptibility alleles: emphasis on bilateral breast cancer* // Int. J. Cancer. – 2007.- Vol. 121.-P. 921-923.
34. Kawajiri K., Nakachi K., Imai K., Watanabe J., Hayashi S., *The CYP1A1 gene and cancer susceptibility* // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - Vol. 14 – 1993, p. 77 - 87.
35. Kawajiri K., *CYP1A1*. // IARC Sci. Publ. – Vol. 148– 1999, p. 159-172.
36. Kawashima K., Shikama H., Imoto K. et al., *Close correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-MYC gene and metastasis of human lung cancer to the lymph nodes and other organs* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - Vol. 85. – 1988, p. 2353-2356.
37. Kawashima K., Nomura S., Hirai H. et al., *Correlation of L-myc RFLP with metastasis, prognosis and multiple cancer in lung-cancer patients* // Int. J. Cancer. - Vol. 50. – 1992, p. 557-561.
38. Kelsey K.T., Wiencke J.K., Spitz M.R., *A race-specific genetic polymorphism in the CYP1A1 gene is not associated with lung cancer in African Americans* // Carcinogenesis. - Vol. 15. – 1994, p. 1121-1124.
39. Khalil A.M. et al. *Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA - 2009. -Vol.106. - P. 11667–11672.
40. Kihara M, Noda K, Kihara M., *Distribution of GSTM1 null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients* // Pharmacogenetics. - Vol. 5- 1995, p. S74-S79.
41. Kihara M., Kihara M., Noda K. *Risk of smoking for squamous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population* // Carcinogenesis.- 1995.- Vol. 16.- P. 2331-2336.
42. Kiyohara C., Yoshimasu K., Takayama K. et al. *Lung cancer susceptibility: are we on our way to identifying a high-risk group* // Future Oncol.- 2007.-Vol.6. – P. 617-627.
43. London SJ, Daly AK, Cooper J. et al., *Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California* // J Natl Cancer Inst. - Vol. 87- 1995, p. 1246-1253.
44. Maniatis T., Fritsch I.P., Sambrook I. *Molecular cloning: a laboratory manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory.-1982.-480 p.
45. Martinon F., Tschopp J. *Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation* // Cell Death Differ.- 2007.- Vol.14-P.10-22.
46. A. Matakidou, T. Eisen, R.S. Houlston, *TP53 polymorphisms and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis* // Mutagenesis -Vol.18 - 2003- p. 377-385.
47. McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL. et al., *Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk* // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - Vol. 4- 1995, p. 589-594.
48. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. et al. *Epidemiology of basal-like breast cancer* // Breast Cancer Res. Treat.- 2008.- Vol.109. – p. 123-139.
49. Mullenbach R, Lagoda PJ, Welter C., *An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues* // Trends Genet. - Vol. 5. – 1989, p. 391.
50. Nau M.M., Brooks B.J., Battey J. et al., *L-myc, a new myc-related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer* // Nature. - Vol. 318. – 1985, p. 69-73.
51. Notzon FC, Komarov YM, Ermakov SP. et al., *Causes of declining life expectancy in Russia* // JAMA. - Vol. 279- 1998, p. 793-800.
52. Park J.Y., Park J.M., Jang J.S. et al. *Caspase 9 promoter polymorphisms and risk of primary lung cancer* //Hum. Mol. Genet.-2006.- Vol.15 – p. 1963-1971.
53. Proctor R.N. *Tobacco and the global lung cancer epidemic* // Nat. Rev. Cancer -2001-Vol. 1. – p. 82-86.
54. Rebbeck TR., *Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1*

and *GSTT1* in cancer susceptibility // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* – Vol.6 – 1997, p. 733-743.

55. Schwartz A.G., Prysak G.M., Bock C.H. et al. *The molecular epidemiology of lung cancer* // *Carcinogenesis*. – 2007.-Vol. 28.-P. 507-518.

56. Shields P.G., Caporaso N.E., Falk R.T et al., *Lung cancer, race, and CYP1A1 genetic polymorphism* // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - Vol. 2. – 1993, p. 481-485.

57. Soung Y.H., Jeong E.G., Ahn C.H. et al. *Mutational analysis of caspase 1, 4, and 5 genes in common human cancer* // *Hum. Pathol.*-2008.-Vol. 29.- P. 895-900.

58. Southern E., *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis* // *J.Mol.Biol.* - Vol.98.-1975, p.502-517.

59. M. Spinola, P. Meyer, S. Kammerer, F.S. Falvella, M.B. Boettger, C.R. Hoyal, C. Pignatiello, R. Fischer, R.B. Roth, U. Pastorino, K. Haeussinger, M.R. Nelson, R. Dierkesmann, T.A. Dragani, A. Braun. *Association of the PDCD5 locus with lung cancer risk and prognosis in smokers*// *J. Clin. Oncol.*- 2006.-Vol. 24-P. 1672-1678.

60. Spitz M.R., Hong W.K., Amos C.I. et al. *A risk model for prediction of lung cancer* // *J. Natl. Cancer Inst.*- 2007.-Vol. 99 (9).- P. 715 – 726.

61. Spitz M.R., Amos Ch. I., Qiong Dong et al. *The CHRNA5-A3 Region on Chromosome 15q24-25.1 Is a Risk Factor Both for Nicotine Dependence and for Lung Cancer* // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008.- Vol. 100. – P.1552 – 1556.

62. Stacey S.N., Manolescu A., Sulem P. et al. *Common variants on chromosome 5p12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer* // *Nat. Genet.*-2008.-Vol. 40. -P. 703-706.

63. Strange RC, Lear JT, Fryer AA, *Glutathione S-transferase polymorphisms: influence on susceptibility to cancer* // *Chem Biol Interact.* - Vol. 111-112. - 1998, p. 351-364.

64. Subramanian J., Govindan R. *Lung cancer in never smokers: a review* // *J. Clin. Oncol.*- 2007. -Vol. 25. – P. 561-570.

65. Sun T., Gao Y., Tan W. et al. *A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers* // *Nat. Genet.*-2007. -Vol.39. –P. 605-613.

66. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. *Lung cancer in never smokers - a different disease* // *Nat. Rev. Cancer.* - 2007.-Vol. 7. –P. 778-790.

67. Tamai S., Sugimura H., Caporaso N.E. et al., *Restriction fragment length polymorphism analysis of the L-myc gene locus in a case-control study of lung cancer* // *Int. J. Cancer.* - Vol. 46- 1990, p. 411-415.

68. Tefre T., Borresen A.L., Aamdal S., and Brogger A., *Studies of the L-myc DNA polymorphism and relation to metastasis in Norwegian lung cancer patients* // *Br. J. Cancer.* - Vol. 61- 1990, p. 809-812.

69. Ulybina Yu.M., Kuligina E. Sh., Mitiushkina N.V. et al. *Coding polymorphisms inCasp5, Casp8 and DR4*

genes may play a role in predisposition to lung cancer // *Cancer Letters.* – 2009. – Vol. 278. - P.183-191.

70. Vineis P. and Caporaso N., *The analysis of restriction fragment length polymorphism in human cancer: a review from an epidemiological perspective* // *Int J Cancer.* - Vol. 47. - 1991, p. 26-30.

71. White G.R., Heighway J., Williams G.T., Scott D. *Constitutional frequency of rare alleles of c-Ha-ras in breast cancer patients* // *Br.J.Cancer.* -Vol.57-1988, p. 526-529.

72. Wyllie F.S., Wynford-Thomas R., Lemoine N.R. et al., *Ha-ras restriction fragment length polymorphisms in colorectal cancer* // *Brit.J.Cancer.* -Vol.57-1988, p.135-138.

73. Zborovskaya I., Gasparian A., Kitaeva M. et al., *Simultaneous detection of genetic and immunological markers in non-small cell lung cancer: prediction of metastatic potential of tumor* // *Clin. Exp. Metastasis.* - Vol. 14. - 1996, p. 490-500.

74. Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. и др., *Полиморфизм гена GSTM1 в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого* // *Вопр. онкол.* - Т. 46. – 2000. - С. 549-554.

75. Вагнер Р.И., *Патогенетический подход к диагностике и лечению злокачественных новообразований.*- Лекция на IV Всесоюзном съезде онкологов, 1986.

76. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Амосенко Р.А., с соавт. *Генодиагностика, прогнозирование развития и профилактика наследственных форм злокачественных заболеваний.*// III съезд онкологов и радиологов СНГ. - Минск. – 2004.- с.58-63.

77. Давыдов М.И. с соавт. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ* // *Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН №2.*- 2010.- том 21 Приложение 1. – с. 4-6.

78. Давыдов М.И. *Эволюция онкохирургии и ее перспективы* // III Съезд онкологов и радиологов СНГ.- Минск. -2004. - с.36-42.

79. Давыдов М.И. с соавт. *Немелкоклеточный рак легкого (современные подходы к лечению)* // *Врач: ежемесячный научно-практический и публицистический журнал / Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (М.).* – 2007. – N 1. – с. 24-27.

80. Залуцкий И.В., Аверкин Ю.И., Артемова Н.А. с соавт. *Основные тенденции динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь* // IV съезд онкологов и радиологов СНГ, избранные лекции и доклады. - Баку. - 2006.- с.52-56.

81. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. *Молекулярная онкология: клинические аспекты* // Санкт-Петербург. - 2007.- 211с.

82. Мерабишвили В.М. *Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге* // Злокачественные но-

вообр. на избранных территориях. -Мин. здрав., НИИ онкологии.- СП. - 2006.- 40 с.

83. Напалков Н.П. *Демографический процесс и злокачественные заболевания // III съезд онкологов и радиологов СНГ. – Минск. – 2004.- с. 15-30.*

84. Раков А.И., Шукарева Н.К., Вагнер Р.И., *Формы роста рака бронха и их клиническое значение// Тр. 8-го междунар.противоракового конгр.- Т.5.- М.:Л-1963.-с.244-247.*

85. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. *Реконструктивные бронхопалстические операции при злокачественных опухолях легких // 3-я Московская Международная конференция по торакальной хирургии – 2005. - Москва. - с.123-126.*

86. Того А.В., Григорьев М.Ю., Суспицин Е.Н. и др., *Распределение аллелей онкогена L-тус у лиц с онкологической предрасположенностью и онкологической толерантностью // Клинич. геронтол.- № 4. - 1999. -с. 36-42.*

87. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. *Реконструктивные операции в лечении опухолей легких // 3-я Московская Международная конференция по торакальной хирургии. - 2005. – Москва. - с.126-129.*

88. Чиссов В.И. с соавт. *Злокачественные новообразования в России – 2008- с.172.*

89. Чиссов В.И. с соавт. *Злокачественные новообразования в России – 2009- с.177.*

Rezumat

Natura ereditară a cancerului este una din cele mai studiate în cazul tumorilor maligne, cum ar fi tumori embriogene la copii (retino-și nefroblastomul), cancerul colorectal, cancerul sistemului de reproducere feminin (cancerul glandei mamare, ovarian), cancerul tiroidian medular. Problemele legate de cancerul pulmonar de pe aceste poziții nu sunt dezvoltate. Studiul se bazează pe datele de la aproximativ 2000 de pacienți cu cancerul pulmonar, care au fost investigați și supuși tratamentului în Institutul Oncologic, Republica Moldova și Institutul de Oncologie N.N. Petrov, în ultimii 10 ani. Finalizată genotiparea genelor apoptozei, HRAS1, GSTM1, CYP1A1, L-myc. Pentru prima dată, ca urmare a dereglărilor complexe a fost propus și bazat teoretic conceptul a două variante patogenetice majore de cancer pulmonar: ereditar și ecologic.

Este prezentată o analiză comparativă a parcursului în variantele evidențiate patogenetice, au fost studiate particularitățile de dezvoltare locală, a metastazelor, opțiunile de tratament și rezultatul bolii în cazul variantei ereditare. A fost efectuată analiza genotipică de markeri și asocierea lor cu susceptibilitatea la boală, care este un domeniu nou și promițător de cercetare. În baza teoriei ereditare a cancerului pulmonar apare posibilitatea de a ridica problema depistării precoce (preclinice), profilaxiei acestei boli prin oferirea consultației specializate medicale și genetice.

Cuvinte-cheie: Tumori maligne, cancer pulmonar, patogeneză, metastazare.

Summary

The hereditary nature of cancer most studied with such malignancies as embryonic tumors in children (retino-and nephroblastoma), colorectal cancer, cancer of the female reproductive system (breast cancer, ovarian), medullary thyroid cancer. The issues of lung cancer (LC) with these positions are not developed. The study is based on data on approximately 2000 patients with lung cancer who were on a survey and treatment at the Institute of Oncology, Moldova, and NN Petrov Institute of Oncology in the last 10 years. Completed genotyping HRAS1, GSTM1, CYP1A1, L-MYC gene and apoptosis. For the first time as a result of comprehensive research proposed and theoretically substantiated the concept of two major pathogenetic variants of lung cancer: hereditary and environmental. A comparative analysis of the flow in isolated lung pathogenetic variants, studied the characteristics of local growth, metastasis, treatment options and outcome of disease at the genetic variant. Carried out the molecular genetic analysis of markers and their association with susceptibility to the disease, which is a new and promising area of research. Based on the development of the theory of hereditary lung cancer the opportunity to raise the issue of early (preclinical) diagnosis and prevention of this disease by providing specialized medical and genetic counseling.

Keywords: Malignancies tumors, lung cancer, pathogenesis, metastasis.

Резюме

Наследственная природа рака наиболее изучена при таких злокачественных новообразованиях как эмбриональные опухоли у детей (ретино- и нефробластомы); колоректальный рак; рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников); медулярный рак щитовидной железы. Вопросы изучения рака легкого (РЛ) с этих позиций остаются не разработанными. В основу работы положены данные, касающиеся около 2000 больных РЛ, находившихся на обследовании и лечении в Институте онкологии Молдовы и НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова за последние 10 лет. Выполнено генотипирование HRAS1, GSTM1, CYP1A1, L-MYC и генов апоптоза. Впервые в результате комплексных исследований выдвинута и теоретически обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах РЛ: наследственного и экологического. Представлен сравнительный анализ течения РЛ при выделенных патогенетических вариантах, изучены особенности местного роста, метастазирования, возможности лечения и исход заболевания при наследственном варианте. Осуществлен молекулярно-генетический анализ маркеров и их ассоциаций с подверженностью к данному заболеванию, что представляет собой новое и перспективное направление исследований. На основе разработки наследственной теории РЛ появилась возможность ставить вопрос о ранней (доклинической) диагностике и профилактике данного заболевания путем организации специализированного медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: Злокачественные новообразования, рак легких, патогенез, метастазирование.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В ТЕРРИТОРИЯХ, КУРИРУЕМЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫМ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА РАМН. ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН, Россия, г. Москва

Лариса Русакова - д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН;

Виктор Пунга - д.м.н., проф., заведующий отделом эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН;

Владислав Ерохин - д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН;

Эльвира Путова – к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН;

Марина Якимова - к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН;

Лев Капков - к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН;

Тамара Измайлова – н.с. отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН.

Введение

Мониторинг лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) является важнейшим инструментом контроля над распространением туберкулеза [1,4,10,11,16] и управления эффективностью противотуберкулезных мероприятий [3,5,16,17], что и обусловило актуальность проводимого исследования.

Цель исследования – изучить распространенность ЛУ МБТ среди впервые выявленных (ВВ) больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), больных с рецидивом заболевания и у пациентов с другими повторными курсами химиотерапии (КХТ) в территориях, курируемых ЦНИИТ РАМН

за период 2007-2011 гг. с использованием международных подходов и федерального статистического инструментария.

Материалы и методы

Курируемые Центральным НИИ туберкулеза (ЦНИИТ) РАМН субъекты РФ по организации надзора за ЛУ различаются между собой [3,7]. Анализ выявления ЛУ МБТ у ВВ больных, больных с рецидивом заболевания и пациентов с другими повторными курсами химиотерапии (КХТ) оценивали по данным, поступающим ежеквартально в центр мониторинга ЦНИИТ РАМН из территорий зоны курации института [6]. В исследовании были использованы расширенные данные о спектре ЛУ МБТ, не входящие в государственные отчеты и предоставленные регионами: Орловской, Ивановской, Владимирской, Пензенской, Астраханской, Ульяновской областями и Республиками Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Ингушетия, Калмыкия. Материал для исследования пополнялся также данными, полученными во время инспекторских визитов сотрудников ЦНИИТ РАМН.

Используя в соответствии с существующей международной практикой оценки распространения ЛУ МБТ, данные, поступившие из бактериологических лабораторий территорий, курируемых нашим институтом, по степени надежности и репрезентативности относились к двум классам (А, В) [1, 16].

К классу А (высокая степень точности и репрезентативности) были отнесены четыре территории: Владимирская, Ивановская, Орловская области и Республика Марий Эл.

К классу В (средний уровень точности и репрезентативности), были отнесены девять территорий: Астраханская, Нижегородская, Саратовская, Пензенская, Ульяновская области и Республики Ингушетия, Калмыкия, Мордовия, Татарстан.

Распространение множественной (МЛУ) МБТ среди различных групп больных в территориях, курируемых ЦНИИТ РАМН оценивали с помощью экстенсивных показателей, отражающих долю МЛУ МБТ (ВВ, рецидивы, повторные КХТ) и интенсивных показателей (заболеваемость среди ВВ больных ТОД с МЛУ МБТ и распространенность ТОД с МЛУ МБТ) [1].

Результаты и их обсуждение

При достаточном охвате ТЛЧ за период 2007-2011 гг. (ВВ больные – 89,3% и 92,3%, соответственно; больные с рецидивом ТБ – 88,8% и

86,3%, соответственно; пациенты с повторными КХТ – 84,4% и 87,1%, соответственно) в среднем по территориям, курируемых ЦНИИТ РАМН, увеличились: ЛУ МБТ (ВВ 31,3% и 37,6%, соответственно; больные с рецидивом ТБ – 48,0% и 53,7%, соответственно; пациенты с повторными КХТ – 68,8% и 73,0%, соответственно); МЛУ МБТ (ВВ 10,8% и 16,2%, соответственно; больные с рецидивом ТБ – 26,5% и 34,6%, соответственно; пациенты с повторными КХТ – 36,6% и 45,0%, соответственно) и ШЛУ МБТ (ВВ 2,1% и 3,1%, соответственно; больные с рецидивом ТБ – 4,0% и 5,4%, соответственно; пациенты с повторными КХТ – 6,2% и 10,1%, соответственно) (таблица 1). В 2011г. самая высокая доля МЛУ МБТ (80,9%) была зарегистрирована в Ивановской области (Класс А) среди пациентов получавших различные повторные курсы лечения, а самая низкая (3,7%) – в Республике Ингушетия (Класс В) и (4,8%) - в Республике Татарстан (Класс В) среди ВВ больных ТБ, ЛУ, МЛУ, ШЛУ МБТ среди ВВ больных ТОД обнаруживали в 2 раза реже, чем у ранее леченных больных. Беспокоит факт увеличения доли МЛУ МБТ в структуре ЛУ МБТ у всех групп больных: ВВ больные - с 34,5% в 2007 г. до 41,3% в 2011 г.; больные с рецидивом ТБ (с 55,2% в 2007 г. до 61,5% в 2011 г.); больные с повторными КХТ (с 49,9% в 2007 г. до 61,6% в 2011 г.). Следует отметить, что в 2007 г. ШЛУ МБТ выявляли в 6-ти из 13 территорий, а в 2011 г. – уже в 9-ти территориях. В 2011г. самое высокое значение ШЛУ МБТ (22,3%) было обнаружено среди больных с различными повторными курсами лечения в Республике Марий Эл (Класс А) и в Ульяновской области (18,1%) (Класс В). Рост показателей МЛУ/ШЛУ МБТ в динамике наблюдения обусловлен, в первую очередь, повышением качества постановки ТЛЧ (территории класса В) и высокой эффективностью работы лабораторной службы в субъектах класса А (таблица 1).

По данным 2011г. (рис. 1) величина показателя заболеваемости МЛУ ТБ среди ВВ больных рассчитанного на 100 тысяч населения имела большой диапазон значений и колебалась от 0,7 на 100 тысяч населения в Республике Ингушетия и в Республике Татарстан до 8,6 – в Республике Марий Эл. Заболеваемость ВВ больных ТОД с МЛУ МБТ увеличилась в 10-ти из 13-ти территорий, прирост которой за 5-ти летний период наблюдения составил: во Владимирской области (61,1%), в Ивановской области (57,8%), в Республике Марий Эл (14,0%) – класс А; в Нижегородской (38,9%), Ульяновской (43,1%) Саратовской (47,2%), Астраханской (60,5%), Пензенской (63,8%) областях

и в Республиках Калмыкия (1,9%) и Мордовия (40,0%) – класс В. В 9-ти территориях (Владимирская, Ивановская, Астраханская области, Республики Марий Эл, Мордовия, Нижегородская, Пензенская, Саратовская и Ульяновская области) наблюдалось совпадение роста доли МЛУ МБТ и прироста показателя заболеваемости ВВ больных ТОД с МЛУ МБТ, что свидетельствует о высокой скорости распространения МЛУ МБТ среди населения за счет трансмиссии МЛУ ТБ как результата неэффективного лечения и недостаточно эффективных мер инфекционного контроля.

Анализ распространенности МЛУ ТБ среди всех больных ТОД в 2011 г. выявил значительный разброс показателя среди территорий (от 7,0 на 100 тысяч населения в Орловской области до 33,3 в Ульяновской и 34,4 на 100 тысяч населения в Астраханской областях). За 2007-2011 гг. этот показатель продолжил свой рост и увеличился в 9-ти из 13-ти субъектов зоны курации института. Прирост показателя распространенности ТБ с МЛУ более чем в 1,5-2 раза был зарегистрирован в 6-ти территориях (Нижегородская область – 32,3%; Республика Ингушетия – 43,4%; Ульяновская область – 44,9%; Республика Мордовия – 52,1%; Астраханская – 57,8% и Пензенская области – 58,0% – все территории класса В). В этих регионах наблюдалось совпадение роста доли МЛУ МБТ и прироста показателя распространенности ТОД с МЛУ МБТ среди всех больных ТБ, что свидетельствует о продолжающемся накоплении в контингентах неэффективно пролеченных больных и больных с хроническим течением туберкулеза.

В литературе появились сообщения [2], свидетельствующие о низкой эффективности лечения ВВ больных с использованием комбинации ПТП HREZFqKm/Am/Cm по данным отдаленных наблюдений в связи с индуцированием ЛУ МБТ (рис. 2).

Проведен анализ сопоставления частоты назначения HREZFqKm/Am/Cm в лечении ВВ больных ТБ с ростом доли МЛУ МБТ, со снижением эффективности КХТ и увеличением неуспешного лечения ВВ больных с М+, по данным 3-х годовых когорт (2008 г., 2009 г., 2010 г.).

В 3-х из 13-ти территориях (Владимирская, Орловская, Ивановская области – все класс А) в последние три года комбинация препаратов HREZFqKm/Am/Cm в лечении ВВ больных не используется. По данным когорты больных 2010г. наиболее высокие доли назначения этого режима среди ВВ больных ТБ были зарегистрированы в 5-ти территориях (все класс В): в Республике Ингушетия (35%), в Пензенской (15,5%), Астра-

Таблица 1

Частота обнаружения ЛУ, МЛУ/ШЛУ МБТ у различных групп больных ТБ (2007-2011 гг.)

Группа больных	ВВ больные						Рецидивы ТБ						Другие повторные КХТ					
	ЛУ МБТ		МЛУ МБТ		ШЛУ МБТ		ЛУ МБТ		МЛУ МБТ		ШЛУ МБТ		ЛУ МБТ		МЛУ МБТ		ШЛУ МБТ	
	2007	2011	2007	2011	2007	2011	2007	2011	2007	2011	2007	2011	2007	2011	2007	2011	2007	2011
Класс А (n = 4)	31,1	37,9	10,1	15,9	3,3	4,8	60,7	52,7	39,4	45,7	6,7	8,4	68,8	63,0	45,8	52,7	11,0	13,7
Владимирская область	34,3	44,6	9,4	15,9	2,5	4,3	70,5	66,0	29,5	42,1	8,0	9,4	82,5	62,5	18,9	28,6	5,6	3,6
Ивановская область	44,7	49,6	10,5	17,9	4,6	6,1	59,5	75,0	52,4	53,2	4,9	6,9	60,7	97,8	55,0	80,9	Н.д.	3,8
Орловская область	23,6	24,0	6,8	7,7	2,5	3,5	52,0	23,5	28,0	33,5	2,9	6,0	77,2	33,5	20,0	15,0	16,3	0
Республика Марий Эл	21,6	33,9	14,8	20,3	3,6	4,3	60,7	48,0	47,5	54,0	11,0	11,3	54,8	72,2	45,0	59,5	11,1	22,3
Класс В (n = 9)	31,5	40,0	11,0	16,8	2,0	1,3	43,4	58,6	20,8	29,7	2,5	2,3	78,6	76,0	32,3	37,9	2,8	6,5
Республика Ингушетия	28,8	24,4	6,7	11,4	Н.д.	Н.д.	7,7	50,0	7,7	0	Н.д.	Н.д.	Н.д.	66,7	Н.д.	33,3	Н.д.	Н.д.
Республика Калмыкия	46,0	41,7	20,0	7,3	Н.д.	1,5	46,7	47,1	20,0	11,8	Н.д.	3,8	87,0	84,0	33,2	32,0	2,1	8,0
Астраханская область	4,3	56,6	1,7	17,4	1,9	1,0	5,4	61,2	2,7	22,4	2,3	3,9	66,7	86,6	18,0	43,2	Н.д.	3,4
Республика Мордовия	27,3	39,0	14,8	7,9	Н.д.	Н.д.	41,3	72,0	15,2	32,1	Н.д.	4,0	715,7	76,0	22,9	28,0	Н.д.	Н.д.
Республика Татарстан	24,1	24,2	4,8	5,5	Н.д.	0	36,5	35,7	10,1	43,2	Н.д.	0	Н.д.	54,7	Н.д.	25,2	Н.д.	0
Нижегородская область	41,9	47,2	5,2	23,3	Н.д.	Н.д.	78,0	70,8	40,2	23,5	Н.д.	6,0	85,9	Н.д.	26,1	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Пензенская область	29,1	37,3	17,2	21,4	Н.д.	Н.д.	50,7	51,2	22,4	32,1	Н.д.	Н.д.	84,3	89,5	45,7	69,5	Н.д.	0
Саратовская область	37,9	45,0	9,7	21,9	Н.д.	3,8	55,6	49,0	22,2	43,2	Н.д.	Н.д.	87,3	Н.д.	42,1	Н.д.	Н.д.	Н.д.
Ульяновская область	44,2	42,5	13,9	30,2	2,2	1,5	59,4	82,8	46,9	23,5	2,8	0	74,0	76,7	45,0	50,3	5,7	18,1
В среднем	44,1	37,6	19,5	16,2	2,1	3,1	48,0	53,7	26,5	34,6	4,0	5,4	73,3	73,0	36,6	45,0	6,2	10,1

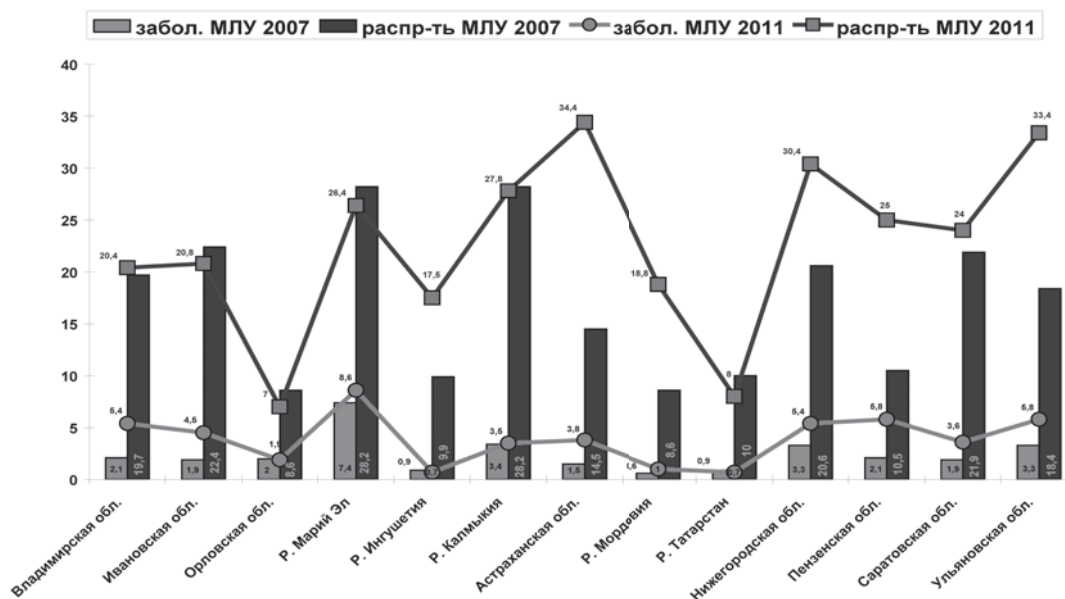


Рис. 1. Заболеваемость и распространенность ТОД с МЛУ за 2007-2011гг. (на 100 000 населения)

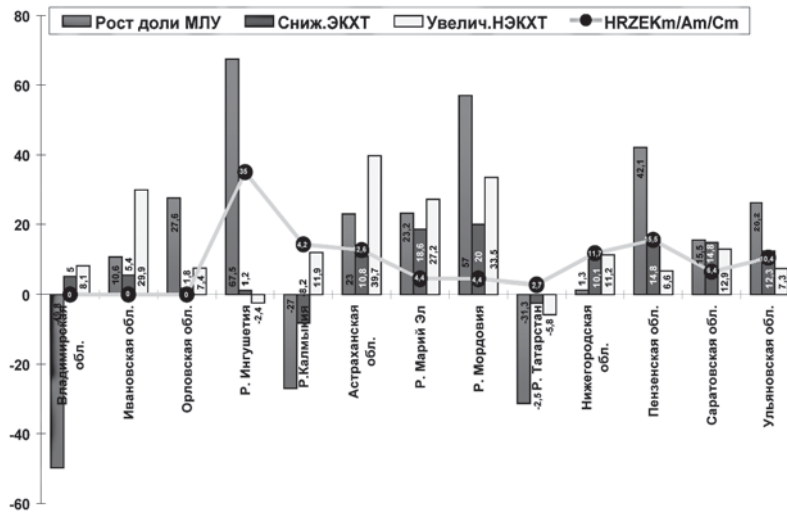


Рис. 2. Частота назначения HRZEKm/Am/St режима (когорта 2010 г.), рост доли МЛУ МБТ (2007-2011 г.), снижение доли ЭКХТ и увеличение доли НЭКХТ (когорты 2008-2010 гг.) в процентах

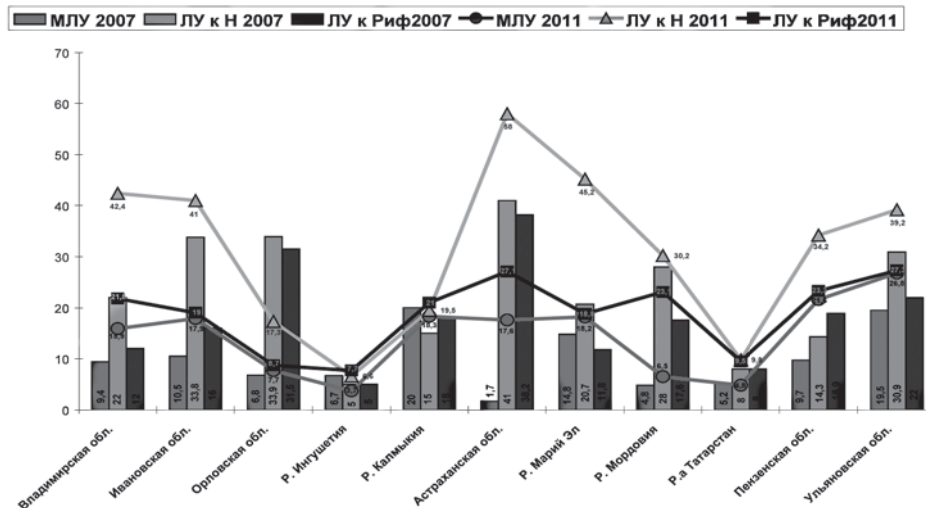


Рис. 3. Доли ВВ больных с МЛУ МБТ, ЛУ к изониазиду и рифампицину (в процентах) за 2007-2011 гг.

ханской (12,6%), Нижегородской (11,7%) и Ульяновской областях (10,4%), что сопровождалось в анализируемых территориях выявлением высокой доли МЛУ МБТ (Ульяновская область (30,2%), Нижегородская область (23,3%), Пензенская область (21,4%), Астраханская область (17,4%) и ростом в динамике наблюдения (2007-2011 гг.) долей: МЛУ МБТ (Астраханская область – 23,0%; Ульяновская область – 26,2%; Пензенская область – 42,1%; Республика Ингушетия – 67,5%); неудачного лечения (Нижегородская область – 10,1%; Астраханская область – 10,8%; Ульяновская область – 12,3%; Пензенская область – 14,8%) и снижением доли больных с эффективным КХТ (Астраханская область – 39,7%, Нижегородская область – 11,2%). При этом низкая эффективностью КХТ ВВ больных ТОД с М+ регистрировалась в 2-х территориях: Нижегородская область – 49,9%; Ульяновская область – 34,2%.

Проведенный мониторинг ЛУ МБТ среди ВВ больных за 2007-2011 гг. в 13-ти территориях (рис. 3) показал нарастание ЛУ МБТ к Н (27,1% и 30,0%, соответственно) и к R (18,4% и 19,9%, соответственно). Снижение доли ЛУ МБТ к Н и к R наблюдалось только в Орловской области (Н - 33,9% и 17,3%, соответственно; R - 31,5% и 8,7%, соответственно). По данным 2011 г. доля ЛУ МБТ к Н колебалась от 17,3% в Орловской области до 45,2% в Республике Марий Эл (класс А) и от 6,6% в Республике Ингушетия до 58,0% в Астраханской области (класс В). При этом ЛУ МБТ к R регистрировалась почти в 2 раза реже, значения показателя колебались от 8,7% в Орловской области до 21,8% во Владимирской области (класс А) и от 7,7% в Республике Ингушетия до 27,3% в Ульяновской области (класс В).

Формирование ШЛУ МБТ сопряжено не только с ЛУ к двум наиболее активным ПТП (изониа-

зиду и рифампицину), но и с увеличением регистрации ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам резервного ряда (канамицин, амикацин) или полипептидам (капреомицину) [4,10]. Проведенный анализ показал, что доли больных с ЛУ МБТ к фторхинолонам и канамицину продолжают расти. Наиболее высокие показатели ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам выявляли в Республике Марий Эл (Fq – 1,2% и 8,6%, соответственно; K – 4,5% и 11,5%, соответственно), в Республике Калмыкия (Fq – 4,0% и 6,0%, соответственно) и в Саратовской области (K – 22,9% в 2011 г.). По данным 2007-2011г. частота встречаемости ЛУ МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам была выше у больных класса В (Fq – 2,9% и 4,0%, соответственно; K – 6,0% и 7,1%, соответственно), чем у пациентов из группы сравнения (Fq – 1,2% в 2007г. и 2,6%, в 2011г.; K – 1,5% и 3,7%, соответственно). Феномен роста ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам (канамицин) можно связать с более частым использованием комбинации ПТП, состоящей из HREZFqKm/Am/Sm в лечении ВВ больных класса В, чем среди больных класса А.

Заключение

Проведенные в России в 2005–2008 гг. мероприятия по улучшению качества работы лабораторий и регистрации случаев ЛУ ТБ и приведению к стандартам лабораторных методик существенно повлияли на повышение эффективности диагностики туберкулеза микробиологическими методами [1,3,5,7].

Несмотря на различия в качестве работы бактериологических лабораторий в территориях, курируемых ЦНИИТ РАМН, большинство из них демонстрируют ежегодный рост доли и числа случаев с лекарственной устойчивостью к микобактерии туберкулеза.

Скорость роста распространения туберкулеза с МЛУ, в том числе и с ШЛУ, расширение спектра устойчивости к ПТП основного и резервного ряда зависит от адекватности проводимых лечебных мероприятий и эффективного инфекционного контроля, а величина показателя МЛУ/ШЛУ МБТ от качества постановки ТЛЧ и полноты регистрации случаев ТБ с МЛУ/ШЛУ МБТ [1,3,4,5,11,12,13,14,15,16,17].

При осуществлении эффективного мониторинга ЛУ МБТ, частота обнаружения МЛУ и ШЛУ МБТ зависит также от характеристики групп пациентов (ВВ, рецидив, повторные курсы лечения), наиболее высоки доли МЛУ и ШЛУ у больных с повторными КХТ во всех группах сравнения.

Информация о лекарственной устойчивости,

получаемая из территорий зоны курации ЦНИИТ РАМН показывает, что во многих регионах требуются дополнительные усилия по повышению качества работы бактериологических лабораторий, оптимизации и повышения качества работы статистической системы регистрации и сбора информации о больных ТБ с МЛУ.

Литература

1. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации 2010 г.: Туберкулез в Российской Федерации. – М., 2010, - 280 с.
2. Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. //Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 4. - С. 3 - 8.
3. Ерохин В.В., Пунга В.В., Капков Л.П., Русакова Л.И., Путова Э.В., Якимова М.А. Мониторинг выявления и лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких. //Вестник Российской Академии Медицинских наук. – 2010. - №2. – С. 17-25.
4. Матинян Н.С., Скачкова Е.И. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза как глобальная проблема общественного здоровья. //Бюллетень Программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. Выпуск 8. – М., 2008.- С. 13-21.
5. Найговзина Н.Б., Филатов В.Б., Ерохин В.В., Пунга В.В. Туберкулез в Российской Федерации //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009.- №3, С. 4-11.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13.02.2004 №50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
7. Пунга В.В., Русакова Л.И., В.В. Ерохин. Итоги реализации Проекта займа МБРР «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДА» Компонент «Туберкулез». //Туберкулез и болезни легких. - 2010. - № 3. - С. 10 - 17.
8. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные экономические показатели за 2008-2010 годы. Статистические материалы. М., 2011. – 156 с.
9. Статистические материалы «Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2007-2008 гг.» - М., 2009. – 52 с.
10. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью /под ред. И. Бастиана, Ф. Порталс. – М: Из-во «Медицина и жизнь», 2003., 368 с.
11. Global Plan to Stop TB 2006-2015. - Geneva,

Switzerland, World Health Organization. 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).

12. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2008. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2008.393).

13. Laboratory services in tuberculosis control. Culture, Part 111, 1998, P. 95 (WHO/TB/98/258).

14. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3.

15. Treatment of tuberculosis: guidelines- 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420.

16. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO, 2010.

17. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant extensively drug-resistant tuberculosis by 2015, WHO Progress Report 2011, WHO/HTM/TB/2011.3.

Rezumat

Analiza răspândirii RM/MDR/RML a MBT în perioada 2007-2011 din 13 regiuni ale FR cu utilizarea metodelor internaționale (alinieră teritoriilor după gradul de precizie și reprezentativității datelor despre RM a MBT) și metodelor statistice federale, a evidențiat interdependența calității controlului RM și frecvența depistării MDR/RML a MBT. Realizarea monitoringului permanent permite estimarea stării epidemiologice a tuberculozei chimiorezistente și luarea măsurilor oportune la nivel de conducere. Creșterea ratei MDR și scăderea eficienței tratamentului mai frecvent se urmărea la pacienții care la depistare li se administra HREZFqKm/Am/Cm, care induce amplificarea rezistenței MBT către drogurile de bază (mai frecvent H) și către celor de rezervă (mai frecvent Fq).

Cuvinte-cheie: Supraveghere epidemiologică, tuberculoză, chimiorezistență, monitoring.

Summary

The analysis of prevalence of DR/MDR/XDR MTB for the period 2007-2011 from 13 regions of Russia using international approaches (ranking territories according to the degree of accuracy and representative data on DR MTB) and federal statistical tools revealed the relationship between the quality of supervision of DR and detection rate of MDR/XDR MTB. Implementing an ongoing monitoring allows to evaluate the epidemiological situation on DR TB and to manage the situation effectively. The increase of MDR MTB share and loss of efficiency of chemotherapy was more often defined in patients who at detection stage were prescribed HREZFqKm/Am/Cm, that are inducing amplification of DR MTB to the main (more often to H) and to reserve line anti-TB drugs (more often to Fq).

Keywords: Epidemiological surveillance, drug-resistant, tuberculosis, monitoring.

Резюме

Проведенный анализ распространения ЛУ/МЛУ/ШЛУ МБТ за 2007-2011 гг. из 13-ти регионов РФ с использованием международных подходов (ранжирование территорий по степени точности и репрезентативности данных о ЛУ МБТ) и федерального статистического инструментария выявил зависимость между качеством надзора за ЛУ и частотой выявления МЛУ/ШЛУ МБТ. Реализация постоянно действующего мониторинга позволяет оценивать состояние эпидемиологической ситуации по туберкулезу с ЛУ и оперативно принимать управленческие решения. Увеличение доли МЛУ МБТ и снижение эффективности химиотерапии чаще определяли среди больных, в лечении которым при выявлении были назначены HREZFqKm/Am/Cm, индуцирующие амплификацию ЛУ МБТ к основным (чаще к H) и к ПТП резервного ряда (чаще к Fq).

Ключевые слова: Эпидемиологический надзор, лекарственная устойчивость туберкулез, мониторинг.

VERSIUNEA NOUĂ A METODEI MOLECULAR GENETICE PENTRU DETECȚIA TUBERCULOZEI, PRECUM ȘI A REZISTENȚEI LA RIFAMPICINĂ ȘI IZONIAZIDĂ (LINE PROBE ASSAY GENOTYPE MTBDRPLUS VER2.0)

*Valeriu Crudu*¹, dr. în med., conferențiar cercetător, *Ecaterina Stratan*¹, cercetător științific, *Elena Romancenco*¹, cercetător științific; *Nicolae Moraru*¹ dr.hab. în med., profesor universitar, *Nadejda Turcan*¹, cercetător științific; *Vera Allerheiligen*², dr. în med., *Andreas Hillemann*². dr.hab. în med., profesor.

¹Institutul de Ftiziopneumologie "Ch. Draganiuc";

²Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germania. e-mail: valeriu.crudu@gmail.com

Introducere

Diagnosticul rapid a tuberculozei multirezistente (TB-MD) asigură un tratament cu medicamente adecvate, reducând astfel morbiditatea, mortalitatea, costurile și transmiterea în continuare a infecției, precum și apariția unor tulpini XDR [1].

Datorită detectării rapide și sigure, metoda molecular genetică MTBDRPlus (Hain Lifescience, Nehren, Germany) a fost aprobată recent de OMS [7]. Prima versiune a acestei metode a fost evaluată cu

Tabelul 1

Rezultatele detecției CMTB prin metoda MTBDRplus ver2.0 în comparație cu datele culturale și clinice

Metoda extragerii a ADN-ului	Rezultate microscopice	Rezultate cultura și clinice pozitive (181)		Rezultate cultura negative și clinice pozitive (21)		Rezultate cultura și clinice negative (134)	
		MTBDRplus 2		MTBDRplus 2		MTBDRplus 2	
		Poz	Neg	Poz	Neg	Poz	Neg
GenoLyse (162)	Poz (40)	38	0	1	0	0	1
	Neg (122)	40	12	9	0	1	60
GenoXtract (174)	Poz (39)	39	0	0	0	0	0
	Neg (135)	39	13	11	0	0	72
Combinat (336)	Poz (79)	77	0	1	0	0	1
	Neg (257)	79	25	20	0	1	132
	Poz. + Neg.	156	25	21	0	1	133

mostre de cultură și microscopii pozitive [3]. Deoarece cantitatea de micobacterii în probele cu microscopie negativă este mică, metodele culturale erau unica șansă pentru depistarea lor. Pentru a depăși această limitare, testul MTBDRplus ver2.0 a fost îmbunătățit ca în continuare să fie posibilă detecția mycobacteriilor nu numai din culturi și microscopii pozitive dar și din microscopii negative.

Scopul studiului

Scopul principal al acestui studiu a fost de a determina utilitatea MTBDRplus ver2.0 pentru detectarea *M.tuberculosis* cât și sensibilitatea față de Rifampicină (RIF) și Isoniazidă (INH) direct din probele cu microscopie negativă a pacienților diagnostici din rutină, inclusiv pacienții aflați în tratament.

Caracteristicile de performanță ale diagnosticului au fost determinate folosind 338 de probe de spută din rutina laboratorului prin compararea rezultatelor MTBDRplus ver2.0 cu metoda microscopice, culturală (MGIT960 și Löwenstein-Jensen) și prin testarea sensibilității la preparatele antituberculoase (TS).

Rezultate

Versiunea nouă a MTBDRplus ver2.0 a fost concepută pentru a detecta și identifica *M.tuberculosis* complex în probele microscopice pozitive și negative cât și sensibilitatea la RIF și INH într-un singur test. În scopul de a evalua ambele beneficii ale testului, în primul rând versiunea nouă a fost comparată cu rezultatele culturii convenționale și rezultatele clinice ale pacientului, iar în al doilea rând cu rezultatele la DST și constatările clinice referitor la RIF și INH.

Pentru izolarea ADN-ului au fost aplicate două metode diferite de extragere: extragerea ADN-ului manual cu setul GenoLyse și metoda automa-

tă folosind chit-ul GXT ADN / ARN și dispozitivul GenoXtract. În total au fost procesate 348 de probe pulmonare.

162 probe de spută au fost utilizate pentru evaluarea performanței MTBDRplus ver2.0. Dintre aceste 39 de izolate (24,1%) au fost pozitive la metoda microscopice și conform datelor clinice, o probă (1,2%) a fost pozitivă microscopice, dar negativă clinic, 61 (37,7%) au fost microscopice negative dar clinic pozitive, și 61 (37,7%) au fost și microscopice și clinic negative (tabelul 1). 78 din cele 90 de culturi pozitive au fost, de asemenea, detectate prin MTBDRplus ver2.0. Din 72 probe negative, 11 au arătat un rezultat pozitiv prin metoda MTBDRplus ver2.0. Astfel, o sensibilitate și o specificitate de ansamblu pentru toate probele incluse în studiu, estimate cu cultura ca standard de referință a fost la 86,7% și 84,7%, respectiv. Gradul de pozitivitate a probelor negative au fost de 87,6% și 83,6%, respectiv.

Sensibilitatea și specificitatea pentru probele microscopice pozitive și negative, au fost comparate cu datele culturale și rezultatele clinice (tabelul 2).

Tabelul 2

Rezultatele detecției MTB prin metoda MTBDRplus ver2.0 cu extragerea prin GenoLyse și GenoXtract, în comparație cu metodele culturale și clinice

		Sens. (%)	Spec. (%)	PPV (%)	NPV (%)
GenoLyse	Microscopic pozitive	88,0	98,4	98,9	83,6
	Microscopic negative	80,3	98,4	98,0	83,3
GenoXtract	Microscopic pozitive	87,3	100	100	84,7
	Microscopic negative	79,4	100	100	84,7
Combinat		87,6	99,2	99,4	84,1

Tabelul 3

Rezultatele detecției MTB prin metoda MTBDRplus ver2.0 cu extragerea prin GenoLyse și GenoXtract, în comparație cu metodele clinice

		<i>Microscopic pozitive</i>		<i>Microscopic negative</i>	
		<i>Datele clinice</i>		<i>Datele clinice</i>	
		<i>Pacient TB</i>	<i>Pacient Non-TB</i>	<i>Pacient TB</i>	<i>Pacient Non-TB</i>
MTBDRplus	Pozitive	78	0	Pozitive	99
VER2.0	Negative	0	1	Negative	25
					132

Din cele 174 de exemplare extrase cu ajutorul GenoXtract, 39 din ele (22,4%) au fost pozitive atât microscopic cât și clinic, 63 (36,2%) au fost microscopic negativ și clinic pozitiv iar 72 din probe (41,4%) au fost negative și microscopic și clinic.

Din aceste 174 tulpini extrase cu ajutorul GenoXtract, conform datelor clinice 102 (58,6%) au fost pozitive și 72 (41,4%) negative. 78 din 91 probe cu cultură pozitivă, de asemenea, au fost pozitive și prin metoda nouă MTBDRplus ver2.0 (tabelul 1). Din 52 de probe cu microscopia negativă dar cu cultură pozitivă, 39 au fost detectate ca fiind pozitive prin metoda MTBDRplus ver2.0. Din cele 83 de probe cu cultură 11 din ele au arătat un rezultat pozitiv prin metoda MTBDRplus ver2.0. În scopul de a evalua metoda MTBDRplus ver2.0 ca un instrument de diagnosticare a tuberculozei, rezultatele au fost corelate cu datele clinice (tabelul 3). Sensibilitatea, specificitatea, gradul de pozitivitate și a celor microscopic negative pentru ambele metode de extragere în comparație cu rezultatele clinice au fost de 87,6%, 99,2%, 99,4% și 84,1% respectiv.

Detectarea rezistenței la Rifampicină

Din cele 336 de probe testate prin metoda MTBDRplus ver2.0, pentru 156 din ele au fost disponibile și rezultatele de la DST (tabelul 4). Din toate cele 106 de tulpini care au fost rezistente la RIF 100 ar fi putut fi detectate corect prin MTBDRplus ver2.0, precum și 48 din cele 50 de tulpini sensibile, rezultând o sensibilitate și o specificitate de 94,3% și 96,0%. Doar o probă (0,94%) a fost monorezistentă la RIF și a fost detectată prin lipsa benzii WT 8.

Tabelul 4

Rezultatele detecției MTB prin metoda MTBDRplus ver2.0 în comparație cu DST RMP-R- rezistent la Rifampicină; RMP-S- sensibil la Rifampicină; INH-R- rezistent la Isoniazidă; INH-S- sensibil la Isoniazidă

		<i>Rezistența - RMP</i>		<i>Rezistența - INH</i>	
		<i>RMP-R</i>	<i>RMP-S</i>	<i>INH-R</i>	<i>INH-S</i>
MTBDRplus ver2.0(n=156)	RMP-R	100 (51/49)	2 (1/1)	115 (57/58)	4 (1/3)
	RMP-S	6 (1/5)	48 (24/24)	5 (1/4)	32 (18/14)

Detectarea rezistenței la Isoniazidă

Ca și în cazul RIF, de asemenea, 156 de rezultate rezistente la INH au fost disponibile (tabelul 4). Din toate cele 120 de tulpini rezistente la INH ar fi putut fi detectate corect prin MTBDRplus ver2.0, precum și 32 din cele 36 de tulpini sensibile, rezultând într-o sensibilitate și o specificitate de 95,8% și 88,9%. 22 de tulpini (18,33%) au fost monorezistente la INH. Rezultatele probelor microscopic negative și celor pozitive, referitor la sensibilitatea la RIF și INH nu diferă în mod semnificativ (tabelul 5).

Tabelul 5

Rezultatele detecției MTB prin metoda MTBDRplus ver2.0 comparând microscopia cu datele clinice

		<i>Sens. (%)</i>	<i>Spec. (%)</i>	<i>PPV (%)</i>	<i>NPV (%)</i>
RMP	Microscopic. pozitive	98,1	96,0	98,1	96,0
	Microscopic. nenative	90,7	96,0	98,0	82,7
INH	Microscopic. pozitive	89,3	94,7	98,2	94,7
	Microscopic. nenative	93,5	82,3	95,1	77,7

Prevalența mutațiilor

Prevalența mutațiilor a fost calculată pe baza rezultatelor MTBDRplus ver2.0 (n = 177), incluzând și pe cele cu cultură negativă, dar pozitivă prin metoda moleculară studiată (n = 21). În total, 114 de tulpini rezistente la RIF având o mutație în zona benzii rpoB; 135 de tulpini au dovedit rezistență față de INH având în total 201 mutații (66 izolate, cu 2 mutații; 48,9%). Mutația cea mai răspândită la rpoB a rezultat în schimbarea aminoacidului S531L : 86,8% (n = 99), urmată de o mutație în codonul 530 - 533 (7; 6,1%). Mutația cea mai răspândită la katG a rezultat în schimbarea aminoacidului S315T - 128 din 135 (94,8%). Mutația inhA s-a constatat la 71 (52,6%) tulpini.

Discuții

MTBDRplus ver2.0 a fost evaluată pentru prima dată. Funcționalitatea noului test MTBDRplus ver2.0

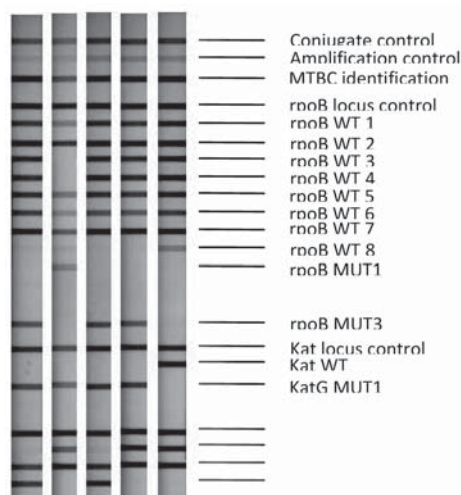


Fig. 1. Exemplu de rezultate obținute prin metoda MTBDRplus VER 2.0

independent de metoda de extracție a ADN-ului, a fost demonstrată (sensibilitate 88.0 și 87.3%, specificitate 98.4% și 100 cu metode GenoLyse și GenoXtract, respectiv). În scopul de a determina performanțele noului test, un accent deosebit a fost pus pe probele microscopic negative. Prin urmare, majoritatea probelor au fost microscopic negative (73,9%, 257 din 348). Noul test MTBDRplus ver2.0 a arătat o sensibilitate ridicată (76,0%, combinând datele de la ambele metode de extracție cu cultura ca standard de referință) pentru detecția MTB din probele microscopic negative cu un singur test. Sensibilitatea acestui test poate fi comparată cu GeneXpert (72,5%).

În cazul în care datele obținute prin metoda MTBDRplus ver2.0 au fost corelate cu datele clinice, sensibilitatea a crescut până la 79,8% pentru exemplele microscopic negative. Cu toate acestea, pentru interpretarea acestor rezultate ale studiului trebuie să se considere că, pacienții aflați sub tratament, elimină micobacterii moarte, care pot fi detectate prin PCR.

Analizând datele clinice, acestea ar putea clarifica numărul rezultatelor fals pozitive: dintre aceste 22 de alarme false 18 pacienți erau deja sub tratament. Doar 4 probe din 182 nu au fost în corelație cu datele clinice (2,2%). Cu toate acestea, referindu-ne la datele metodei culturale, detectarea ADN-ului din mycobacteriile moarte au condus la o rată mai mare a rezultatelor fals pozitive și, prin urmare, la o specificitate mai mică. Pacienții din acest grup au fost urmăriți, după o lună, două, trei și 5 luni de tratament însoțit de DST și la necesitate tratamentul a fost modificat în conformitate cu rezultatele obținute. Scopul acestui studiu fiind utilizarea acestui test în rutină, nu am exclus acești pacienți aflați sub tratament.

În alte studii diverse s-ar fi indicat că LPA-ul are o sensibilitate și specificitate mai mare pentru testarea sensibilității la RIF și INH [3, 4]. Rezultatele din acest studiu diferă puțin și anume cu o sensibilitate și speci-

STRIP 1: tulpină MDR (lipsa) (Δ) rpoB WT8, rpoB MUT3; Δ katG WT, katGMUT1, Δ inhA WT1, inhA MUT1).

STRIP 2: MDR strain (Δ rpoB WT3, Δ rpoB WT4, rpoB MUT1, Δ katG WT, katG MUT1).

STRIP 3: MDR strain (Δ rpoB WT8, rpoB MUT3; Δ katG WT, katGMUT1, Δ inhA WT1, inhA

ficitate pentru RMP de 94,3% și 96%, iar pentru INH de 95,8% și 88,9%. Sensibilitatea pentru RMP este mai scăzută decât în alte date publicate [3] și mai mare pentru INH. Un motiv pentru abaterea de la valorile medii ar putea fi numărul mic de tulpini rezistente investigate. Alt motiv ar putea fi prezența mutațiilor non-detectabile prin metoda MTBDRplus ver2.0 în alte regiuni ale rpoB, katG, sau gene necunoscute [2, 5].

Scopul principal al acestui studiu a fost de a demonstra funcționalitatea noului test, cu o capacitate de a detecta MTBC în probele microscopic negative de rutină, într-o țară cu o prevalență atât de ridicată a tuberculozei. Necesitatea pentru o identificare rapidă și reală a tuberculozei în probele microscopic negative și în special la pacienții infectați cu HIV, pare să fie încă o provocare. De exemplu, a fost descrisă o sensibilitate de doar 47% a sistemului GeneXpert pentru detectarea CMTB din mostre microscopic negative și cultură pozitivă de la pacienții HIV infectați [6].

De remarcat este faptul, că 18,3% din tulpinile rezistente la INH sunt monorezistente. Acest lucru reflectă importanța unui test de a face deosebirea între MDR și monoresistance INH.

Bibliografie

1. Chiang, C. Y, and W. W. Yew. 2009. *Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 13:304–311.
2. Heep, M., Rieger, U., Beck, D. and N. Lehn. 2000. *Mutations in the beginning of the rpoB gene can induce resistance to rifamycins in both Helicobacter pylori and Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob. Agents Chemother. 44:1075–1077.
3. Ling, D. I., Zwerling, A. A., and M. Pai. 2008. *GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis*. Eur. Respir. J. 32:1165–1174.
4. Parsons, L. M., Somoskovi, A., Gutierrez, C., Lee,

E., Paramasivan, C. N., Abimiku, A., Spector, S., Roscigno, G., and J. Nkengasong. 2011. *Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities*. Clin. Microbiol. Rev. 24:314–350.

5. Sandgren, A., Strong, M., Muthukrishnan, P., Weiner, B. K., Church, G. M. and M. B. Murray. 2009. *Tuberculosis Drug Resistance Mutation Database*. PLoS Med. 6:e132–e136.

6. Theron, G., Peter, J., van Zyl-Smit, R., Mishra, H., Streicher, E., Murray, S., Dawson, R., Whitelaw, A., Hoelscher, M., Sharma, S., Pai, M., Warren, R., and K. Dheda. 2011. *Evaluation of the Xpert(R) MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 184:132–140.

7. World Health Organization. 2008. *Molecular line probe assays for the rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), Policy Statement*. WHO, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/tb/laboratory/lpa_policy.pdf.

Rezumat

Testul molecular genetic (Line Probe Assay) disponibil comercial MTBDRplus ver2.0 (Hain Lifescience, Nehren, Germany) a fost evaluat pentru abilitatea de depistare a *M.tuberculosis* și mutațiilor care conferă rezistență la Isoniazidă și Rifampicină direct din specimene clinice microscopice pozitive și negative. Au fost examinate în total 348 probe: 73.9% dintre care microscopice negative și 23.3% probe au fost microscopice pozitive. 104 din 257 probe microscopice negative, au fost pozitive prin cultură și 20 au fost negative și prin cultură, diagnosticul de tuberculoză la acești pacienți fiind confirmat prin metode clinice și radiologice. MTBDRplus ver.2 a demonstrat o sensibilitate de 94.3% și specificitate de 96.0%. În concluzie, MTBDRplus ver2.0 este un test rapid cu o sensibilitate majoră pentru depistarea *M.tuberculosis* în specimene clinice microscopice pozitive și negative, care permite determinarea sensibilității către Rifampicină și Isoniazidă, și poate ușor fi implementată în practica de rutină a laboratoarelor de profil.

Cuvinte-cheie: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculoză, rezistentă, test rapid, metodă molecular-genetică.

Summary

Line Probe Assay commercially available genotype MTBDRplus ver2.0 (Hain Lifescience, Nehren, Germany) was evaluated for its ability to detect *M.tuberculosis* and while mutations that confer resistance to rifampicin and isoniazid directly from clinical samples of patients who are positive and negative microscopic. Were investigated in total 348 samples: 257 (73.9%) of them were microscopic - negative, 12 samples were excluded and 81 (23.3%) were microscopically - positive. 104 of 257 microscopic samples - negative, were found to be positive by culture

method and 20 were negative according to laboratory data, but positive based on clinical symptoms. MTBDRplus ver.2.0 genotype has a sensitivity of 94.3% and a specificity of 96.0%. In conclusion, the MTBDRplus ver2.0 is a rapid test and highly sensitive for detecting *M.tuberculosis* strains in clinical samples with positive and negative microscopy, information on sensitivity to rifampicin (RIF) and isoniazid (INH), which can be easily included in routine laboratory work.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, resistance, rapid test, molecular-genetic method.

Резюме

Новая версия молекулярно-генетического метода для выявления туберкулеза и устойчивости к Рифампицину и Изониазиду (Line Probe Assay) MTBDRplus ver.2.0, оценивали с имеющимся в продаже версией 1. Обе версии сравнивали по способности обнаруживать *M.tuberculosis* непосредственно из микроскопически положительных и отрицательных клинических образцов пациентов. Сравнивали способность методов выявить мутации, которые придают устойчивость к Рифампицину и Изониазиду. Были исследованы 348 проб: 73,9% из них были микроскопические – отрицательные и 23,3% были микроскопически - положительные. 104 из 257 микроскопически отрицательных образцов, были признаны положительными методом культуры и 20 были отрицательными в соответствии с лабораторными данными. MTBDRplus ver.2.0 имеет чувствительность 94,3% и специфичность 96,0% и является очень чувствительным экспресс-тестом для выявления *M.tuberculosis* в клинических образцах с положительной и отрицательной микроскопии, а также предоставляет информацию о чувствительности к Рифампицину (РИФ) и Изониазиду (изониазид), который может быть легко включен в рутинной работы профильной лаборатории.

Ключевые слова: Микобактерия туберкулеза, туберкулез, устойчивость, экспресс-тесты, молекулярно-генетический метод.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОТНОШЕНИЯ ПРАВДОПОДОБИЯ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Елена Сергеевна Каган, кандидат технических наук, доцент кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики Государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово;

Татьяна Владимировна Пьянзова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово

Учреждения, в которых выполнялась работа:

Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет» Минобрнауки Российской Федерации; Kemerovo State University

Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Kemerovo State Medical Academy

Автор ответственный за переписку с редакцией:

Пьянзова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии Государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 650025 г. Кемерово, ул. Чкалова 20-14

Эл. Почта: tatyana_vezhnina@mail.ru
Тел.: 8-903-941-46-34

Введение

Анализ литературных данных показывает, что социальные особенности больных туберкулезом выделяются среди наиболее значимых при неблагоприятном исходе заболевания, т.к. социальная дезадаптация часто является предиктором досрочного прерывания курса химиотерапии или перерывов в ее проведении [1,4]. Однако, если социальные факторы больных туберкулезом изучены достаточно, практически отсутствуют исследования, посвященные алгоритмам комплексной оценки факторов риска, влияющих на эффективность проводимых лечебных мероприятий. Такая оценка позволит прогнозировать вероятность возникновения неблагоприятных исходов лечения и на ее основе может быть разработана программа медико-социального сопровождения пациента. Одним из алгоритмов, используемых в медицине для комплексной оценки факторов риска, является метод отношения правдоподобия. **Целью настоящего исследования** явилось оценка возможности применения метода отношения правдоподобия для комплексной оценки социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 10398 пациентов с впервые выявленным туберкулез легких и рецидивом заболевания. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 7249 чел., у которых курс лечения признан эффективным, 2-ю группу – 3149 пациентов с неэффективным исходом химиотерапии. Из выборки исключались больные с исходом курса «отрыв от лечения», т.е. прервавшие терапию на 2 и более месяца. Использовалась компьютерная база данных «Мониторинг лечения туберкулеза». Для комплексной оценки факторов риска неэффективного исхода лечения применялся метод отношения правдоподобия, который представляет собой модификацию байесовского подхода [2, 5].

Результаты и обсуждение

На момент начала химиотерапии производилась оценка характеристик пациента, каждая из которых представлялась в виде уровней или классов. Так, например, фактор «возраст» при оценке риска неблагоприятного исхода туберкулеза может быть представлен в виде уровней: 1) 18-40 лет; 2) старше 40 лет. А фактор «социальный статус» может быть представлен следующими классами: 1) неработающие, 2) инвалиды по общему заболеванию, 3) пенсионеры, 4) состоит на бирже труда, 5) работающие, 6) учащиеся.

На первом этапе в каждой группе пациентов рассчитывалась относительная частота (оценка вероятности) пациентов, принадлежащих к каждому уровню (классу) фактора. Данные величины обозначались соответственно P_{ij}^1 и P_{ij}^2 , где j - номер класса (уровня) i -го фактора. На втором этапе для каждого уровня фактора определялись коэффициенты отношения правдоподобия (ОП)

по формуле: $k_{ij} = \frac{P_{ij}^1}{P_{ij}^2}$. Данные коэффициенты по-

казывают насколько правдоподобнее вероятность неблагоприятного исхода по сравнению с вероятностью благоприятного исхода. В том случае, если фактор не влиял на значение результативного признака, то значения относительных частот по каждому из уровней факторов в сопоставляемых группах были одинаковы и значения соответствующих коэффициентов правдоподобия равны 1.

После того как для каждого из выделенной группы факторов и всех уровней определены коэффициенты отношения правдоподобия, для каждого пациента могут быть рассчитаны индивидуальные комплексные оценки риска неэффективности лечения, как произведение соответствующих ему коэффициентов правдоподобия.

Такой подход применим, если в сравниваемых группах находится одинаковое количество пациентов, т.е. вероятность эффективного и неэффективного исхода лечения одинакова. Однако в нашем случае неблагоприятный исход наблюдался у 30,28% всех пациентов, а благоприятный у 69,72%.

Тогда величина $K = \frac{30,28}{69,72} \approx 0,43$ отражает на-

сколько вероятнее возможность неблагоприятного исхода по сравнению с благоприятным. Для более удобной интерпретации полученных результатов предлагается каждый коэффициент правдоподобия разделить на величину K . В таблице 1 представлены данные исходов курсов химиотерапии для больных с различным социальным статусом.

Так, например, риск неэффективного лечения у неработающих 1,46 раз превышает среднюю вероятность риска неэффективного лечения.

В таблице 2 представлена информация о значениях коэффициентов ОП для всех уровней группы факторов социального риска. Для определения комплексной оценки риска неэффективности лечения каждого пациента должны быть перемножены соответствующие ему коэффициенты ОП.

Примеры.

Пациент Н.- это мужчина 35 лет; проживающий в районном центре, работающий, не относящийся к социальной группе риска и не бывавший в местах лишения свободы. Риск неэффективности лечения по группе социальных факторов для пациента Н. будет вычисляться по формуле:

$$P_{nef} = 0,92 \cdot 1,08 \cdot 0,81 \cdot 0,47 \cdot 0,71 \cdot 0,95 \approx 0,255$$

Таким образом, риск неэффективности лечения у данного пациента почти в 4 раза ниже, чем средний риск неэффективности лечения равный 1.

Пациентка О. – женщина, 51 год, проживающая в городе, неработающая, злоупотребляет алкоголем, в местах лишения свободы не была. Тогда риск неэффективности лечения по группе социальных факторов для пациентки О. будет равен:

$$P_{nef} = 1,09 \cdot 0,85 \cdot 1,04 \cdot 1,46 \cdot 1,79 \cdot 0,95 \approx 2,39$$

Во втором примере риск неэффективности лечения более чем в 2 раза превышает среднегрупповой показатель.

Для определения величин минимального и максимального рисков необходимо перемножить соответствующие минимальные и максимальные коэффициенты каждого из факторов рассматриваемой группы. Для данного примера минимальное значение риска, используя данные представленные в таблице 2, будет определяться следующим образом:

$$P_{min} = 0,92 \cdot 0,85 \cdot 0,81 \cdot 0,42 \cdot 0,71 \cdot 0,79 \approx 0,15$$

Максимальное значение риска, используя дан-

Таблица 1

Определение коэффициентов ОП по фактору «Социальный статус»

Фактор риска «социальный статус»	Всего	Группы пациентов				ОП
		1-ая n=7249		2-ая n=3149		
	Абс.	Абс.	%	Абс.	%	
Неработающие	5105	3126	61,23	1979	38,77	1,46
Инвалиды по общему заболеванию	733	493	67,26	240	32,74	1,12
Пенсионеры	986	666	67,55	320	32,45	1,10
Состоит на бирже труда	54	42	77,78	12	22,22	0,66
Работающие	3346	2775	82,93	571	17,07	0,47
Учащиеся	174	147	84,48	27	15,52	0,42

Таблица 2

Коэффициенты ОП для социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии

№	Фактор		ОП	№	Фактор		ОП		
1	Возраст	18-40 лет	0,92	5	Социальная группа риска	Не выявлено на момент взятия на учет	0,71		
		Более 40 лет	1,09			Прибывшие из ИТУ, СИЗО, ИВС	0,97		
2	Пол	Мужчины	1,08			Лица БОМЖ	4,24		
		Женщины	0,85			Из учреждений социальной защиты	0,89		
3	ПМЖ	Город	1,04			Хронический алкоголизм	1,79		
		Село	0,81			Зависимость от опиатов (наркомания)	1,97		
4	Социальный статус	Неработающие	1,46			6	Пребывание в МЛС	Крайне низкий уровень жизни	1,05
		Инвалиды по общему заболеванию	1,12					В МЛС не был	0,95
		Пенсионеры	1,1					Освободился менее года	0,79
		Состоит на бирже труда	0,66					1-3 года назад	1,66
		Работающие	0,47	Более 3-х лет назад	1,53				
		Учащиеся	0,42						

ные представленные в таблице 2, будет определяться следующим образом:

$$P_{\max} = 1,09 \cdot 1,08 \cdot 1,04 \cdot 1,46 \cdot 1,97 \cdot 1,66 \approx 5,85$$

Таким образом, по выделенной группе социальных факторов риск неэффективности лечения туберкулеза будет заключаться в пределах от 0,15 до 5,85. Чем ближе значение индивидуального риска для пациента к максимальному значению, тем больше оснований для отбора этого пациента в группу наибольшего риска.

Для упрощения расчетов вместо коэффициентов отношения правдоподобия А. А. Генкин и Е. В. Гублер (1973) [2] предложили использовать вместо данных коэффициентов логарифмы их значений. Используя этот подход, минимальное и максимальное значение риска по группе социальных факторов будет определяться следующим образом:

$$\lg P_{\min} = \lg 0,92 + \lg 0,85 + \lg 0,81 + \lg 0,42 + \lg 0,71 + \lg 0,79 \approx -0,83$$

Максимальное значение риска вычислено по следующей формуле:

$$\lg P_{\max} = \lg 1,09 + \lg 1,08 + \lg 1,04 + \lg 1,46 + \lg 1,97 + \lg 1,66 \approx 0,77$$

Для выделения групп с наибольшей вероятностью риска неблагоприятного исхода курса химиотерапии предлагается разделить диапазон изменения риска на три интервала.

В данном случае может быть предложена, следующая градация: от -0,83 до -0,1 – группа благоприятного прогноза; от -0,09 до 0,25 – группа среднего риска; от 0,26 до 0,77 – группа неблагоприятного прогноза.

Логарифм отношения правдоподобия для каждого уровня фактора риска, умноженный на 10, называют его диагностическим коэффициентом ($(DK(x_{ij}))$). Данные коэффициенты использованы для получения интегральной оценки социального риска пациента, применение которого наряду с другими факторами позволило повысить работоспособность логистической модели, прогнозирующей неблагоприятные исходы лечения.

Заключение

Таким образом, метод отношения правдоподобия и рассчитанные на его основе диагностические коэффициенты могут быть использованы для комплексной оценки факторов риска неэффективного исхода лечения больных туберкулезом. Предложенный алгоритм разделения диапазона коэффициентов ОП на интервалы, позволяет выделить группу больных с высоким риском неблагоприятного исхода лечения.

Литература

1. Альмитова Р.А. *Прогнозирование туберкулеза легких по медико-социальным факторам риска // Проблемы управления здравоохранением.* - 2004. - № 1. - С. 29-33.
2. Генкин А.А., Гублер Е.В., *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.* –Л.: Медицина, 1973, с. 62-86.
3. Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. *Социальные технологии при оказании противотуберкуле...*

кулезной помощи // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - № 7. – с.11-15.

4. Сельцовский П.П. *Социальный портрет впервые выявленного больного туберкулезом в Москве* // Социология медицины. - 2003. - №2. - С. 35-37.

5. Шиган Е.Н. *Применение современных математических подходов и вычислительных средств в здравоохранении*. – М.: Издательство САМУС. – 1973. – с.41.

Rezumat

Pentru estimarea complexă a factorilor de risc a tratamentului inefficient s-a utilizat metoda raportului verosimilității (RV). Obiectul studiului a fost de 10398 pacienți adulți, caz nou și recidivă a tuberculozei pulmonare. Pacienții au fost divizați în 2 grupe: I – 7249 persoane cu cursul tratamentului de bază eficient, II – 3149 pacienți cu tratament inefficient. La prima etapă, prin utilizare a diferitor procedee statistice, a fost formată grupa factorilor sociali, care au contribuit la ineficiența tratamentului. Toate variabilele au fost prezentate în formă de nivele sau clase. Pentru fiecare nivel de factor se calcula coeficiențele raportului verosimilității, în baza cărora s-au calculat coeficienții de diagnostic, care permit estimarea integrală a factorilor de risc sociali. Utilizarea estimării integrale a factorilor de risc sociali permite de a evidenția grupa pacienților cu risc crescut de rezultatul nefavorabil al tratamentului.

Cuvinte-cheie: Tuberculoză, eficacitate tratamentului, factori de risc.

Резюме

Для комплексной оценки факторов риска неэффективного исхода лечения использовался метод отношения правдоподобия (ОП). Объектом исследования явились 10398 взрослых больных с впервые выявленным и рецидивами туберкулеза легких. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 7249 чел., у которых курс лечения признан эффективным, 2-ю группу – 3149 пациентов с неэффективным исходом химиотерапии. На первом этапе с помощью различных статистических процедур была сформирована группа социальных факторов, влияющих на неэффективный исход лечения. Все переменные были представлены в виде уровней или классов. Для каждого уровня фактора рассчитывались коэффициенты отношения правдоподобия, на основе которых были вычислены диагностические коэффициенты, позволяющие получать интегральную оценку социальных факторов риска. Использование интегральной оценки социальных факторов риска позволяют выделить группу больных с высоким риском неблагоприятного исхода лечения

Ключевые слова: Туберкулез, эффективность лечения, факторы риска.

Summary

For the comprehensive evaluation of the risk factors for ineffective treatment outcome the likelihood ratio (LR) method was used. The study group included 10,398 adult

new pulmonary TB patients and TB relapses. All patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 7249 patients with effective treatment; group 2 consisted of 3149 patients with ineffective outcome of chemotherapy. At the initial stage of the study a group of social factors, which have an effect on treatment outcome, was created. All variables were presented in the form of levels or classes. For each factor level the likelihood ratios were calculated. Based on LR, the diagnostic ratios were calculated which allowed for the integral evaluation of the social risk factors. The application of this evaluation helps identify a group of patients with a high risk of unfavorable treatment outcome.

Key words: Tuberculosis, treatment effectiveness, risk factors

ASPECTE DE MANAGEMENT AL ABANDONULUI TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Dmitri Sain, dr. hab., prof. cerc., *Ion Haidarli*,
dr. hab., conf. cerc., *Lidia Râvneac*, dr. în med.,
conf. cerc., *Larisa Jurja*, dr. în med., conf.
cerc., *Galina Crivenco*, dr. în med., conf. cerc.,
Tamara Tudos, dr. în med., conf. cerc., *Tatiana*
Țâmbalari, *Vitalie Țâmbalari*, dr. în med.,
Serghei Ciobanu, *Eugenia Cula*
Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”, Chișinău
e-mail: ion.haidarli@gmail.com

Introducere

Acum două decenii situația epidemiologică a tuberculozei se considera favorabilă – incidența tuberculozei constituia 39,6 și mortalitatea prin tuberculoză – 3,9 la 100 000 de populație în cadrul structurii favorabile a morbidității. Începând cu anul 1990 tuberculoza a evoluat în epidemie datorită crizei social-economice și finanțării insuficiente a ocrotirii sănătății. În anul 1993 Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat tuberculoza problemă globală de sănătate publică și a recomandat guvernelor tuturor țărilor să elaboreze Programe Naționale Antituberculoase bazate pe strategia DOTS.

În legătură cu înrăutățirea continuă a situației epidemiologice – după calculele experților în Republica Moldova nivelul statistic al morbidității în anul 2000 de 68,5 nu corespundea limitei de 150 la 100 000 de populație în condițiile implementării corecte a strate-

giei DOTS – Guvernul a adoptat Programe Naționale de Control și Profilaxie a Tuberculozei, bazate pe strategia DOTS.

Implementarea reușită a Programelor este posibilă doar în îndeplinirea tuturor obiectivelor strategiei, acordând o atenție deosebită depistării active și pasive a tuberculozei și tratamentului de ambulator.

Rezultatul final al tratamentului tuberculozei este mult condiționat de depistarea precoce și tratamentul direct observat (DOT). Actualmente funcționează deja stabil sistemul de asigurare medicală obligatorie, iar rețeaua medicală primară este reprezentată de instituția medicinei de familie. Deoarece majoritatea pacienților cu tuberculoză, prima solicitare de asistență medicală o face la unitățile sanitare generale, acestea au o bună ocazie de a stabili relații constructive cu pacientul. Totodată, în legătură cu durata chimioterapiei, în special a tuberculozei multidrog-rezistentă (MDR-TB), este dificilă menținerea voinței pacientului de respectare a regimului de tratament și de vindecare, însă cadrul medical la care este dirijat pacientul cu suspiecție la tuberculoză, poate pune bazele atitudinii corecte a pacientului față de tratament.

Este cunoscut că întreruperea frecventă a tratamentului duce la dezvoltarea rezistenței la drogurile antituberculoase și acest fenomen în ultimii 20 de ani a crescut de la 25,6% în anul 1997 la 35,4% în anul 2008. Mai mult, MDR a crescut de la 3,7% la 24,8% respectiv [1].

Scopul studiului. Evaluarea aspectelor cauzale și de management al abandonului tratamentului antituberculos.

Material și metode. Pentru evaluarea aspectelor cauzale ale abandonului tratamentului au fost analizate ponderea și structura clinico-microbiologică a abandonului din perioada 2007-2009. S-au utilizat baza de date SIME TB și datele centralizate de la Biroul Național de Statistică [2].

Rezultate. Studiul retrospectiv a demonstrat că în anul 2007 au fost declarate 5 325 de cazuri (noi și recidive) de tuberculoză. Abandon și întrerupere repetată a tratamentului au comis 570 de pacienți (10,7%). Din totalul de abandon ponderea baciliferilor (BAAR-pozitivi) a constituit 31,4% (179 de pacienți).

În anul 2008 din 4 970 de cazuri (noi și recidivă) de tuberculoză, abandonul și întreruperea tratamentului antituberculos a constituit 11,5% (572 de pacienți). Baciliferii (BAAR-pozitivi) în cadrul abandonului au constituit 30,6% (175 de pacienți).

Rata îmbolnăvirilor cu tuberculoză (cazuri noi și recidive) a scăzut în anul 2008 versus anul 2007 cu 6,6%, iar ponderea abandonului a crescut cu 0,8% și ponderea baciliferilor în cadrul abandonului a scăzut cu 1,2%.

În anul 2009 din 4744 de îmbolnăviri (3 804 cazuri noi și 940 cazuri de recidivă), abandonul a constituit 10,0% (477 de pacienți), fiind în scădere față de anul 2007 cu 0,7% și față de anul 2008 – cu 1,5%. Abandonul tratamentului DOTS Plus I-au comis 70 de pacienți și ponderea acestora constituie 14,6% din totalul de abandonuri. Din 3804 cazuri noi, abandonul tratamentului I-au făcut 238 de pacienți cu tuberculoză pulmonară BAAR-pozitivă și constituie 6,2%. Din cazurile de recidivă a tuberculozei (940) tratamentul antituberculos a fost abandonat de 89 pacienți (9,4%), inclusiv 73,0% (65) BAAR-pozitivi și 26,9% (24) BAAR-negativi. Conform fazei procesului tuberculos, distrucția era prezentă la 67,7% (323).

Conform tipului cazului de tuberculoză în structura abandonului predomină din rândul cazurilor noi – 49,9% și din rândul cazurilor după întrerupere repetată – 19,1%; 9,8% constituiau cazurile după eșec, 1,5% – cazurile cronice și 0,6% – cazurile cu tratamentul inițiat în străinătate.

În general mai frecvent fac abandon pacienții din mediul rural (52,2%). Pe sexe predomină net pacienții bărbați (83,2%), raportul fiind de 4,9/1 pentru bărbați. În cadrul abandonului, ponderea BAAR-pozitivi prin microscopie constituie 68,3% și prin cultură – 49,0%. Maladii concomitente erau prezente la 25,6% (122), inclusiv infecția HIV – 16,4%, alcoolism – 69,5%, narcomanie – 9,0%, psihopatii – 4,9%.

Din datele prezentate reiese necesitatea acordării atenției deosebite dezvoltării simptomelor psihiatrice. Sprijinul psihologic este foarte eficient în susținerea tratamentului complex. În prezența simptomelor severe de depresie sau a psihozei și lipsei posibilității consultului psihiatric, medicul curant ar fi nevoit să administreze preparate psihotrope până la consultul specialistului.

În anumite cazuri pacientul evită luarea medicamentelor pe motiv că i se acordă atenție insuficientă tratamentului efectelor secundare. În astfel de cazuri, se cer acțiuni mult mai energice întru înlăturarea efectelor secundare ale tratamentului. Este necesară estimarea consumului de alcool și substanțelor narcotice de către pacient. Deși comportamentul pacientului, în astfel de cazuri, este dificil de monitorizat, educația sanitară a pacientului și consultația pe probleme legate de dependența de droguri, pot fi utile. Asistență suplimentară pot oferi grupele de sprijin și “programele de 12 pași”, cum ar fi “Alcoolicii anonimi”, care (dacă ele există) sunt chemate să acopere pacienții cu sputa negativă. Acești pacienți necesită determinarea oportună a efectelor alcoolului și ale drogurilor narcotice și spitalizare în instituții specializate pentru tratament complex în comun cu psihiatrii sau narcologii, deoarece aceștia dezvoltă encefalopatie și

degradare mentală, adesea ei nu numai încalcă regimul de tratament și fac abuz de alcool chiar în cadrul spitalului, ci și abandonează tratamentul. Astfel de pacienți în anul 2009 au constituit 8,7% din totalul de cazuri noi, însă din numărul de contingente BK-pozitivi, ponderea acestor pacienți constituie 10,7%. Această cifră pare a fi mică, însă din numărul declarat cu alcoolism cronic și cu abuz de alcool (416) ea constituie 57,2%.

Tratamentul TB MDR trebuie făcut sub observare directă (DOT). Cu toate acestea, chiar și în aplicarea tratamentului DOT, un anumit număr de pacienți nu respectă regimul de tratament și se eschivează de la luarea medicamentelor. În controlul tuberculozei o importanță deosebită poartă aspectele de gen și, deși în Republica Moldova, raportul bărbați/femei este de 1/3, femeile sunt afectate, în special, în perioada activității reproductive, care generează probleme grave de infecție tuberculoasă familială cu îmbolnăvirea copiilor. Mai mult decât atât, sarcina la femei complică evoluția tuberculozei, în special MDR TB, și duce la întreruperea tratamentului pe termen lung. Pentru asigurarea aderenței la tratament, este recomandabilă tactica acordării pacientului anumitor “mijloace” și “stimulente”. Diferența dintre cele două concepte constă în faptul că “mijloacele” sprijină pacientul în respectarea regimului de tratament (de exemplu, bilete pentru transportul călătorie până la instituția medicală), în timp ce “stimulentele” sunt recompensă pentru aderență. Drept stimulente pot fi bilete suplimentare de transport, pachete cu alimente (eliberate la sfârșitul săptămânii pe parcursul căreia pacientul a respectat regimul de tratament), articole de îmbrăcăminte, indemnizații bănești sau alimentare în instituția în care pacientul ia medicamentele. Diferența dintre “mijloace” și “stimulente” adesea este neclară. De exemplu, un set de produse alimentare poate fi pentru pacient drept stimul în continuarea tratamentului, cât și mijloc de asigurare a alimentării pacientului și ameliorării eficacității tratamentului. La mijloace și stimulente sunt referite, de asemenea, programele educaționale pe tuberculoză pentru pacienți și familiile acestora, consultarea lucrătorilor sociali, asistența medicală complexă, delegarea asistenților sociali din rândul populației locale în ajutorul lucrătorilor medicali pentru deservirea anumitor pacienți, tratamentul pacientului drog-dependent, oferirea adăpostului pacienților pribegi, livrarea medicamentelor în școli, la domiciliu sau la locul de muncă, astfel încât pacienții să nu încalce programul de luare a medicamentelor, și de asemenea, acordarea asistenței medicale ținând cont de particularitățile social-culturale locale.

Programul Național de Control al tuberculozei include o secțiune specială de sprijin și asigurare soci-

ală pentru pacienții cu tuberculoză pe perioada tratamentului și în caz de invaliditate, însă, de la bugetele locale se acordă doar o singură dată ajutor material în limita de \$ 50-150 pe an. Unui grup separat de pacienți care posedă poliță de asigurare în perioada de tratament al tuberculozei (4-6 luni) se eliberau cupoane pentru procurarea produselor alimentare în magazine, însă ponderea acestei categorii nu depășea 1/3, iar în legătură cu criza din 2010, această practică a fost stopată. Pacienților cu TB MDR cupoane se eliberează pentru întreaga perioadă a tratamentului (24 de luni), indiferent de prezența poliței de asigurare a Fondului Global, însă aceasta nu funcționează permanent, și 13% de pacienți întrerup tratamentul înainte de termen.

Un motiv important pentru întreruperea sau stoparea tratamentului este toleranța joasă sau intoleranța drogurilor antituberculoase. Practica demonstrează că pacienții adesea nu declară reacțiile adverse, întrerup samavolnic tratamentul pe câteva zile fără prevenirea medicului, contribuind astfel la complicarea evoluției bolii și privând medicul de posibilitatea de a face corecții în regimul de tratament sau de a administra tratamentul reacțiilor adverse.

Când tratamentul este întrerupt samavolnic, se vor face eforturi sporite în conștientizarea pacientului despre semnificația efectuării întregului curs de tratament antituberculos. Se vor analiza detaliat cauzele întreruperii tratamentului și se vor lua măsuri întru rezolvarea problemelor complicate care impun pacientul să recurgă la astfel de comportament. Deseori, este necesară gestionarea mai activă a efectelor secundare, sau ajustarea schemei de administrare a medicamentelor. După posibilități se vor evita modificări ale regimului de tratament, deoarece aceasta ar diminua importanța luării medicamentelor administrate și ar provoca alți pacienți la insistență de modificare a regimului de tratament. La pacientul pornit spre întreruperea tratamentului este necesară evaluarea gradului de severitate a stării de depresie și nivelului de abuz de alcool sau narcotice. Pe viitor se cere o estimare exigentă a posibilității de utilizare a mijloacelor și stimulentele, care sunt în măsură să asigure respectarea regimului de tratament de către pacient. Când pacientul refuză toate ofertele și insistă asupra stopării tratamentului, el trebuie să semneze documentul respectiv despre refuz de tratament.

În legătură cu penuria de cadre medicale superioare și medii în instituțiile de ftiziopneumologie, cât și în Centrele medicilor de familie, a fost organizată „Asociația pentru protecția drepturilor pacienților cu tuberculoză” din rândul persoanelor vindecate, care vor îndeplini obligațiile de asistent medical în control și respectarea regimului de tratament.

Actualmente raportul medic/pacient este reglementat de Codul Model de etică (deontologie), precum și drepturile și obligațiunile pacientului asigurat. Pornind din gravitatea problemei, este planificat un studiu științific în scopul determinării cauzelor concrete și factorilor concomitenți al întreruperii tratamentului, și elaborării recomandărilor privind gestionarea acestor pacienți și înlăturarea cauzelor, care contribuie și provoacă întreruperea frecventă a tratamentului.

Concluzii. Manifestările incompliancei – abandonul, întreruperea repetată a tratamentului – au devenit una dintre cele mai actuale probleme în rata reușitei tratamentului antituberculos, care necesită studiere și rezolvare. Rata incidenței globale a tuberculozei a scăzut în anul 2009 versus anul 2008 cu 3,9% și versus anul 2007 cu 10,9%, iar media ponderii abandonului în perioada 2007-2009 constituie 10,7%. Scăderea ponderii abandonului în perioada 2007-2009, fiind menținută în continuare, se va rezulta cu fortificarea capacităților de control al tuberculozei sensibile și multidrogrezistente și va contribui la creșterea ratei de succes în tratamentul antituberculos conform principiilor OMS și prevederilor PNCPTB. În reușita tratamentului antituberculos, o deosebită valoare capătă identificarea factorilor de risc asociați eșecului terapeutic și abandonului în rândul pacienților cu tuberculoză supuși tratamentului conform strategiei DOTS.

Bibliografie

1. Sain D., Crudu V., Moraru N., Nepoliuc L., Cula E., Râvneac L., Haidarlî I. Tuberculoza multidrogrezistentă: realizări și probleme. *Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice*. Chișinău, 2008: P. 12-19.

2. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, anii 2000-2009.

Rezumat

S-au analizat ponderea și structura clinico-microbiologică a abandonului tratamentului antituberculos din perioada 2007-2009. Rata incidenței globale a tuberculozei a scăzut în anul 2009 versus anul 2008 3,9% și versus anul 2007 cu 10,9%, iar ponderea abandonului a scăzut versus anul 2008 și versus anul 2007 cu 16,3%. În reușita tratamentului antituberculos, o deosebită valoare capătă identificarea factorilor de risc asociați eșecului terapeutic și abandonului în rândul pacienților de tuberculoză supuși tratamentului conform strategiei DOTS. Este necesară acordarea atenției deosebite dezvoltării la pacient a simptomelor psihiatrice și în legătură cu aceasta au fost organizate și legalizate „Asociația pentru protecția drepturilor pacienților cu tuberculoză” din rândul persoanelor vindecate, care vor îndeplini

obligațiile de asistent medical în controlul regimului de tratament.

Cuvinte-cheie: Tuberculoză, rezistența, tratament, abandon.

Summary

National Tuberculosis Program (NTP) based on the DOTS strategy. NTP has provided the primary healthcare network involvement in the identification and controlled treatment of tuberculosis patients during the continuation phase in the outpatient settings. Proportion of patients discontinuing therapy for 2 months and more over the past four years has remained at 16,3%. NTP includes a special section of social support and social services for TB patients during treatment. Analysis of the category of patients that often interrupt treatment has permitted to distinguish of patients with pathology that requires treatment together with a psychiatrist or narcologist. We have organized “Association for the Protection of the Rights of TB patients”. This Association is formed from persons cured of TB, which will be physician assistants to control and adherence.

Keywords: Tuberculosis, resistance, treatment, abandon.

Резюме

Изучены удельный вес и клинко-микробиологическая структура прекращения противотуберкулезного лечения в периоде 2007–2009. Констатировано снижение удельного веса глобальной заболеваемости в 2009 году против 2008 год на 3,9% и против 2007 год на 10,9%, а удельный вес прекращения лечения за 2009 год снизился против 2008 и 2007 гг. на 16,3% (соответственно). Анализ категории больных часто прерывающих лечение позволил выделить пациентов с патологией, требующей лечения совместно с психиатром или наркологом. Была организована «Ассоциация по защите прав больных туберкулезом» из числа лиц излеченных от туберкулеза, которые будут выполнять обязанности помощников врача по предупреждению самовольного прекращения лечения.

Ключевые слова: Туберкулез, устойчивость, лечение, отказ.

UNELE ASPECTE ALE CO-INFECȚIEI TB/HIV ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Dmitri Sain*¹, dr. hab., prof. cerc., *Constantin Iavorschi*¹, dr. hab., prof. cerc., *Ion Haidarli*¹, dr. hab., conf. cerc., *Elena Tudor*¹, dr. în med., conf. cerc., *Lidia Râvneac*¹, dr. în med., conf. cerc., *Nicolae Nalivaico*¹, dr. în med., conf. univ., *Sofia Alex andru*¹, *Tatiana Țâmbalari*¹, *Gabriela Ionașcu*²

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”¹, USAID-Program OMS HIV/SIDA²
e-mail: ion.haidarli@gmail.com

Introducere

Unul din principalele obiective ale Strategiilor și Programelor Naționale de Dezvoltare este stoparea răspândirii tuberculozei către anul 2015 și reducerea ratei mortalității prin tuberculoză de la 16,0 în 2002 la 10,0 (la 100,000 populație).

În pofida eforturilor referitor la implementarea Programelor, incidența tuberculozei continuă să rămână înaltă, iar ponderea TB MDR în cazul pacienților tratați anterior este de 50,8%. Mai mult, în ultimul deceniu unul din factorii de bază care influențează negativ eficiența controlului tuberculozei a devenit HIV-infecția. Riscul dezvoltării tuberculozei la persoanele HIV-pozitive în medie este de 50% pe parcursul întregii vieți [4]. Actualmente, la seropozitivi mortalitatea prin tuberculoză constituie circa 30%. Este estimat că 1,0% din toate cazurile noi de tuberculoză, sunt co-infectate HIV [2, 3].

Scopul lucrării. Studierea particularităților tuberculozei în co-infecția HIV.

Material și metode. Pentru evaluarea particularităților tuberculozei la pacienții cu co-infecția HIV s-au analizat datele din 92 foi de observație clinică a pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată cu HIV-infecția, care s-au aflat la tratament în Spitalul municipal de Ftiziopneumologie în perioada 2006-2009 și s-au utilizat baza de date SIME TB și datele centralizate de la Biroul Național de Statistică [1].

Rezultate și discuții

Conform datelor studiului retrospectiv în perioada 1987-2007 din totalul de persoane HIV-pozitive, pacienții cu sindromul imunodeficienței au constituit 12,7% (528 persoane), 48,3% (255) fiind în asocieră cu tuberculoza. Pe localități HIV-infecțate în mun. Chișinău au fost înregistrate 190 persoane. Cea mai înaltă rată a prevalenței sindromului imunodeficienței

s-a notificat în mun. Bălți (234 pacienți), unde fiecare al patrulea bolnav de tuberculoză, caz nou, era asociat cu HIV-infecția.

În Republica Moldova până în anul 2000 cazurile de co-infecție erau unice, începând cu anul 2003 s-a notificat o creștere considerabilă a ponderii co-infecției TB/HIV. Prevalența HIV-infecției la pacienții cu tuberculoză a constituit 2,65% în anul 2008. În unele comunități (mun. Bălți și Tiraspol, penitenciare) rata co-infecției depășește 5% în prevalența tuberculozei. S-au depistat circa 200 cazuri de co-infecție TB/HIV, inclusiv 12 – cu tuberculoză multidrogrezistentă.

Pe parcursul perioadei 2001-2005 în controlul co-infecției TB/HIV s-au obținut și unele succese – acces la diagnosticul HIV-infecției pentru pacienții cu tuberculoză, acces la diagnosticul tuberculozei pentru persoanele HIV-pozitive, acces la tratamentul DOTS a persoanelor co-infectate, acces la tratamentul anti-tuberculos și antiretroviral (ARV), inițierea supravegherii co-infecției, atragerea partenerilor din rândul organizațiilor internaționale și sectorul nonguvernamental, crearea Consiliului Național de Control în domeniul TB/HIV/SIDA. Au fost identificate lacunele și posibilitățile implementării și realizării Programelor Naționale de Control al TB și HIV/SIDA/ITS, precum și posibilitățile de intervenție în profilaxia HIV și tratamentul persoanelor narcodependente.

Este de menționat, că integrarea serviciilor TB și HIV/SIDA a fost deja realizată în penitenciare. În rezultatul integrării a crescut eficiența controlului co-infecției TB/HIV cu o stabilizare relativă a indicatorilor de incidență, prevalență și mortalitate.

Analiza datelor din 92 foi de observație clinică a pacienților cu tuberculoză și co-infecția HIV a demonstrat, că această asocieră afectează preponderent vârsta tânără între 20 și 40 ani (80,4%). Majoritatea pacienților (52,2%) sunt cazuri noi de tuberculoză, 25,0% – recidive și 22,8% – eșec, abandon, cronici. De asemenea majoritatea pacienților (53,9%) sunt BAAR-pozitivi și cu forme extinse de tuberculoză. Contact cu bolnavi de tuberculoza s-a constatat la 58,7% de pacienți, inclusiv 2/3 reveniți din penitenciare, 17,2% de pacienți suferă de narcomanie. Pondere decesului prin TB/HIV constituie 20,2%, inclusiv 1/3 din rândul cazurilor noi de tuberculoză. Pe parcursul primului an (2006) au decedat peste două treimi de pacienți cu co-infecție aflați la tratament anti-tuberculos.

Prin Ordinul nr. 180 din 08.05.2007 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova” (Anexa 16), a fost aprobat Managementul co-infecției TB/HIV: coordonatorul TB/HIV la nivel național este coordonatorul PNCPT și la nivel teritorial coordonatorul TB-HIV/

SIDA este coordonatorul teritorial DOTS sau persoana delegată de el. Responsabilitățile coordonatorului TB/HIV sunt:

- Organizarea măsurilor de depistare a persoanelor HIV-pozitive din rândul pacienților cu tuberculoză;
- Organizarea măsurilor de diagnostic precoce al tuberculozei din rândul persoanelor HIV-pozitive;
- Organizarea măsurilor de tratament antituberculos al pacienților cu co-infecție TB/HIV;
- Organizarea asigurării cu consultanță în tratamentul antiretroviral a specialiștilor Programului Național de Control HIV/SIDA/ITS;
- Organizarea măsurilor de control al infecției întru minimalizarea riscului reinfectării pacienților TB/HIV;
- Organizarea măsurilor de instruire profesională a personalului serviciului de ftiziopneumologie în: - consilierea pre- și post-testare pentru HIV, - diagnosticul tuberculozei la persoanele HIV-pozitive, - realizarea tratamentului antiretroviral și corijarea reacțiilor adverse a medicației antiretrovirale, terapiei paliative în faza terminală;
- Organizarea coordonării cu serviciul de narcologie pentru asigurarea accesului pacienților cu tuberculoză, TB/HIV și narcomanie la tratamentul de substituție pe perioada de spitalizare în spitalele de ftiziopneumologie;
- Organizarea terapiei paliative a pacienților TB/HIV și al infecțiilor oportuniste mai frecvent întâlnite;
- Organizarea măsurilor de tratament profilactic cu izoniazidă a persoanelor HIV-pozitive.

Conform standardelor naționale, fiecare pacient cu tuberculoză, caz nou, este testat pentru HIV. Testarea se va face la începutul tratamentului antituberculos (în caz de eșec al tratamentului se oferă o testare suplimentară). Testarea se efectuează doar cu asentimentul pacientului. Înainte de testare ftiziopneumologul efectuează consilierea pre-test, explicând beneficiile testării și regulile confidențialității. Pentru pacienții cu tuberculoză testarea este gratuită (conform Dispoziției MS nr. 87-d din 09.04.2004).

În anul 2006, Centrul SIDA a raportat 2 906 pacienți cu tuberculoză care au fost testați pentru HIV, 19 fiind depistați HIV-pozitivi. În perioada 2007-2008 seroprevalența HIV la pacienții cu tuberculoză a constituit 3,48%.

În cadrul programului de dispensarizare a persoanelor HIV-pozitive se efectuează examenul profilactic pentru tuberculoză de 2 ori pe an, care include examenul clinic, examenul sputei (prin microscopie și cultură) și radiofotografia medicală a cutiei toracice. Persoanelor HIV-pozitive li se explică simptomele care sugerează tuberculoza pentru a asigura diagnosticul precoce. Tratamentul antituberculos al persoanelor co-infectate TB/HIV se face exclusiv în unitățile medicale de ftiziopneumologie și conform schemelor standarde de tratament prescrise de către ftiziopne-

umolog. În cadrul PNCPT pacienții co-infecțați trebuie să fie amplasați în saloane conform rezultatelor microscopie/cultură/sensibilitate și în scopul minimalizării riscului re-infecțării se vor organiza saloane separate pentru co-infecțați. Tratamentul ARV este prescris de către secția specializată pentru persoane cu HIV/SIDA amplasată în Dispensarul Dermatovenerologic. Decizia de inițiere a tratamentului sau de modificare a schemei de tratament antiretroviral pe parcursul tratamentului antituberculos sau post-tratament antituberculos, aparține medicului infecționist și se va efectua în conformitate cu Protocoalele Naționale aprobate de Ministerul Sănătății în funcție de indicatorii statutului imunitar (nivel leucocite, CD4, încărcătura virală etc.). La finalizarea tratamentului antituberculos persoanele HIV-pozitive urmează a fi consultate de ftiziopneumolog la 3, 6 și 12 luni.

În legătură cu ponderea înaltă a pacienților cu tuberculoză drogdependenți și cu co-infecție TB/HIV, se impune necesitatea de coordonare a activităților cu serviciul de narcologie, aceasta fiind stipulată în Ordinul nr. 180 din 08.05.2007 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova”, care prevede: - posibilitatea de acordare a tratamentului de substituție pacienților TB și TB/HIV spitalizați în unitățile medicale de ftiziopneumologie; - continuarea tratamentului de substituție a persoanelor care deja se află în astfel de tratament; - asigurarea cu tratament de substituție a persoanelor interesate și care corespund criteriilor de selectare pentru tratament de substituție; - asigurarea tratamentului direct observat în unitățile medicale de ftiziopneumologie.

Concluzii

Asigurarea controlului efectiv și reducerea sub 3% către anul 2015 a ratei de co-infecție TB/HIV la cazurile de tuberculoză, se va realiza prin intermediul anumitor direcții de acțiune: - fortificarea capacităților în realizarea controlului efectiv al co-infecției TB/HIV; - diagnosticul, prevenirea și tratamentul tuberculozei la pacienții HIV-pozitivi; - diagnosticul, prevenirea și tratamentul HIV-infecției la pacienții cu tuberculoză; - implicarea societății civile în realizarea activităților colaborative TB/HIV.

Pentru realizarea dezideratelor menționate este necesară consolidarea colaborării între serviciul de ftiziopneumologie, medici infecționiști și de familie, serviciul de narcologie, referitor la depistarea precoce a tuberculozei la persoanele HIV-infectate și a infecției HIV la pacienții cu tuberculoză, supravegherea tratamentului antituberculos și antiretroviral, organizarea măsurilor de control și profilaxie a tuberculozei la persoanele HIV-infectate.

Bibliografie

1. Anuarul statistic „Sănătatea publică în Moldova”, anii 1987-2009.
2. Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A. *Tuberculosis guide. For low income countries*. Fourth edition, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 1996.
3. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies*. A practical manual. World Health Organization, Geneva, 1991.
4. Ascenios L., Vasquez L., Quispe N. *Drug-resistant tuberculosis in HIV-infected patients, Peru 1999-2001*.// International Journal Tuberculosis Lung Disease, 2002; 6 (10), suppl.1: 176-7.

Rezumat

Infecția HIV este un factor de bază care influențează negativ eficiența controlului tuberculozei. Riscul dezvoltării tuberculozei la persoanele HIV- pozitive în medie este de 50% pe parcursul întregii vieți. Actualmente, circa 30% de decese ale pacienților seropozitivi se produc prin tuberculoză. Este estimat că 1% din toate cazurile noi de tuberculoză, sunt co-infectate HIV.

Până în 2000 cazurile de co-infecție erau unice, începând cu anul 2003 s-a remarcat o creștere geometrică a cazurilor de co-infecție TB/HIV. Prevalența HIV la pacienții cu tuberculoză era de 2,65% în anul 2008, în unele comunități (mun. Bălți și Tiraspol, penitenciare) rata co-infecției depășește 5% din prevalența tuberculozei. Au fost depistate circa 200 cazuri de co-infecție TB/HIV, din care 12 cu tuberculoză multidrog-rezistentă.

Conform standardelor naționale, fiecare pacient cu tuberculoză, caz nou este testat pentru HIV. Testarea este gratuită și se efectuează doar cu asentimentul pacientului. În anul 2006, din 2906 pacienți cu tuberculoză testați pentru HIV, 19 au fost depistați HIV- pozitivi. Conform studiului la pacienții cu tuberculoză, efectuat în perioada 2007-2008, seroprevalența HIV a fost estimată de 3,48%.

Cuvinte-cheie: Tuberculoză, co-infecție, HIV-infecție.

Summary

HIV infection is one of the main factors that negatively influence the effectiveness of tuberculosis (TB) control. The risk of developing TB in HIV-positive is 50% throughout their lives. Currently, about 30% of mortality cases among HIV-positive patients are caused by tuberculosis. It is estimated that 1% of all new cases of TB are co-infected with HIV. The cases of co-infection had been unique before 2000, since 2003 there has been a geometric increase in cases of co-infection TB/HIV. HIV prevalence in TB patients was 2,6% in 2008. In some communities (Balti and Tiraspol, Prisons) co-infection rate exceeds 5% of TB prevalence. There were detected around 200 cases of co-infection TB/HIV, 12 of them with multidrug-resistant tuberculosis. According to national standards, each TB patient registered for the first time is tested for HIV. HIV testing is done only with the consent of the patient. In

2006, 2,906 TB patients tested for HIV, 19 - were HIV-positive. According to a study conducted in 2007-2008, an HIV-infected tuberculosis patient was 3.48%.

Keywords: Tuberculosis, co-infection, HIV-infection.

Резюме

ВИЧ-инфекция негативно сказывается на основных факторах эффективной борьбы с туберкулезом. Риск развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных составляет 50% в течение средней продолжительности жизни. В настоящее время около 30% случаев смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов, вызваны туберкулезом. Подсчитано, что у 1,0% всех новых случаев туберкулеза зарегистрирована сочетанная ВИЧ-инфекция. До 2000 года случаи сочетанной инфекции являлись уникальными, с 2003 года наблюдали резкое увеличение случаев сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ. Распространенность ВИЧ среди больных туберкулезом составляло 2,6% в 2008 году, а в городах Бельцы, Тирасполь и тюрьмах – превышает 5% от распространенности туберкулеза. Было выявлено около 200 случаев сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, включительно 12 с лекарственно-устойчивым туберкулезом. В соответствии с национальными стандартами, каждый новый случай туберкулеза тестируется на ВИЧ-инфекцию. В 2006 году из 2906 тестированных больных туберкулезом, 19 оказались ВИЧ-положительными. По данным исследования проведенного в 2007-2008 гг., распространенность ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом составило 3,5%.

Ключевые слова: Туберкулез, ко-инфекция, ВИЧ-инфекция.

AFECTAREA PULMONARĂ LA PERSOANELE HIV-INFECTATE

*Doina Rusu*¹, dr. în medicină,
*Victor Botnaru*², dr. hab. în medicină,
*Ion Haidarlî*¹, dr. hab. în medicină
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”¹
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”²
e-mail: rusu_doina@mail.ru

Introducere

Infecția HIV rămâne una dintre cele mai importante pandemii până în prezent. Actual în lume sunt înregistrate peste 33 mln persoane ce trăiesc cu HIV [8]. Odată cu creșterea numărului de persoane HIV- infectate pe întregul glob pământesc au evoluat și posibilitățile tratamentului acestei infecții. Terapia anti-

retrovirală combinată – HAART (highly active anti-retroviral therapy), implementată din anii 1996-1997, în țările înalt dezvoltate, reduce incidența infecțiilor oportuniste și sporește speranța la viață a persoanelor care trăiesc cu HIV [2,9]. Epidemiologia infecțiilor pulmonare la HIV-infecțiați s-a modificat în ultimii ani. Însă, până în prezent HAART nu este implementat uniform în toate țările. Pretutindeni rămâne actuală diagnosticarea tardivă a infecției HIV, în stadiile avansate ale bolii. Prin urmare, un număr semnificativ de persoane care trăiesc cu HIV nu beneficiază de HAART [15].

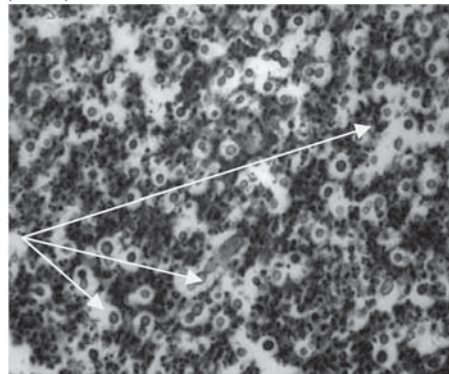
Încă de la descoperirea virusului HIV a fost remarcată afectarea pulmonară frecventă, de microorganisme mai puțin tipice, considerate anterior oportuniste. Infecțiile pulmonare sunt în continuare bolile care, cel mai frecvent, pun în evidență SIDA. În era pre-HAART, afectarea pulmonară era semnalată la necropsii la toate persoanele HIV-infectate. După implementarea cu succes a tratamentului antiretroviral aceste cazuri s-au redus la 70% [12]. Cu toate acestea, infecțiile respiratorii sunt evidențiate mult mai frecvent la imunocompromișii HIV-infecțiați (de 25 de ori) vs populația generală, constituind și cea mai frecventă cauză de spitalizări [11].

Material și metode. Au fost analizați pacienții HIV-infecțiați, spitalizați pe parcursul anului 2011 în una din secțiile de fiziopneumologie a IFP „Chiril Draganiuc”, în scopul evidențierii cauzelor mai frecvente de afectare pulmonară de pe lista de diagnostic diferențial dificil. Pacienții au fost evaluați microbiologic (pentru evidențierea *M.tuberculosis* și a agenților patogeni nespecifici), imagistic, imunologic (nivelul CD4) și morfologic (în 13/26 cazuri soldate cu deces).

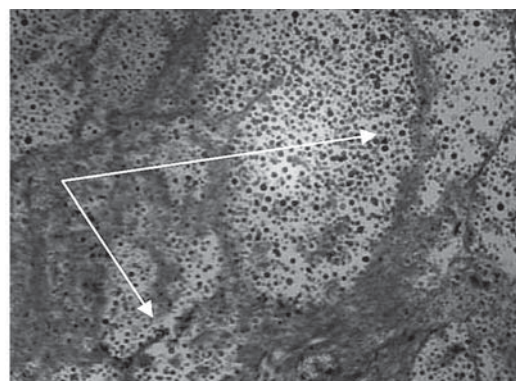
Rezultate. Cel mai frecvent, în 12/26 cazuri, la imunocompromișii HIV-infecțiați a fost diagnosticată tuberculoza. Nivelul mediu al CD4 în acest grup a constituit ~ 100 celule/mm³ (între 78 și 172). Au fost semnalate forme generalizate de tuberculoză, cu implicări extrapulmonare: meningoencefalită, pleurezie, peritonită, limfadenite, tuberculoza intestinului, ficatului, splinei, rinichilor. Tratamentul antiretroviral a fost inițiat de 7/12 pacienți. Evoluția tuberculozei a fost favorabilă în majoritatea cazurilor: 8/12 pacienți s-au vindecat. Totuși, a fost semnificativă și rata deceselor, care au survenit în alte 4/12 cazuri.

Tuberculoza pulmonară a fost infirmată la 14/26 pacienți. Printre cauzele afectării pulmonare mai frecvent au fost înregistrate criptococoza (5/14) și pneumonia pneumocistică (5/14). De remarcat că acești pacienți prezentau micoze generalizate, în contextul unei imunopresii severe – nivelul mediu al CD4 a constituit 40 celule/mm³ (între 0 și 70 celule/mm³). La o pacientă, cu nivelul CD4 – 12 celule/mm³, a fost

confirmată (la examenul morfopatologic) coinfecția pneumocistică cu virusul citomegalic. Mai rar au fost diagnosticate pneumoniile bacteriene (2/14), toxoplasmoza cerebrală și pulmonară (1/14) și afectarea pulmonară neinfecțioasă - din sarcomul Kaposi generalizat (1/14).



A.



B.

Figura 1. Colonii fungice, criptococice, intraalveolare. Colorație hematoxilina eozină (A - ocular 7, obiectiv 40. B - ocular 8, obiectiv 20)

Discuții. Întreg spectrul etiologic al infecțiilor respiratorii la HIV-infecțiați a fost analizat în puține studii, acestea mai des fiind axate pe unele aspecte ale co-infecțiilor HIV/TB, ale pneumoniei pneumocistice sau ale micozelor invazive. Actual nu există un consens referitor la algoritmul de diagnosticare a infecțiilor pulmonare la imunocompromișii HIV-infecțiați. Decizia despre utilizarea metodelor de diagnosticare depinde de epidemiologia infecțiilor în regiune, de posibilitățile de obținere a probelor și de identificare microbiologică. În țările cu incidența crescută a tuberculozei aceasta este cea mai frecventă complicație infecțioasă la HIV-infecțiați, urmată de pneumonia pneumocistică. În țările cu implementare pe larg a HAART și a profilaxiei cu co-trimoxazol au diminuat considerabil atât incidența tuberculozei, cât și a pneumocistozei și se pare să fi crescut incidența pneumoniilor bacteriene [3,4]. Totuși, nu este clar definitiv rolul HAART în modificarea epidemiologiei infecțiilor la HIV-infecțiați [2].

Tabelul 1
Etiologia afectării pulmonare la HIV-infecţai
(după Benito N., 2012) [2]

1.	Cauze infecţioase	97% din infiltratele pulmonare
	Pneumonii bacteriene	60% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Pneumonia prin Pn.jiroveci	20% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Micobacterioze	18% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Virusuri	5% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Fungi	2% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Paraziţi	0,5% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Multiple organisme	7% din infiltratele pulmonare infecţioase
	Altele	3% din infiltratele pulmonare infecţioase
2.	Cauze neinfecţioase	3% din infiltratele pulmonare

Riscul de a dezvolta infecţii, inclusiv infecţii pulmonare, sporeşte odată cu agravarea imunosupresiei: descreşterea CD4 şi sporirea încărcăturii virale. Infecţiile bacteriene pot surveni la HIV-infecţai pe întreg parcursul vieţii, însă majoritatea, circa 80% din pneumoniile bacteriene survin la un nivel al CD4 sub 400/mm³ (în medie ~ 200) - un nivel al CD4 semnificativ mai înalt decât cel la care survin tuberculoza şi pneumocistoza [2].

Dacă în populaţia generală agentul patogen cel mai frecvent al infecţiilor respiratorii este pneumococul, la HIV-infecţai acesta este implicat în circa 20% din pneumoniile bacteriene [11]. Este discutabilă scăderea incidenţei infecţiilor pneumococice invazive sub influenţa profilaxiei cu co-trimoxazol, precum şi beneficiile vaccinării antipneumococice la persoanele cu infecţie HIV [2,11,14]. Este înaltă incidenţa stafilococului auriu şi a bacilului piocianic în etiologia infecţiilor respiratorii comunitare [1]. Infecţiile cu pseudomonas sunt înregistrate mai des la o imunosupresie severă, cu CD4 sub 50 celule/mm³. Infecţiile cu agenţi atipici nu sunt comune, deşi unele studii demonstrează la HIV-infecţai o incidenţă a legionelozelor de 40 de ori mai mare faţă de populaţia generală [13]. La cei imunocompromişi sever adeseori sunt evidenţi agenţi infecţioşi, neobişnuiţi pentru infecţiile comunitare la imunocompetenţi, precum *Nocardia* şi *Rhodococcus*. Conform rezultatelor unor studii, la HIV-infecţai cu CD4 sub 100 celule/mm³ incidenţa infecţiilor cu *Nocardia* sporeşte de peste 140 ori vs populaţia generală [6]. Rămâne controversat subiec-

tul descreşterii incidenţei pneumoniilor bacteriene în rezultatul HAART. Se pare că impactul tratamentului antiretroviral este mai semnificativ pe descreşterea infecţiilor nosocomiale decât pe cele comunitare.

Odată cu descreşterea nivelului CD4 sporeşte riscul de tuberculoză şi infecţii fungice. Co-infecţia HIV/TB este o adevărată criză internaţională – devastatoare şi cu cheltuieli mari de resurse medicale. Cel puţin 1/3 dintre persoanele HIV-infectate din întreaga lume sunt infectate şi cu *M. tuberculosis*, infecţia HIV la rândul său este unul dintre cei mai importanţi factori de risc pentru progresarea de la infecţie latentă la tuberculoză activă [16]. Tuberculoza poate surveni la orice stadiu al infecţiei HIV, însă cu o incidenţă în creştere odată cu scăderea nivelului CD4. La fel şi manifestările clinice vor fi determinate de gradul imunosupresiei. La pacienţii cu CD4 peste 350 celule/mm³ manifestările clinice sunt similare cu tuberculoza la persoanele neinfectate HIV: boală limitată de obicei pulmonar, cu un *pattern* de tuberculoză secundară cu infiltrate fibronodulare la apex, cu sau fără cavităţi. La un nivel de CD4 sub 200 celule/mm³ boala are, de obicei, caracteristicile tuberculozei primare – infiltrate localizate în ariile inferioare şi medii, adenopatie sau tuberculoză miliară; formarea cavităţilor este mai puţin tipică. Tabloul radiologic deseori poate fi normal, un rol decisiv în diagnosticarea infiltratelor pulmonare revenindu-i tomografiei computerizate. La pacienţii sever imunocompromişi sunt raportate frecvent tuberculoza extrapulmonară şi diseminată, precum şi evoluţia subclinică (pacienţi asimptomatici) de rând cu culturi pozitive pentru micobacteria tuberculozei [10]. La pacienţii HIV-infecţai, în special cu CD4 sub 50, sunt raportate şi alte infecţii (cel puţin încă 12 micobacterii, mai frecvent *Mycobacterium avium complex*) [2].

Micozele de asemenea sunt infecţii cu un prognostic rezervat la HIV-infecţai. Studiile anterioare demonstau că *P. jirovecii* determinau peste 85% din infecţiile respiratorii şi erau cea mai frecventă cauză de spitalizare a HIV-infecţaiilor. În ţările dezvoltate, în rezultatul aplicării HAART şi profilaxiei primare incidenţa acestei infecţii a scăzut semnificativ. Până în prezent, însă, pneumonia pneumocistică rămâne indicatorul cel mai tipic al SIDA şi cea mai frecventă infecţie oportunistă înregistrată în America de Nord şi Europa [2].

În zonele endemice rămân o problemă infecţiile cu fungii endemici – *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* şi *Blastomyces dermatitidis*, *Penicillium marneffeii*. În zonele non-endemice, după incidenţă criptococoză este a doua micoză care survine la HIV-infecţai (după pneumocistoza). Boala decurge

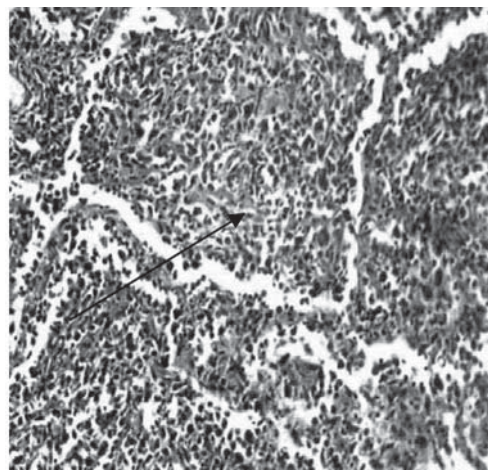
cu forme diseminate, în majoritatea cazurilor cu implicarea meningelui. Plămâni sunt poarta de intrare a infecției și a doua formă ca localizare mai relevantă (după SNC). Incidența cazurilor de criptococoză a diminuat în era-HAART. Manifestările clinice, severitatea simptomelor și gradul de diseminare a fungilor depind de gradul imunopresiei. Astfel, pacienții cu nivelul CD4 sub 100 celule/mm³ sunt cei care prezintă cele mai multe simptome. Pneumoniile criptococice mai des se prezintă cu infiltrate interstițiale bilaterale, care adesea mimează pneumonia pneumococică. Dar mai pot fi întâlnite și infiltratele interstițiale unilaterale, infiltratele de focar, nodulare; cavitățile, adenopatiile și pleureziile sunt cele care creează cele mai mari confuzii diagnostice cu tuberculoza [5].

Aspergiloza invazivă este mai puțin tipică pentru HIV-infecțai: raportată în circa 1% în era pre-HAART (la nivelul CD4 sub 100 celule/mm³) și mult mai rar după implementarea terapiei antiretrovirale [2].

Virusurile respiratorii deasemenea pot determina complicații pulmonare la HIV-infecțai, deși datele despre impactul lor sunt modeste. Rolul CMV ca și patogen pulmonar deseori este incert – retinitele, patologia gastrointestinală sunt manifestările cele mai frecvente, iar pneumoniile sunt rare. CMV ca și singurul patogen al pneumoniei nu este tipic atâta timp cât nivelul CD4 depășește 50 celule/mm³. Problemele sunt determinate de coexistența CMV cu alți patogeni depistați în lavajul bronhoalveolar, în special *P. jiroveci*. Controversele sunt determinate și de dificultatea diagnosticării CMV printre cauzele pneumoniei [2].

Parazitozele pulmonare la HIV-infecțai mai frecvent sunt prin *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium* și *Microsporidium*. Cea mai frecventă pneumonie parazită este prin *T.gondii*. Deși encefalita este prezentarea tipică a toxoplasmozei, pneumonia este a doua manifestare după frecvență [7]. Toxoplasmoza pulmonară activă survine la un nivel CD4 sub 100 celule/mm³. Este important că toxoplasmoza pulmonară clinic nu poate fi destinsă de pneumonia pneumocistică, de tuberculoză, de criptococoză sau histoplasmoză: infiltratele bilaterale pot fi atât reticulonodulare, cât și nodulare.

Stabilirea cauzei infiltratului pulmonar la persoanele imunocompromise este deseori dificilă, coexistând un șir de alte cauze neinfecțioase ale modificărilor radiologice pulmonare: tumorile, pneumonita interstițială limfocitară etc. De asemenea, pacienții deseori sunt gazde la un șir de infecții, ce pot decurge simultan: infecțiile tractului digestiv, respiratorii, renale (în special la pacienții cateterizați), ale țesuturilor moi etc.



A.



B.

Figura 2. Sarcom Kaposi. A. Infiltrație difuză pulmonară tumorală (colorație hematoxilină eozină, ocular 8, obiectiv 40). B. Radiografia toracică la același pacient prezintă opacități difuze bilateral reticulo-nodulare

Concluzii. Afectarea pulmonară la persoanele imunocompromise HIV-infectate deseori este determinată de infecția tuberculoasă, precum și de infecțiile oportuniste (în special infecțiile fungice). Printre cauzele mai importante de diagnostic diferențial dificil al infecțiilor pulmonare la pacienții HIV-infecțai sunt imunodeficitul sever și manifestarea atipică a bolii, deseori coexistând un șir de alte cauze infecțioase și neinfecțioase de modificări pulmonare.

Bibliografie

1. Afessa B., Green B., *Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors of hospitalized patients with HIV (PIP) Study*. Chest, 2000;117:1017-22.
2. Benito N., Moreno A., et al., *Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century*. Eur. Respir. J., 2012; 39:730-45.

3. Crothers K., Huang L., et al., *HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era*. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 2011; 183:388-95.
4. Davis J.L., Fei M., Huang L., *Respiratory infection complicating HIV infection*. Curr. Opin. Infect. Dis., 2008; 21:184-90.
5. Dromer F., Mathoulin-Pelissier S., et al., *Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study*. PLoS. Med., 2007; 4:e21.
6. Filice G.A., *Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations*. J. Lab. Clin. Med., 2005; 145:156-62.
7. Gadea I., Cuenca M., et al., *Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of disseminated toxoplasmosis in AIDS patients*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1995; 22:339-41.
8. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf
9. Grubb J.R., Moorman A.C., et al., *The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy*. AIDS, 2006; 20:1095-107.
10. Havlir D.V., Getahun H., et al., *Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics*. JAMA, 2008; 300:423-30.
11. Lazarous D.G., O'Donnell A.E., *Pulmonary infections in the HIV-infected patient in the era of highly active antiretroviral therapy: an update*. Curr. Infect. Dis. Rep., 2007; 9:228-32.
12. Masliah E., DeTeresa R.M., et al., *Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years*. AIDS, 2000; 14:69-74.
13. Pedro-Botet M.L., Sabrià M., et al., *Legionnaires diseases and HIV infection*. Chest, 2003; 124:543-7.
14. Rodriguez-Barradas M.C., Goulet J., et al., *Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the veterans aging cohort 5-site study*. Clin. Infect. Dis. 2008; 46:1093-100.
15. Sobrino-Vegas P., García-San Miguel L., et al., *Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality*. Curr. HIV Res. 2009; 7:224-30.
16. Swaminathan S., Padmapriyadarsini C., Narendran G., *HIV-associated tuberculosis: clinical update*. Clin. Infect. Dis., 2010; 50:1377-86.

Rezumat

Infecția HIV rămâne una dintre cele mai importante pandemii până în prezent. Infecțiile pulmonare sunt în continuare bolile care, cel mai frecvent, pun în evidență SIDA. Au fost analizați pacienții HIV-infecțiați, spitalizați pe parcursul anului 2011 în una din secțiile de ftiziopneumologie a IFP „Chiril Draganiuc”, în scopul evidențierii cauzelor mai frecvente de afectare pulmonară. Afectarea pulmonară la persoanele HIV-infectate deseori este determinată de infecția tuberculoasă, precum și de infecțiile oportuniste (în special infecțiile fungice).

Cuvinte-cheie: Infecția HIV, afectare pulmonară, infecții oportuniste.

Summary

HIV infection remains one of the most important global health problems. Pulmonary infections remain a leading cause of morbidity and mortality in patients with HIV, and the most important AIDS-related infections. We analyzed the patients with HIV admitted to Phthisiopneumology Institute during 2011. Pulmonary involvement, in people living with HIV, frequently is due to tuberculosis, as well as opportunistic infections (mainly fungal).

Keywords: HIV-infection, pulmonary disease, opportunistic infections.

Резюме

Эпидемия ВИЧ/СПИД в настоящий момент рассматривается как одна из наиболее серьезных угроз глобальному развитию, безопасности и благополучию. Респираторные инфекции частые индикаторы СПИДа. С целью выявления наиболее частых причин поражения легких при ВИЧ-инфекции были проанализированы истории болезней ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в 2011 году в отделение Фтизиопневмологии ИФП “Кирилл Драганюк”. Сделан вывод о том что туберкулёз и оппортунистические инфекции (чаще грибковые) являются частой причиной поражения лёгких у ВИЧ-инфицированных.

Ключевые слова: ВИЧ/СПИД, поражения лёгких, оппортунистические инфекции.

PARTICULARITĂȚI MORFOLOGICE ALE LEZIUNILOR PULMONARE ÎN TUBERCULOZA MULTIDROGREZISTENTĂ

Ion Haidarlî, dr. hab. în medicină,
Elena Tudor, dr. în medicină, conf. cerc.,
Serghei Ciobanu, *Gheorghe Groza*, dr. în
medicină, conf. cerc., *Veaceslav Cunițchi*,
Mihail Talmaciov, *Oleg Cazac*, *Aliona David*,
Alexandru Varzari

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”
e-mail: ion.haidarli@gmail.com

Tuberculoza multidrogrezistentă continuă a fi o problemă de actualitate stringentă, deoarece ea devine cauza principală a morbidității și mortalității pe scară mondială [1]. În Republica Moldova mai mult de o treime (32,7%) din contingentul bolnavilor cu tuberculoză activă sunt cu multidrogrezistență [3].

Astfel, conform datelor OMS (2010) republica se află printre cele 27 de țări ale lumii cu povară înaltă a tuberculozei multirezistente [2]. O problemă majoră o reprezintă, de asemenea, eficacitatea tratamentului tuberculozei multidrogrezistente, acesta constituind doar 48,7% din cazuri [3]. Rezultatele nu se conformează cu obiectivul stabilit de OMS pentru anul 2015 [2]. De rând cu cunoștințele actuale în particularitățile clinico-microbiologice ale TB MDR, tentativele de studiere a tabloului morfologic al leziunilor tuberculoase sunt sporadice [4, 5, 6] și poartă un anumit grad de exclusivism, ceea ce și impune efectuarea cercetărilor științifice pentru elucidarea particularităților morfologice ale leziunilor pulmonare în tuberculoza multidrogrezistentă.

Scopul studiului. Studierea particularităților morfologice ale leziunilor pulmonare în tuberculoza multidrogrezistentă.

Material și metode. Obiectul studiului a fost materialul de rezecție obținut în rezultatul tratamentului chirurgical aplicat la 73 de pacienți cu tuberculoză pulmonară în perioada de tratament conservator, inclusiv 23 cazuri de tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă și 50 – cu tuberculoză pulmonară sensibilă la tratament. Pe forme clinico-anatomice au fost tuberculoză pulmonară fibro-cavitară, nodulară și infiltrativă, inclusiv tuberculom pulmonar. Materialul de rezecție (segment, lob, pulmon) după fixare în 10% formalină se secționa în direcție longitudinală de la suprafața laterală spre hil cu prepararea mai multor plăci, care permiteau estimarea topică a leziunilor tuberculoase. Fragmentele de țesut fixat se includeau în parafină și secțiunile histologice se colorau cu hematoxilină-eozină și picrofuxină după van Gieson.

Rezultate și discuții. La examenul macro- și microscopic se determina răspândirea leziunilor tuberculoase cu aprecierea dimensiunii lor, răspândirea fibrosclerozei și intensitatea reacției limfocitare locale. Estimarea răspândirii fibrosclerozei includea: tipul I - fibroscleroză perifocală în limita leziunilor pulmonare; tipul II – fibroscleroză perifocală și peribronhovasculară în limita a unui-două segmente; tipul III – fibroscleroză perifocală, peribronhovasculară și formațiuni cicatriceale focale în limita a unui-două segmente sau unui lob; tipul IV – fibroscleroză perifocală și interstițială în limita a unui-două segmente sau unui lob. Intensitatea reacției limfocitare locale se estima: tipul I – aglomerări limfocitare rare și infiltrație limfocitară difuză perifocală și în țesutul pulmonar adiacent; tipul II – foliculi limfocitari cu situare compactă a celulelor; tipul III – foliculi limfocitari organoizi cu centre herminative clare și situare laxă a celulelor. Estimarea modificărilor în peretele bronhiilor: tipul I – infiltrație inflamatorie a peretelui

bronhiei (de dren); tipul II – peretele bronhiei îngroșat pe contul fibrosclerozei peribronșice; tipul III – deformarea peretelui bronhiei cu obliterare parțială sau dezvoltarea bronșiectaziei.

În materialul de rezecție din lotul cu tuberculoză multidrogrezistentă leziunile tuberculoase erau reprezentate de caverne 1,5x2,1-5,5x4,5 cm și focare de necroză cazeoasă de 0,5x1,2-1,3x2,5 cm. Formațiunile cavitare erau unice în toate cazurile, iar focarele de necroză cazeoasă erau unice, cât și multiple.

Cazurile cu focare necrocazeoase unice constituie 22,2%. Leziunile purtau caracter de tuberculom pulmonar fără distrucție și diseminare perifocală, erau fibroconjunctiv incapsulate și parțial infiltrate calcar, cu remodelări interstițiale minime în țesutul pulmonar adiacent (intact). Astfel, predomina, fibroscleroza perifocală în limita leziunilor pulmonare – dezvoltarea țesutului fibros de limitare și incapsulare a leziunilor necrocazeoase fără penetrare în țesutul pulmonar adiacent. Intensitatea reacției limfocitare locale predomina în formă de aglomerări limfocitare rare și infiltrație limfocitară difuză perifocală și mai puțin intensivă în țesutul pulmonar adiacent. Modificările morfologice nespecifice în peretele bronhiilor mici și bronhiole se limitau la descumarea epitelului, disjunctie și delacerare în stroma mucoasei.

În cazurile cu leziuni tuberculoase în focar tip tuberculom cu distrucție (ramolire) centrală, care constituie 22,3%, erau prezente diseminarea perifocală granulomatoasă și micro-macronodulară, organizarea fibroconjunctivă parțială a leziunilor necrocazeoase, remodelarea fibroconjunctivă moderată a țesutului pulmonar alveolar și fibroscleroza peribronhovasculară în țesutul pulmonar adiacent leziunilor tuberculoase. Astfel, modificările fibrosclerotice predominau de tipul fibrosclerozei perifocale și peribronhovascularare în limita a unui-două segmente – dezvoltarea țesutului fibros de limitare și incapsulare a leziunilor necrocazeoase cu penetrare în țesutul pulmonar adiacent preponderent în spațiile peribronhovascularare și septurile interlobulare. Intensitatea reacției limfocitare locale predomina de tipul I – aglomerări limfocitare rare și infiltrație limfocitară difuză perifocală și în țesutul pulmonar adiacent (figura 1).

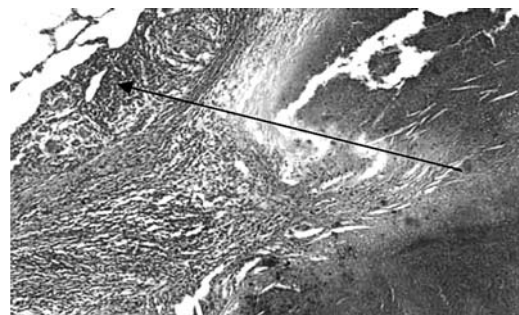


Figura 1. Infiltrație limfocitară perifocală

Modificările morfologice nespecifice în peretele bronhiilor tip infiltrație inflamatorie predominau în mucoasă cu descumarea parțială a epitelului bronșic.

Colorație hematoxilină-eozină. x 100.

Cazurile cu leziuni tuberculoase multiple (2-3) cu distrucție (ramolire) centrală sau excentrică constituie 55,5%. Erau prezente diseminarea micronodulară perifocală și leziunile necrocazeoase complet incapsulate fibroconectiv și cu organizare parțială, remodelări structurale în formă de fibroză peribronhovasculară și bronșiolectazii multiple în țesutul pulmonar adiacent. Astfel, modificările fibrosclerotice predominau de tipul fibrosclerozei perifocale și peribronhovasculară în limita a unui-două segmente – proliferarea țesutului fibros de limitare și incapsulare a leziunilor necrocazeoase cu penetrare în țesutul pulmonar adiacent preponderent în spațiile peribronhovasculare și parțial în septurile alveolare. Intensitatea reacției limfocitare locale predomina în formă de infiltrație inflamatorie și pur limfocitară perifocală limitată și în capsula fibroconectivă, care se prezenta infiltrată cu histiocite și limfocite, cu multiple capilare hiperemiate și edem interstițial. Modificările morfologice nespecifice în peretele bronhiilor tip infiltrație inflamatorie predominau în mucoasă cu descumarea parțială a epitelului bronșic și formarea bronșiolectaziilor multiple. Deci, în focarele necrocazeoase cu ramolire predomină reacțiile tisulare infiltrativ-exsudative, cât și proliferativă cu formarea stratului intern al capsulei din țesut de granulație specific și multiplelor granulome epitelioidice în spațiul perifocal.

Formațiunile cavitare (cavernele) în materialul de resecție erau cu peretele constituit din trei straturi (necrocazeos, țesut de granulație, țesut fibros) la 52,3% și – din două straturi (necrocazeos și țesut de granulație preponderent nespecific) la 47,6% de cazuri. Indiferent de structura și dimensiunile cavernelor reacțiile tisulare inflamatorii predominau exsudativ-necrotice cu persistența manifestărilor de pneumonie cazeoasă acino-lobulară (figura 2) și predominarea țesutului

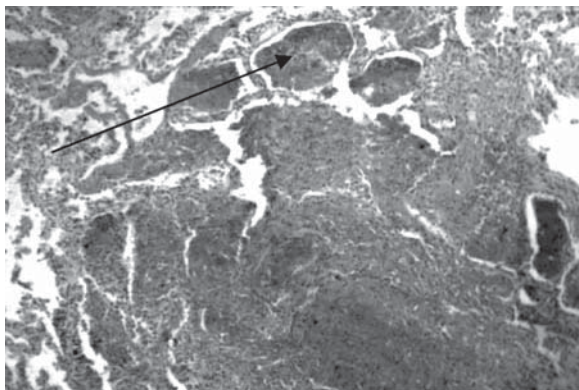


Figura 2. Predominarea reacției exsudativ-necrotice în țesutul pulmonar adiacent. Colorație hematoxilină-eozină. x 100

de granulație nespecific în structura peretelui cavitare (figura 3), iar modificările morfologice nespecifice în țesutul pulmonar adiacent predominau mult mai accentuate comparativ cu cazurile de tuberculoză infiltrativă. Pericavitar sunt prezente infiltrate și formațiuni granulomatoase din celule epitelioidice, gigante și limfocitare, iar în țesutul pulmonar adiacent – diseminare granulomatoasă, pe alocuri confluentă. Erau prezente și organizarea fibroconectivă parțială a

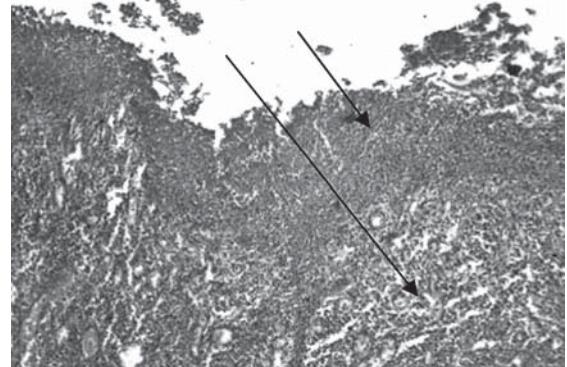


Figura 3. Peretele cavernei din țesut de granulație nespecific și stratului necrocazeos. Colorație hematoxilină-eozină. x 100

leziunilor necrocazeoase cu persistența reacției de proliferare gigantocelulară (figura 4), remodelarea fibroconectivă moderată și accentuată a țesutului pulmonar alveolar și fibroscleroza peribronhovasculară în țesutul pulmonar adiacent formațiunilor cavitare. Astfel, modificările fibrosclerotice predominau de tipul fibrosclerozei cavitare și pericavitare, peribronhovasculară și de formațiuni cicatriceale focale în limita a două segmente, a unui lob sau plămân – dezvoltarea țesutului fibros de substituție a leziunilor necrocazeoase cu penetrare în țesutul pulmonar adiacent preponderent în spațiile peribronhovasculare, pe parcursul

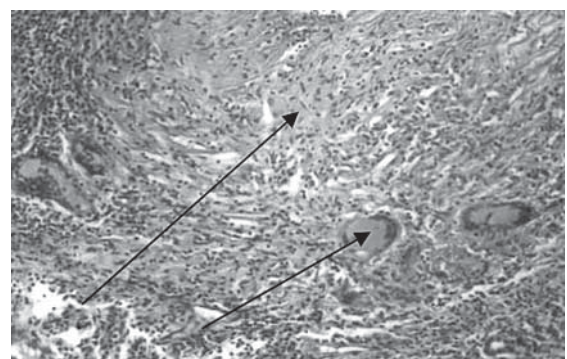


Figura 4. Leziune necrocazeoasă transformată fibroconectiv și persistența reacției gigantocelulare la periferie. Colorație hematoxilină-eozină. x 120

septurilor interlobulare și parțial difuz. Intensitatea reacției limfocitare locale predomina sub aspectul aglomerărilor limfocitare rare, infiltrație limfocitară difu-

ză pericavitară și formațiuni foliculare laxe în țesutul pulmonar adiacent. Modificările morfologice nespecifice în peretele bronhiilor constau din inflamație tuberculoasă productivă cu formațiuni granulomatoase preponderent în mucoasă, infiltrație difuză cu limfoplasmocite și neutrofile – deformarea peretelui bronhiei cu modificarea și îngustarea considerabilă a lumenului (figura 5) sau dezvoltarea bronșiolectaziilor. În tuberculoza pulmonară sensibilă la tratament leziunile

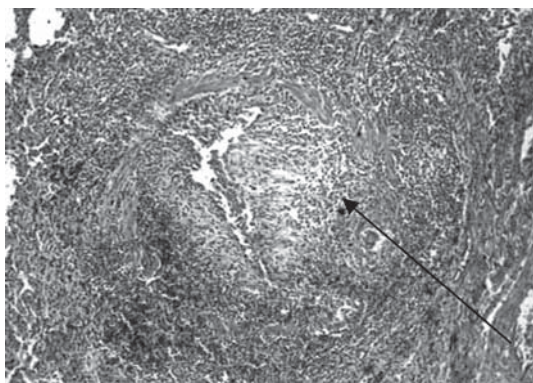


Figura 5. Panbronșită infiltrativ-productivă. Colorație hematoxilină-eozină. x 120

tuberculoase cavitare (cavernele) în 90% de cazuri sunt constituite din țesut conjunctiv fibrilar și reziduuri de necroză cazeoasă parțial infiltrată calcar pe suprafața internă a peretelui (figura 6) și numai în sectoare limitate persista

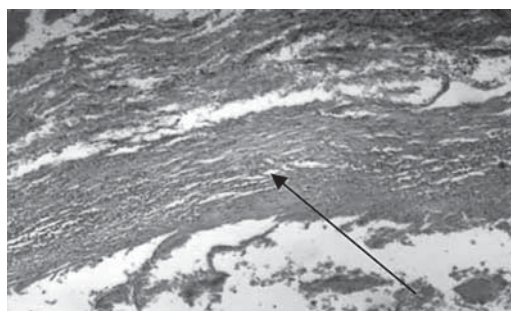


Figura 6. Peretele cavernei fibroconjunctiv. Colorație hematoxilină-eozină. x 100

infiltrația limfocitară a țesutului fibrilar. Pe lângă fibroscleroza peretelui leziunilor cavitare, în țesutul pulmonar adiacent purta caracter moderat fibroscleroza peribronhovasculară și a septurilor interlobulare, cât și în focar sub formă de proliferări cicatriciale în limita a unui-două segmente. În cazuri unice formațiunile cavitare multiple erau în diferite faze de evoluție – pe lângă caverne „sanate”, peretele cărora este constituit exclusiv din țesut fibroconjunctiv parțial hialinizat, erau prezente și cavități cu peretele constituit din două straturi – stratul intern necrocazeos și extern din țesut de granulație în curs de transformare fibroconjunctivă. Pericavitar – granuloame epitelioid-

de unice cu semne de transformare fibroconjunctivă și aglomerări limfocitare cu situare compactă a celulelor.

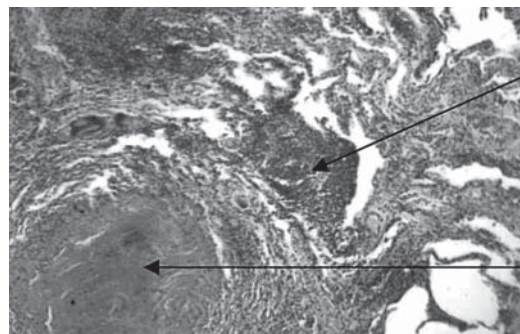


Figura 7. Formațiune necrocazeoasă incapsulată fibroconjunctiv, foliculi limfocitari la suprafața externă a capsulei. Colorație hematoxilină-eozină. x 100

În tuberculoza pulmonară infiltrativă la 95,0% de cazuri formațiunile necrocazeoase nodulare (tip tuberculom pulmonar) erau incapsulate fibroconjunctiv, cu indurație și parțial infiltrate calcar. Perifocal și în țesutul pulmonar adiacent se notifică formarea foliculilor limfocitari cu situare compactă a celulelor și chiar tip organoid cu profilarea centrelor herminative clare și situare laxă a celulelor (figura 7, 8).

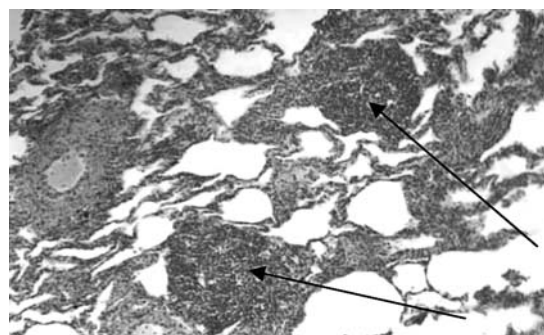


Figura 8. Foliculi limfocitari în țesutul pulmonar intact. Colorație hematoxilină-eozină. x 100

Concluzie

Leziunile tuberculoase în tuberculoza multidrogrezistentă sunt caracterizate de faza progresivă a procesului inflamator specific – persistența componentului exsudativ-necrotic în peretele cavernelor, evoluare torpidă a resorbției și organizării leziunilor necrocazeoase, ramolire cu distrucție în focarele necrocazeoase, diseminare granulomatoasă și tip necrotic pericavitar, perifocal și în țesutul pulmonar adiacent, afectarea exsudativ-productivă a bronhiilor mici și a bronhiolelor, nivel scăzut al reacției limfocitare în leziunile tuberculoase și în țesutul pulmonar adiacent.

Leziunile tuberculoase în tuberculoza sensibilă la tratament sunt caracterizate de faza regresivă a proce-

sului inflamator specific – peretele cavernelor fibrosclerozat (chist post-tuberculos) cu infiltrație limfocitară limitată, proces avansat de resorbție și organizare fibroconjunctivă a leziunilor necrocazeoase, prevalarea componentului proliferativ al inflamației, în cazuri unice diseminare granulomatoasă fără component exsudativ-necrotic exclusiv în spațiile perifocale, nivel înalt al reacției limfocitare în leziunile tuberculoase și în țesutul pulmonar adiacent, lipsa diseminării și afectării inflamatorii a țesutului pulmonar adiacent, inclusiv a bronhiilor.

Bibliografie

1. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). *Global report on surveillance and response*. 2010. 71 p.
2. *WHO global tuberculosis control report 2010*. (WHO/HTM/TB/2010.7).
3. *Notă informativă cu referire la monitorizarea și evaluarea implementării unor componente ale PNCT 2011-2015 pe parcursul anului 2011*. CNMS, 2012, 12 p.
4. Блюм Н. М., Кириллов Ю. В., Елькин А. В., Ариэль Б. М. *Патологическая анатомия лекарственно-устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза легких*. *Арх. пат.*, 2005; 2: 38-40.
5. Гиллер Д. Б., Шайхаев А. Я., Васильева И. А. и др. *Эффективность частичных резекций лёгких у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью*. *Пробл. туб.*, 2008; 5: 6-10.
6. Зюзя Ю. Р., Лепеха Л. Н., Гедымин Л. Е., Бурцева С. А., Ерохин В. В. *К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких*. *Пробл. туб.*, 2006; 10: 56-9.

Rezumat

În tuberculoza pulmonară multidrogrezistentă leziunile tuberculoase din materialul de rezecție, sunt reprezentate preponderent în faza progresivă a procesului inflamator specific – persistența componentului exsudativ-necrotic în peretele cavernei, evoluare torpidă a resorbției și organizării leziunilor necrocazeoase, ramolire cu distrucție în focare, diseminare granulomatoasă și tip necrotic pericavitar, perifocal și în țesutul pulmonar adiacent, afectarea infiltrativ-productivă a bronhiilor mici și a bronhiolelor, nivel scăzut al reacției limfocitare în leziunile tuberculoase și în țesutul pulmonar adiacent.

Cuvinte-cheie: Tuberculoză pulmonară multidrogrezistentă, tablou morfologic, țesut pulmonar.

Summary

In the MDR pulmonary tuberculosis, the tuberculosis lesions from the resection material are mainly represented in the progressive phase of the specific inflammatory process – the persistence of the exudative-necrotic component in the cavern wall, torpid evolution of resorption and organization of necrocazeous lesions, soft-mindedness with destructive outbreaks, granulomatous dissemination and necrotic pericavitar type, per focal and adjacent

pulmonary tissue, infiltrative-productive effect on small bronchi and bronchioles, low level of lymphocyte reaction in tuberculosis lesions and adjacent pulmonary tissue.

Keywords: Multidrug resistant tuberculosis, morphological aspects, pulmonary tissue.

Резюме

При лекарственно-устойчивом туберкулезе легких туберкулезные поражения представлены в основном фазой прогрессирования специфического воспалительного процесса – персистирование экссудативно-некротического компонента воспаления в стенке каверны, вялое течение рассасывания и организации казеозно-некротических поражений, распад и деструкция в очаговых поражениях, гранулематозная и некротического типа диссеминация вокруг каверн и очаговых поражений как и в подлежащей непораженной легочной ткани, инфильтративно-продуктивные поражения мелких бронхов и бронхиол, низкий уровень лимфоцитарной реакции в туберкулезных поражениях и подлежащей легочной тканию.

Ключевые слова: Множественной лекарственно-устойчивой туберкулез, легочная ткань.

SARCOIDOZA ȘI TUBERCULOZA – O ASOCIERE RARĂ?

Diana Calaraș, doctorandă

Clinica Medicală Nr.2, Departamentul

Pneumologie/Alergologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

“Nicolae Testemițanu”

e-mail:bumdin@yahoo.com

Introducere

Tuberculoza și sarcoidoza sunt boli granulomatoase cronice, similare în multe aspecte, deși diferite ca esență. Tuberculoza este o patologie infecțioasă provocată de *Mycobacterium tuberculosis*, foarte frecventă la noi în țară și este morfologic caracterizată de granuloame cu necroză cazeoasă, iar tratamentul este axat pe eliminarea microorganismului. Pe de altă parte, sarcoidoza este o patologie sistemică rară, de etiologie neclară, histologic caracterizată de granuloame necazeificante, deci tratamentul este doar unul patogenetic, bazat pe imunosupresie [1].

Diferențierea acestor două entități atât de asemănătoare clinic, imagistic, iar uneori și histologic poate fi o adevărată provocare chiar și pentru un specialist experimentat.

În literatura de specialitate asocierea dintre sarcoidoză și tuberculoză este remarcată ca fiind una foarte rară [2, 3].

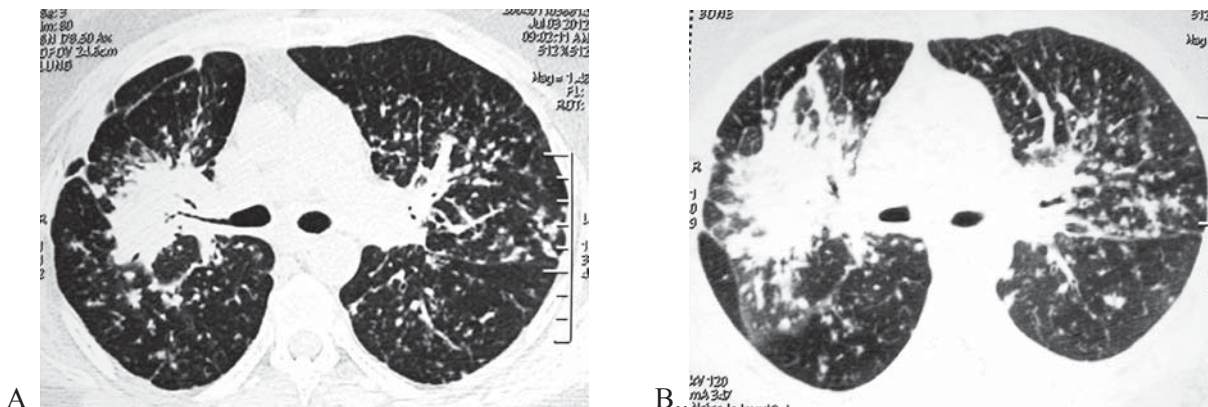


Figura 1. A. Aspectul HRCT, secțiune axială, la o pacientă microbiologic pozitivă, după finisarea tratamentului anti-TB, unde se observă multiple opacități micronodulare cu traiect peribronhovascular, preponderent pe stânga, opacități reticulare datorate îngroșării septurilor interlobulare și o zonă de consolidare pulmonară extinsă pe dreapta înconjurată de un halou de “sticlă mată”, semn de activitate inflamatorie. B. Aceeași secțiune observată peste 6 luni de tratament cu CS unde se remarcă diminuarea zonei de consolidare pulmonară, dispariția zonelor de sticlă mată, pe alocuri cu distorsionarea arhitectonicii pulmonare - semn de fibroză pulmonară

Scopul studiului: a evalua dacă incidența înaltă a tuberculozei în Republica Moldova afectează procesul de diagnosticare și tratament al sarcoidozei.

în ordinea adresării. Acordul informat a fost obținut de la toți pacienții. Analiza statistică a fost efectuată utilizând softul Statistica 7.

Material și metode

În lotul de studiu au fost incluși 97 subiecți care la moment figurează cu diagnosticul de sarcoidoză, diagnostic stabilit în baza datelor histologice sau clinico-radiologice intens sugestive în conformitate cu recomandările Consorțiului ATS/ERS/WASOG pe sarcoidoză din 1999 [1], la care s-a efectuat analiza fișelor medicale și a datelor imagistice. Toți pacienții au fost colectați în cadrul Institutului de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc” pe parcursul anului 2011,

Rezultate

Lotul de studiu era compus din 75 (77,3%) femei și 22 (22,7%) bărbați, cu vârsta medie 49±9,0. Caracteristica lotului în funcție de statutul de fumători: 88 (90,7%) – nefumători, 4 (4,1%) - ex-fumători și, 5 (5,2%) – fumători curenți. Pacienții erau repartizați în funcție de stadiul radiologic, după cum urmează: stadiu radiologic I – 28 (28,8%), stadiul II – 51 (52,6%), stadiul III – 12 (12,4%), stadiul IV – 6 (6,2%).

Din totalul de 97 pacienți am depistat 11

Tabelul 1

Caracteristica grupului de pacienți microbiologic pozitivi

	Sex	Vârsta (ani)	Stadiu Rg	Scor dispnee MRC	Durata tratamentului anti-TB	Manifestări extrapulmonare concomitente	FVC (% din prezis)	FEV ₁ (% din prezis)	MMEF _{75/25} (% din prezis)	RV (% din prezis)	DLCO (% din prezis)
1	f	40	3	3	11 luni	-	74,8	56,3	23,7	167,1	37,8
2	b	29	3	2	18 luni	-	85	86	82	132,2	74,5
3	f	50	3	2	8 luni	-	95,3	91,0	64,5	143,9	80
f:b=2:1		Vârsta medie 39,6±10,5 ani	St.I – 0, St.II – 0, t.III – 3, St.IV – 0	MRC1-0 (66,6%) MRC2-2 (33,4%) MRC3-1 MRC4-0 MRC5-0	Durata medie 12,3±5,1 luni	Lipse	Media 85,03±10,25%	Media 77,7±18,7%	Media 56,7±29,9%	Media 147,7±17,76%	Media 64,1±22,9%

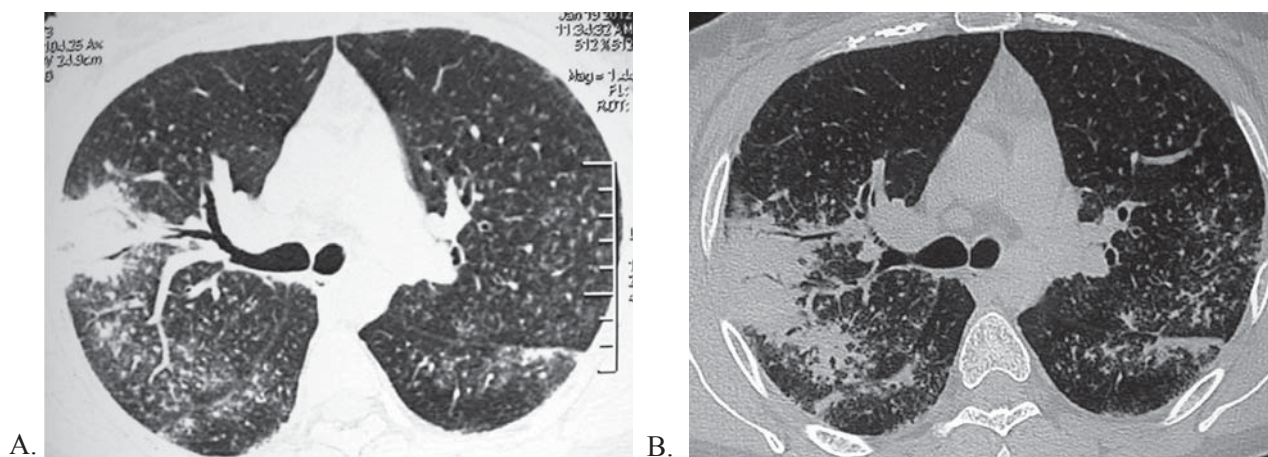


Figura 2. A. Aspectul HRCT pulmonare, secțiune axială, la o pacientă în momentul diagnosticării cu TB (MBT negativă), unde se observă multiple opacități micronodulare cu distribuție preponderent perilimfatică, zone de sticlă mată și o zonă de consolidare cu bronhogramă aerică. Pe imaginea de alături (B) aceeași secțiune la o distanță de 6 luni de tratament antituberculos, se atestă extinderea infiltratelor pulmonare descrise mai sus

(11,3%) subiecți care inițial fuseseră diagnosticați cu tuberculoză pulmonară. În 3 (3,1%) cazuri, deși morfologic prezentau granuloame epitelioid necazeificante și aveau sputele BAAR negative, însămânțarea prin metoda clasică și MGIT a sputei a depistat *M.tuberculosis*, iar testul la sensibilitate a pus în evidență 1 pacient cu o tulpină MDR, un alt pacient cu o tulpină polirezistentă și, al III-lea cu o tulpină sensibilă. După 2 luni de tratament antituberculos conform schemei standard sau individuală (după caz) s-a obținut conversia culturilor, însă fără vreo modificare în tabloul imagistic, cu persistarea *patternului* nodular. Suplimentarea cu corticosteroizi (CS) a contribuit la resorbția substanțială a infiltratelor pulmonare (Fig.1). Detaliile clinice și funcționale sunt prezentate în tabelul 1.

Deși acest subgrup conține un număr mic de subiecți, din cele expuse în tabel se poate observa ca toți pacienții actualmente sunt cu diagnosticul de sarcoidoză stadiu radiologic III, un aspect radiologic ce impune o listă largă de diagnostic diferențial, cel de sarcoidoză fiind unul de excludere; durata lungă de tratament anti-TB comparativ cu cei microbiologic negativi (Tabelul 2), dat fiind prezența *M. tuberculosis* în culturi cu diferită sensibilitate la chimiopreparatele de linia I, lipsa manifestărilor extrapulmonare, ce ar fi facilitat diagnosticul de sarcoidoză asociată tuberculozei pulmonare, precum și absența modificărilor semnificative în tabloul funcțional al pacienților.

Alți 8 (8,2%) subiecți, microbiologic negativi, anterior au figurat cu diagnosticul de tuberculoză, stabilit în baza tabloului morfologic (granuloame caseificante). Toți pacienții din acest subgrup au administrat tratament antituberculos pentru diferite perioade

de timp variind de la 1 la 11 luni (în mediu 8 luni). Ineficiența tratamentului antituberculos a impus reevaluarea diagnosticului și inițierea tratamentului steroidian, cu ameliorare clinică, dar și radiologică după 4 luni de corticosteroizi (fig. 2).

Caracteristica detaliată a grupului microbiologic negativ este prezentată în tabelul 2.

Analiza comparativă a parametrilor evaluați în aceste două subgrupuri nu au pus în evidență diferențe semnificativ statistic ($p > 0,05$), o explicație fiind probabil numărul mic de subiecți. Totuși, este remarcabilă vârsta medie mai avansată în grupul MBT negativ, o durată mai scurtă de tratament anti-TB suportat, și prezența manifestărilor extrapulmonare la 50% dintre pacienții din acest subgrup, care în majoritatea cazurilor (75%), au contribuit la reevaluarea diagnosticului de tuberculoză în favoarea celui de sarcoidoză. Totodată, în ambele subgrupuri se observă lipsa tulburărilor funcționale semnificative, cu modificări ușoare de caracter obstructiv la nivelul căilor aeriene de calibru mic, confirmat și de majorarea ușoară a volumului rezidual. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon este alterată ușor în ambele loturi.

Discuții

Este bine cunoscut faptul că tuberculoza (TB) și sarcoidoza au unele caracteristici comune în ceea ce ține de aspectul clinic, radiologic și histologic. TB poate să apară după, să precedă sau foarte rar să apară concomitent cu sarcoidoza. Anume asocierea sau coexistența acestor două boli granulomatoase reprezintă o adevărată provocare diagnostică.

Deși în literatura de specialitate de ultimă oră unicele raportări de cazuri unde sarcoidoza și tuber-

Tabelul 2

Caracteristica grupului de pacienți microbiologic negativi

	Sex	Vârsta (ani)	Stadiu Rg	Scor dispnee MRC	Durata tratamentului anti-TB	Manifestări extrapulmonare concomitente	FVC (% din prezis)	FEV ₁ (% din prezis)	MMEF ^{72/25} (% din prezis)	RV (% din prezis)	DLCO (% din prezis)
1	f	32	2	3	6 luni	-	72	65	28,6	223	62
2	f	65	2	2	11 luni	-	100,7	80,5	41,5	151	92,8
3	f	46	2	3	11 luni	cutanate	74,5	47,8	19	149,7	41,8
4	f	63	3	2	10 luni	oculare	92,8	87,5	60,8	79,7	74,3
5	f	41	3	1	8 luni	-	101,9	106,7	116,8	120,5	107,1
6	f	37	2	2	1 lună	cutanate	94,3	87,7	71,7	171,7	71,4
7	b	51	4	3	9 luni	cutanate	80,2	77	67,7	143,4	55,2
8	f	45	1	2	10 luni	-	80,4	70,2	39,3	172,2	71,1
	f:b=7:1	Vârsta medie 47,5±11,71 ani	St.I - 1, St.II - 4, t.III - 2, St.IV - 1	MRC1- 1 (12,5%) MRC2-4 (50%) MRC3-3 (37,5%) MRC4-0 MRC5-0	Durata medie 8,2±3,37	Cutanate - 3 Oculare - 1	Media 87,1±11,7	Media 77,8±17,55	Media 55,67±30,96	Media 151,4±41,6	Media 71,96±20,58

culoza coexistă sunt de fapt acelea în care tuberculoza apare pe parcursul tratamentului sarcoidozei cu corticosteroizi [4, 5], tuberculoza și sarcoidoza ca boli concomitente au fost descrise de fapt în literatura mai veche. Într-o lucrare publicată în 1964, au fost raportate 14 cazuri cu tuberculoză și sarcoidoză concomitente. Dintre aceștia, 5 pacienți au dezvoltat sarcoidoză după ce au suportat tuberculoză acută bine documentată, iar la 3 pacienți aceste boli coexistau [6].

În studiul nostru, tuberculoză concomitent cu sarcoidoză aveau doar 3 pacienți (grupul microbiologic pozitiv) și argumentul în favoarea acestei afirmații este lipsa dinamicii imagistice pozitive pe fundal de tratament antituberculos la pacienți la care a fost depistată *M.tuberculosis* în culturi, dar cu granuloame epitelioid necazeificante în mostrele histologice obținute din plămâni și rezorbția parțială sau totală după adăugarea de CS la tratament.

Aceste 3 cazuri prezintă interes și prin faptul că ne amintesc despre presupusa legătură etiologică dintre aceste două boli, teorie susținută de mai mulți cercetători [7-9].

Celălalt grup de subiecți (microbiologic negativ) a fost pus în evidență pentru a demonstra felul în care depistarea granuloamelor epitelioid necazeificante în piesele bioptice influențează decizia în favoarea di-

agnosticului de tuberculoză și dificultatea cu care se confruntă zilnic clinicienii pentru diferențierea tuberculozei de sarcoidoză, nemaivorbind de cazurile în care acestea coexistă.

Pentru majoritatea patologiilor cunoscute astăzi, o valoare diagnostică definitivă o are biopsia de țesut patologic care descrie un anumit aspect morfologic caracteristic pentru o boală sau alta. *Pattern*-ul histologic ce definește sarcoidoza este reprezentat de “granulomul epitelioid necazeificant”, prezența necrozei cazeoase în interiorul granulomului fiind atribuită tuberculozei [10]. Este de remarcat faptul că tocmai sarcoidoza este una din acele boli în care rezultatul histologic are valoare orientativă. Aceasta se datorează faptului că granulomul epitelioid este marca morfologică a mai multor patologii (ex. limfoamele, reacțiile sarcoide din ganglionii limfatici ce drenează carcinoamele, seminoamele /disgerminoamele [11], granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza limfomatoidă, arteriita cu celule gigante, pneumonita prin hipersensibilizare etc.).

O altă cauză ce îi atribuie aspectului histologic în sarcoidoză un anumit grad de incertitudine este faptul că în literatura de specialitate apar tot mai multe dovezi care afirmă că într-un număr mic de cazuri se întâlnește granulomul epitelioid necazeificant la

pacienții cu sarcoidoză [12-14]. Reieșind din aceasta, diagnosticul de sarcoidoză se stabilește în baza criteriilor clinico-radiologice compatibile, prezenței inflamației granulomatoase și excluderea altor cauze cunoscute de inflamație granulomatoasă [1].

Tocmai la capitolul excludere de alte cauze apar anumite dificultăți, care și generează diagnostice greșite. Din cauza situației de epidemie prin TB la noi în țară, un clinician ce obține rezultatul morfologic de granulom cu necroză cazeoasă la un pacient cu sindrom diseminat va stabili diagnosticul de TB și, în cca. 90% din cazuri va avea dreptate [12]. Problema apare în cazul acelei minorități de pacienți, care vor fi diagnosticați eronat cu TB, administrat tratamentul anti-TB, care evident nu va avea efect și care posibil va contribui la pierderea din timpul util pentru a interveni și a salva parenchimul pulmonar implicat în procesul inflamator. Din acest motiv, reușita stabilirii diagnosticului de sarcoidoză depinde de gradul de eficiență dintre conlucrarea clinicianului cu imagistul și morfologul.

Aspectul clinic în sarcoidoză este puțin diferit de cel din tuberculoză, fiind marcat de manifestări generale nespecifice ca: tusea seacă, dispneea, fatigabilitatea, transpirații nocturne [15].

Aspectul imagistic este deseori cel care orientează gândirea clinică în direcția unui sau altui diagnostic, iar cunoașterea leziunilor pulmonare tipice și atipice pentru sarcoidoză devine foarte utilă pentru diferențierea dintre aceste 2 entități. Astfel, adenopatia hilară bilaterală simetrică este întâlnită la cca. 85% dintre pacienții cu sarcoidoză [16] și doar foarte rar (0,5-1%) în tuberculoza adultului, fiind frecvent întâlnită ca manifestare de tuberculoză pulmonară primară la copii [17]. Infiltratele pulmonare (de cele mai dese ori opacități micronodulare) au distribuție perilimfatică caracteristică (la HRCT), situate preponderent în zonele medii parahilare și apicale și se întâlnesc la 25-50% pacienți cu sarcoidoză [16]. În miliara din tuberculoză, opacitățile micronodulare au distribuție aleatorie. La fel caracteristic pentru infecția cu *Mycobacterie* este și aspectul de “copac înmugurit”, de V sau Y, sugestive pentru infecție bronhogenă. Dintre manifestările imagistice rar întâlnite în sarcoidoză sunt: adenopatia unilaterală (10%) [18], epanșamentul pleural (1-3%) [19], opacitățile nodulare masive cu aspect de masă pulmonară, opacitățile în „sticlă mată”, formarea de cavități [20].

Așa cum a fost stipulat mai sus, rolul morfologului este incontestabil în stabilirea diagnosticului de sarcoidoză. Atunci când apare o divergență dintre datele clinice, imagistice și cele histologice, sau dimpotrivă atunci când primele sunt neconcludente,

devine responsabilitatea morfologului de a elucida cazul. Există mai multe tehnici utilizate pentru a pune în evidență *M.tuberculosis* în specimene. Dintre acestea sunt: microscopia optică simplă (unde se poate vizualiza granulomul epitelioid cu sau fără cazeificare), microscopia optică a piesei colorate după Ziehl-Nielsen (eventual pentru a vizualiza baciliile de *Mycobacterie* în interiorul granulomului), cultura piesei bioptice colectate, analiza PCR a specimenului bioptat (sensibilitate și specificitate a testului de 100% și respectiv 80,8%) [21-23].

Concluzii

Infecția cu *M.tuberculosis* la pacienții cu sarcoidoză nu este atât de rară după cum se prezintă în literatura de ultimă oră. Depistarea granulomelor epitelioides cazeificante prin microscopia optică simplă fără efectuarea altor teste de evidențiere a *Mycobacteriei* nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului clinic de tuberculoză. Datorită incidenței înalte a tuberculozei în țara noastră există o tendință de hiperdiagnosticare a tuberculozei.

Bibliografie

- Hunnighake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., *et.al.*, *ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 1999. 16: p. 149-173.
- Wong C.F., Yew W.W., Wong P.C., Lee J., *A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion*. *Chest*, 1998. 114: p. 626-629.
- Oluboyo P.O., Awotedu A.A., Banach L., *Concomitant sarcoidosis in a patient with tuberculosis: first report of association in Africa*. *Cent Afr J Med*, 2005. 51: p. 123-125.
- Giotaki H.A., Stefanou D.G., *Biopsy-documented tuberculous pleural effusion in a patient with biopsy-proven sarcoidosis*. *Respiration* 1988. 54: p. 193-196.
- Knox A.J., Wardman A.G., Page R.L., *Tuberculous pleural effusion occurring during corticosteroid treatment of sarcoidosis*. *Thorax*, 1986. 41: p. 651.
- Haroutunian L.M., Fisher A.M., Smith E.W., *Tuberculosis and sarcoidosis*. *Bull Hopkins Hosp*, 1964. 115: p. 1-28.
- Saboor S.A., Johnson N.M., McFadden J., *Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction*. *Lancet* 1992. 339: p. 1012-1015.
- Mitchell I.C., Turk J.L., Mitchell D.N., *Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridisation*. *Lancet*, 1992. 339: p. 1015-1017.
- Bocart D., Lecossier D., Lasseigne A.D., Valeyre D., Battesti J.P., Hance A.J., *A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction*. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 145: p. 1142-1148.

10. Poletti V., Casoni G., Chilosi M., *Pathology*. Eur Respir Mon. Sarcoidosis, ed. Costabel U, Drent M. Vol. 32. 2005. 82-91.
11. Romer F., *Sarcoidosis and Cancer*. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, ed. J. DG. 1994, New York: Marcel Dekker. 401-415.
12. Danila E., Zurauskas E., Zablockis R., *Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies*. Eur Resp J 2011. 38(Suppl 55): p. 672s.
13. Calaras D., Munteanu O., Botnaru V., *Sarcoidosis and tuberculosis: A rare combination?* Eur Resp J, 2012. 40(Suppl. 56): p. 661s.
14. Mihailovic-Vucinic V., Sharma O.P., *Diagnosis of Sarcoidosis*. In: Atlas of sarcoidosis: pathogenesis, diagnosis, and clinical features, 2005: p. 9-15.
15. Lynch J.P. III, White E.S., *Pulmonary sarcoidosis*. In: European Respiratory Society Monograph, Sarcoidosis, 2005. 32: p. 105-129.
16. Lynch 3rd J.P., Kazerooni E.A., Gay S.E., *Pulmonary sarcoidosis*. Clin Chest Med, 1997. 18: p. 755-785.
17. Chang C.S., Lee P.Y., Pern P.R., *Clinical role of bronchoscopy in adults with intrathoracic tuberculous lymphadenopathy*. Chest, 1988. 93: p. 314-317.
18. Cetinkaya E., Yildiz P., Altin S., Yilmaz V., *Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy*. Chest, 2004. 125: p. 527-531.
19. Sharma O.P., Gordonson J., *Pleural effusion in sarcoidosis: a report of six cases*. Thorax, 1975. 30: p. 95-101.
20. Ichikawa Y., Fujimoto K., Shiraishi T., Oizumi K., *Primary cavitory sarcoidosis: high-resolution CT findings*. Am J Roentgenol 1994. 163: p. 745.
21. Mishra P.K., Gorantla V.R., Bhargava A., Varshney S., Vashistha P., Maudar K.K., *Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues and biopsies of gastrointestinal specimens using real-time polymerase chain reaction system*. Turk J Gastroenterol, 2010. 21(2): p. 129-134.
22. Fukunaga H., Murakami T., Gondo T., Sugi K., Ishihara T., *Sensitivity of Acid-Fast Staining for Mycobacterium tuberculosis in Formalin-fixed Tissue*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166: p. 994-997.
23. Zhou Y., Li H.P., Li Q.H., Zheng H., Zhang R.X., Chen G., Baughman R.P., *Differentiation of sarcoidosis from tuberculosis using real-time PCR assay for the detection and quantification of Mycobacterium tuberculosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2008. 25: p. 93-99.

Rezumat

Este bine cunoscut faptul că tuberculoza (TB) și sarcoidoza au unele caracteristici comune în ceea ce ține de aspectul clinic, radiologic și histologic. TB poate să apară după, să preceadă sau foarte rar să apară concomitent cu sarcoidoza, iar asocierea acestor două boli granulomatoase reprezintă o adevărată provocare diagnostică. În literatura de specialitate asocierea dintre sarcoidoză și tuberculoză

este remarcată ca fiind una foarte rară. Studiul nostru prezintă 3 cazuri de sarcoidoză și tuberculoză asociate și pune în discuție valoarea diagnostică a granulomelor epitelioid-cazeificante în speciemenle bioptice.

Cuvinte-cheie: Sarcoidoza, tuberculoza, diagnostic, tratament.

Summary

It is well known that tuberculosis (TB) and sarcoidosis have several similar characteristics in terms of clinical, radiological and histological aspect. TB can follow, precede or rarely occur simultaneously with sarcoidosis, and the association of these two granulomatous diseases is a real diagnostic challenge. In the literature, the association between sarcoidosis and tuberculosis is presented as being very rare. Our study presents 3 cases of sarcoidosis coexisting with tuberculosis, and discusses the diagnostic value of caseous epithelioid granulomas in biopsy specimens.

Keywords: Sarcoidosis, tuberculosis, diagnostic, treatment.

Резюме

Известно, что туберкулез (ТБ) и саркоидоз имеют несколько схожих характеристик с точки зрения клинических, рентгенологических и гистологических признаков. Туберкулез может следовать, предшествовать или в редких случаях происходит одновременно с саркоидозом, и объединение этих двух гранулематозных заболеваний представляет по-настоящему диагностическую задачу. В литературе случаев туберкулеза одновременно с саркоидозом очень редкие. Наше исследование представляет 3 случая саркоидоза, сосуществующих с туберкулезом, и обсуждается диагностическое значение казеозных эпителиоидных гранул в биоптатах.

Ключевые слова: Саркоидоз, туберкулез, диагностика, лечение.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE A PNEUMONIEI CAZEOASE

Olga Caraiani, cercetător științific stagiar
Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”, Chișinău
caraianiolga@yahoo.com

Pneumonia cazeoasă a fost introdusă în clasificarea clinică a tuberculozei pulmonare în anul 1938, ca urmare a numărului mic de bolnavi, această formă clinică a fost exclusă din clasificarea în anul 1965 și reinclusă în 1994, deoarece a crescut brusc numărul bolnavilor de pneumonie cazeoasă [1]. În ultimii ani situația epidemiologică a tuberculozei s-a înrăută-

țit ce caracterizează creșterea morbidității și a mortalității de această patologie [2]. Au apărut formele acute progresive, la ele se referă pneumonia cazeoasă primară și ca complicație a altor forme de tuberculoză pulmonară [3,4]. Pneumonia cazeoasă de obicei este polisegmentară, unilaterală sau bilaterală fără delimitarea de țesuturile aparent sănătoase. În fazele precoce a bolii, pneumonia cazeoasă primară puțin se deosebește de pneumonia comunitară severă. Tabloul clinic a pneumoniei cazeoase se manifestă prin debut acut cu sindrom de intoxicație, sindrom bronhoobstructiv, sputa rujenie din cauza afectării toxice a vaselor sanguine, dezvoltarea inflamației perifocale și edem pulmonar subacut. Determinarea microbacteriei de tuberculoză în spută este posibilă la 2-3 săptămâni de la debutul bolii, iar uneori chiar peste o lună sau 2 luni. Această investigație induce la stabilirea diagnosticului pozitiv de tuberculoză pulmonară. Diagnosticul de pneumonie cazeoasă ca complicație a altor forme de tuberculoză se stabilește de obicei tardiv, când se agravează starea generală a bolnavului: astenie marcată, pierderea ponderală și lipsa eficacității tratamentului. În patogenia pneumoniei cazeoase deficitul imun are o importanță majoră, care se caracterizează cu modificări metabolice și apoptoza celulelor imunocompetente, mai ales celulele sistemului fagocitar mononuclear. Așa celule în zona de inflamație specifică nu rezistă invazia microbiană masivă și o cantitate mare sunt distruse [5,6,7]. Citoliza duce la eliberarea fermentilor: interleuchine, lizozomii, factor de necroză tumorală, prostagladine, activator de fibrinoliză, care contribuie la formarea masei cazeoso-necrotice. Sunt prezente schimbările microcirculatorii din partea sistemului vascular și limfatic a țesutului pulmonar, inclusiv și modificări trombohemoragice, ce duc la ischemie și necroză în regiunea afectată [8, 9]. La maturi pneumonia cazeoasă se dezvoltă din reactivarea focarelor vechi pe fon de imunodeficit care se dezvoltă în prezența factorilor de risc major de îmbolnăvire de tuberculoză. În ultimii ani se depistează bolnavi la care pneumonia cazeoasă s-a dezvoltat din cauza infectării repetate cu microbacterie de tuberculoză [10,11].

Scopul: Studiarea particularităților clinico-radiologice la bolnavii de pneumonie cazeoasă și a rezistenței medicamentoase.

Material și metode

Au fost analizate 24 de cazuri de pneumonie cazeoasă, în vârstă de la 22 până la 60 de ani. Repartiția pe gen a fost următoarea: bărbați – 18 (75%) și femei 6 (25%), se observă că predomină genul masculin. Diagnosticul a fost confirmat în baza datelor: anamnestice, clinice, radiologice și bacteriologice.

Rezultate și discuții

La internare în staționar toți 24 de pacienți au prezentat sindrom de intoxicație: febră în 11 (45,8%) cazuri; subfebrilitatea în 3 (12,5%) cazuri; inapetența în 24 (100%) cazuri; pierderea ponderală în 24 (100%) cazuri; astenia în 23 (95,8%) cazuri; transpirații nocturne în 6 (25%) cazuri. Pacienții au prezentat și sindrom bronhopulmonar: tusea în 24 (100%) cazuri; dispnee în 24 (100%) cazuri. La examenul fizic s-au înregistrat raluri subcrepitante difuze în 19 (79,1%) cazuri, raluri crepitante în 2 (8,3%) cazuri, raluri sibilante în 2 (8,3%) cazuri, raluri mixte în 8 (33,33%) cazuri (Tab.1).

Tabelul 1

Sindromul bronhopulmonar

Semne clinice	Cazuri
Tusea: seacă	6 (25%)
cu expectorații: mucoase	6 (25%)
mucopurulente	12 (50%)
Dispnee (MRS)	
1 la efort fizic maxim	-
2 la efort fizic moderat	6 (25%)
3 la efort fizic mic	10 (41,66%)
4 în repaus	8 (33,33%)
Auscultația pulmonilor:	
Raluri subcrepitante	15 (62,5%)
Raluri sibilante	1 (4,16%)
Raluri mixte	8 (33,33%)

În hemoleucogramă s-a înregistrat leucocitoză în 13 (54,2%) cazuri; limfopenie în 16 (66,7%) cazuri, ce se consideră ca imunodeficit marcat; anemia în 22 (91,6%) cazuri și VSH accelerat în 22 (91,6%) cazuri.

La examenul radiologic a cutiei toracice s-a evidențiat următoarele modificări patologice: infiltrat extins cu marginile imprecise, cu extinderea polisegmentară, bilaterală și opacități nodulare, opacități inelare cu dimensiuni diferite, inclusiv cavitatea de distrucție cu diametru mare (caverna magna). Diagnosticul de pneumonie cazeoasă a fost confirmat de examenul sputei la BAAR: microscopia sputei la BK pozitivă s-a înregistrat în 21 (87,5%) cazuri, rezultatul negativ s-a înregistrat în 2 (8,3%) cazuri și în 1 caz nu s-a reușit colectarea sputei. Cultura pozitivă a fost la 18 pacienți, rezistența la preparatele antituberculoase în 5 (20,8%) cazuri, monorezistența în 1 (4,2%) cazuri, polirezistența în 2 (8,3%) cazuri și MDR în 3 (12,5%) cazuri.

Din datele anamnestice 12 (50%) pacienți au avut contact cu bolnavi de tuberculoză. Pneumonia cazeoasă s-a dezvoltat pe fon de boli concomitente: diabet zaharat în 1 (4,2%) cazuri, ulcer gastric în 1 (4,2%) cazuri, BPCO în 2 (8,3%) cazuri, hepatita cronică în 3 (12,5%) cazuri, ciroza hepatică în 3 (12,5%) cazuri,

alcoholism cronic în 6 (25%) cazuri. Abuz de alcool s-a înregistrat în 12 (50%) cazuri. Studiul a demonstrat că pneumonia cazeoasă mai frecvent se dezvoltă pe fon de imunopresie. Tuberculoza pulmonară cu evoluție progresivă a provocat următoarele complicații: pleurezie în 1 (4,2%) cazuri, insuficiența poliorganică în 11 (45,8%) cazuri, insuficiența respiratorie în 18 (75%) cazuri (Tab.2).

Tabelul 2

Complicații

Criterii	Cazuri	
	Nr. abs.	%
Pleurezie	1	4,2
Insuficiența poliorganică	11	45,8
Insuficiența respiratorie	18	75,0

Pacienții au urmat tratament antituberculos conform strategiei DOTS. Rezultatul tratamentului: vindecați în 6 (25%) cazuri, tratament încheiat în 1 (4,2%) cazuri, abandon în 2 (8,3%) cazuri, decedați în 11(45,8%) cazuri, continuare tratament în 4 (16,7%) cazuri, după schema DOTS plus.

Concluzii

1. Pneumonia cazeoasă a debutat pe fon de factori de risc major de îmbolnăvire, care au dezvoltat imunopresie severă la indivizii cu sechele posttuberculoase sau complicații la alte forme de tuberculoză pulmonară.
2. Afectarea extinsă bilaterală, frecvent a fost complicată de insuficiența respiratorie și/sau insuficiența poliorganică.
3. Mortalitatea din pneumonia cazeoasă rămâne înaltă din cauza progresării rapide a procesului specific și a rezistenței primare a microbioteriilor de tuberculoză la preparate antituberculoase.
4. Rata succesului a fost joasă și a constituit numai 29,2% cazuri.

Bibliografie

1. Перельман М. И. *Фтизиатрия*, Москва: Медицина, 2004; с.520.
2. Хоменко А. Г. *Современные тенденции распространения туберкулеза в России*. Рус. мед. журн., 1998; 17:1121-1125.
3. Мишин В. Ю., Воронина Г. А. *Особенности течения и лечения казеозной пневмонии в современных условиях*. Научно-практическая конф. фтизиатров г.Москвы, 20-я: Материалы, 1996; с. 50-52.
4. Хоменко А. Г., Мишин В. Ю. *Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза*. Пробл. туб., 1996; 5: 50-52.
5. Мишин В. Ю. *Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение*. Пробл. туб., 2001; 3: 22-28.
6. Мишин В. Ю. *Механизмы развития иммунодефицита у больных остро прогрессирующим тубер-*

кулезом. Съезд фтизиатров и пульмонологов Азербайджана, 1-й: Сб. тез. докл. Баку, 1997; с. 27.

7. Мишин В. Ю., Хоменко А. Г. *Роль и значение структурно-метаболических и функциональных нарушений клеток мононуклеарной фагоцитарной системы в патогенезе казеозной пневмонии*. Пробл. туб., 1997; 6: с. 32-36.
8. Ерохин В. В., Земскова З. С. *Патологическая анатомия туберкулеза*. М., 1998; с.10-15.
9. Серебрянная Б. А., Мишин В. Ю. *Фазовые состояния системы гемостаза при туберкулезе легких*. Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й: Тез. докл. М., 1997; с. 122.
10. Вишневский Б. И., Стеклова Л. И. *Частота и структура лекарственной устойчивости микробактерий туберкулеза при различных локализациях заболеваний*. Пробл. туб., 2008; 12: с. 6-7.
11. Саин Д. О. *Инfiltrативный туберкулез легких в современных эпидемиологических условиях*. Кишинев, 1989; с. 7-8.

Rezumat

Acest studiu a avut ca scop evidențierea particularităților clinico-radiologice și microbiologice la bolnavii de tuberculoză pulmonară, tip pneumonia cazeoasă. S-a constatat că această formă clinico-radiologică de tuberculoză pulmonară afectează mai frecvent bărbații de vârstă tânără (medie 38,7 ± 5,4 ani). Din istoricul bolii în majoritatea cazurilor (68,2%) au fost prezenți factorii de risc de îmbolnăvire de tuberculoză care au suprimat imunitatea și o 1/2 cazuri contact recent cu bolnavul de tuberculoză. Prin examen microbiologic, diagnosticul a fost confirmat în 87,5% cazuri, examenul radiologic a pus în evidență infiltrații extinse cu multiple cavități de destrucție. Evoluția bolii a fost rapid progresivă și în 45,8% cazuri s-a soldat cu deces.

Cuvinte-cheie: Pneumonie cazeoasă, tuberculoză, diagnostic.

Summary

This study aimed to emphasize the clinical – radiological and microbiological particularities in patients with pulmonary tuberculosis, caseous pneumonia type. It was found that this form of clinica land radiological pulmonary tuberculosis commonly affects young men (average 38,7 ± 5,4 years). Historically speaking in most cases (68,2%) were present risk factors for TB disease who have suppressed immunity and 1/2 cases recent contact with TB. Through microbiological examination, the diagnosis was confirmed in 87,5% of cases, radiological examination highlighted the extensive infiltration with multiple destructive cavities. The disease was rapidly progressive and in 45,8% cases resulted in death.

Keywords: Caseous pneumonia, tuberculosis, diagnosis.

Резюме

Это исследование нацелено на клинические-рентгенологические и микробиологические особенности заболевания у больных с туберкулезом легких

po tipo казеозной пневмонии. Подтвердилось, что эта форма часто поражает мужчин в молодом возрасте (в среднем $38,7 \pm 5,4$ лет). Как следует из материала исследования значительное влияние на развитие туберкулеза оказало наличие факторов риска (68,2%) которые привели к снижению иммунитета. В $\frac{1}{2}$ случаев отмечен контакт с больным туберкулезом. Микробиологическое исследование, подтвердило диагноз в 87,5% случаев. Рентгенологическое исследование выявило обширные инфильтраты с распадом. Болезнь прогрессировала в 45,8% случаев, что привело к летальному исходу.

Ключевые слова: Казеозная пневмония, туберкулез, диагноз.

RE-INFECȚIA EXOGENĂ CA FACTOR DE RISC MAJOR ASOCIAT CU RĂSPÂNDIREA TUBERCULOZEI REZISTENTE ÎN SPITALELE DE PROFIL DIN ȚARĂ

*Ecaterina Stratan*¹, cercetător științific, *Elena Romancenco*¹, cercetător științific; *Nicolae Moraru*¹, dr.hab. în med., *Nadejda Turcan*¹, cercetător științific, *Liliana Domete*¹, ftiziopneumolog, *Sofia Alexandru*¹, ftiziopneumolog; *Stefan Niemann*², profesor, *Sabine Rush-Gerdes*², profesor; *Viorel Soltan*³, dr. în med., *Andrei Moșneaga*³, medic, *Valeriu Crudu*³, dr. în med., conferențiar cercetător,

¹Institutul de Ftiziopneumologie "Ch. Draganiuc",

²Centrul de Cercetare din Borstel, Germania,

³Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate.

e-mail: katrynstratan@yahoo.com

Actualitate

Diagnosticul tardiv al tuberculozei (TB), în special al TB multirezistente (TB MDR), perioada lungă de tratament și condițiile nesatisfăcătoare de control infecțios (CI) este o problemă majoră în mai multe spitale TB, deoarece poate contribui la transmisia (re-infecția) tuberculozei rezistente și dezvoltarea cazurilor de tuberculoză cu rezistență extinsă (TB XDR). Tot odată, amploarea și cauzele de transmitere nosocomială a TB sunt insuficient studiate, în special în țările în curs de dezvoltare, cu rate ridicate ale TB MDR. Infecțiozitatea pacientului TB, ca un factor de transmisie a *M.tuberculosis*, depinde de durata în care pacientul este infecțios și este în directă legătură cu diagnosticul tardiv al TB. Re-infecția exogenă, ca

o cauza a transmiterii TB rezistente, devine acum o amenințare majoră în spitalele de TB în mai multe țări cu povara înaltă a TB MDR, deoarece aceasta duce la o mai mare prevalență și mortalitate a pacienților în aceste țări [1-9].

Transmiterea infecției în spitale pare a fi o cauză majoră de eșec al tratamentului în zonele cu o incidentă înaltă a acestei boli. Această constatare subliniază importanța finalizării tratamentului complet pentru a preveni cazurile de recidive timpurii și excluderea pericolului infectării altor persoane. Mulți dintre pacienții re-infecțați au efectuat tratamentul în faza intensivă în spital, aflându-se împreună cu pacienți sensibili și rezistenți la medicamentele specifice. Pentru a reduce riscul de transmitere a TB în spitale, ar trebui implementate măsuri efective de control a infecției. OMS recomandă pentru țările cu povara înaltă a TB MDR implementarea tratamentului ambulatoriu, ca o măsură de reducere a transmiterii infecției, reducerii prevalenței TB rezistente și excluderii sau minimalizării apariției cazurilor de TB XDR [10, 11].

Scopul studiului - studierea cazurilor de re-infecție cu tulpini rezistente a pacienților cu tuberculoză sensibilă prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis* (metoda fingerprinting), izolate la pacienții TB caz nou și recidive, aflați la tratament în 4 staționare TB din republică.

Caracteristica contingentelor examinate în studiu. Pentru studierea fenomenului de re-infecție a pacienților cu tulpini de *M.tuberculosis* rezistente în timpul tratamentului în staționar, au fost selectați 351 de pacienți, dintre care: 263 (74,9%) bărbați și 88 (25,1%) femei în vârstă de la 1 până la 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost în vârstă de la 25-54 de ani – 76,4%. Pacienții cu TB caz nou au constituit 57,5%, pacienții cu recidivă a procesului specific au fost 20,8%, pacienți cu tratament după eșec – 11,1% și pacienții care au reluat tratamentul după întrerupere (abandon) – 10,5%. Cu TB sensibilă la preparatele de linia 1 au fost incluși 219 (62,4%), cu TB MDR – 113 (32,2%) și TB polirezistență – 19 (5,4%) pacienți.

Metode microbiologice utilizate în studiu. Pentru examinarea microbiologică a bolnavilor luați în studiu au fost utilizate metode microbiologice de rutină și metode molecular genetice rapide pentru diagnosticul TB și testarea sensibilității. Pentru studierea genotipurilor de micobacterii au fost utilizate metode de genotipare: IS6110 RFLP (restriction fragment length polymorphism), MIRU (Mycobacterial Interspersed Repetitive Units), VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) și Spoligotyping (tipizarea locusului oligonucleotidelor).

Rezultate

Experții în domeniu au considerat mult timp că marea majoritate a cazurilor TB sunt consecință a reactivării endogene a unei infecții dobândite anterior. Tehnicile moleculare genetice dezvoltate pe parcursul ultimului deceniu și metodele epidemiologice convenționale au fost folosite sinergic pentru studierea transmiterii și patogenezei *M. tuberculosis*. Odată cu implementarea tehnicilor biologiei moleculare și metodelor epidemiologice bazate pe aceste tehnici, au avansat și studiile științifice în domeniul evaluării factorilor de risc care potențează transmiterea și reinfectarea exogenă cu *M. tuberculosis*, factorilor ce țin de persoana care a fost în contact și pacientul TB. În plus, abordările epidemiologiei moleculare au permis oamenilor de știință să evalueze impactul transmiterii *M. tuberculosis* rezistente la medicamente, au fost identificate tulpinile cu o răspândire largă pe glob. În viitorul apropiat, intersecția dintre epidemiologia moleculară, genetica populației bacteriene, imunologie, precum și alte discipline vor favoriza înțelegerea noastră despre transmiterea tuberculozei, contribuind la elaborarea unor medicamente eficiente și un vaccin împotriva acestui agent patogen uman, destul de periculos până la etapa actuală [13 -14].

În mod tradițional, este considerat că infecția cu *M. tuberculosis* este cauzată de o singură tulpină, iar recidivele au fost considerate a fi cauza reactivării cu tulpina care a cauzat primul episod. Infecția cu mai multe tulpini *M. tuberculosis* la un singur pacient înainte, în timpul sau după tratament a fost rareori luată în considerare. Dezvoltarea metodologiilor moleculare genetice de studiere a ADN-ului (fingerprinting) a făcut posibilă diferențierea tulpinilor de *M. tuberculosis* și documentarea fenomenului de re-infectarea cu tulpini *M. tuberculosis* genetic diferite la pacienții cu recidive din diferite regiuni ale globului cu incidență înaltă sau joasă a TB [15, 16,17].

Pacienții luați în studiu au fost divizați în 2 grupe. **Prima grupă** (de bază) a constituit-o pacienții cu TB caz nou sau recidive, re-tratamente după eșec sau abandon, la care la începutul internării și inițierii tratamentului specific au fost izolate tulpini *M. tuberculosis* **sensibile** la minimum Isoniazidă (INH) și Rifampicină (RMP), iar după 2-3-5 luni de tratament, la examinarea periodică prin metode microbiologice au fost izolate tulpini *M. tuberculosis* **rezistente** la minimum INH și RMP. Acești pacienți au fost selectați, cu o probabilitate mare, că puteau fi re-infectați cu o tulpină rezistentă aflându-se în condiții de staționar.

A doua grupă (control) de pacienți, de la care au fost colectate tulpini de *M. tuberculosis*, au constituit pacienții din cadrul proiectului European FP7 - “Stu-

diu clinic al tuberculozei rezistente la medicamente în Europa”. În acest studiu pacienții cu TB sensibilă și TB rezistentă au fost înrolați randomizat.

În studiu au fost incluși numai pacienți cu TB pulmonară. Mai mult de jumătate din pacienți erau cu TB caz nou (202), cu microscopia sputei pozitivă - 147 (72,4%). Cu recidivă a procesului specific au fost incluși în studiu 73, cu microscopia sputei pozitivă - 47(74,6%). Dintre pacienți incluși în tratament după eșec (39) sau abandon (37) au fost cu microscopia sputei pozitivă majoritatea - 72,4%. Toți pacienții luați în studiu au fost examinați în dinamică după 2-3-4-5-6 luni de tratament. Durata medie dintre prima tulpină *M. tuberculosis* izolată și cea de a 2-a, pentru mai mult de jumătate din pacienți a constituit 2-3 luni.

Din prima grupă de pacienții (101) au fost colectate 202 tulpini pare (prima sensibilă și a doua MDR), care au fost studiate prin diferite metode de genotipare. Din a doua grupă de pacienți (250), la 106 din ei s-a izolat a 2-a sau următoarele tulpini, dintre care au fost incluse pentru studierea genotipică 37 tulpini, colectate de la 30 de pacienți. Prin diferite metode de genotipare au fost studiate în total 239 tulpini, dintre care prin metoda IS6110 RFLP – 196, prin spoligotipare 200 și MIRU- VNTR - 191 tulpini *M. tuberculosis*.

Pentru evaluarea fenomenului de transmisie nosocomială au fost studiate rezultatele a 196 de tulpini pare, recoltate de la 98 de pacienți cu tuberculoză. Dintre acestea 182 tulpini *M. tuberculosis* au fost izolate de la pacienții din prima grupă și 14 tulpini de la pacienții din grupa a doua. La toți acești pacienți prima probă a fost izolată din sputa recoltată la internare în staționar. A 2-a probă a fost izolată din sputa recoltată după 2-3 (sau mai multe) luni de tratament, când pacientul era examinat pentru evaluarea eficacității tratamentului în faza intensivă și trecerea la faza de tratament ambulatoriu.

Rezultatele analizei polimorfismului lungimii fragmentelor de restricție (RFLP) a tulpinilor *M. tuberculosis* izolate de la pacienții TB la inițierea tratamentului și după o perioadă de 2-3 și mai multe luni, sunt prezente în diagrama 1.

Din rezultatele obținute prin metoda DNA fingerprinting (RFLP), s-a constatat, că din 91 de pacienți cu TB pulmonară incluși în studiul dat (grupa 1), la 62 din ei s-a depistat alt genotip a *M. tuberculosis* diferit de primul, ceea ce confirmă fenomenul de transmisie nosocomială (re-infecție). Dintre 30 de pacienți din grupa a doua (studiu randomizat), 14 tulpini pare au fost studiate prin metoda fingerprinting. Dintre acestea s-a constatat re-infecție cu o altă tulpină în 42,9% cazuri.

Rezultatele obținute confirmă fenomenul de transmisie intra-spitalicească a tulpinilor rezistente

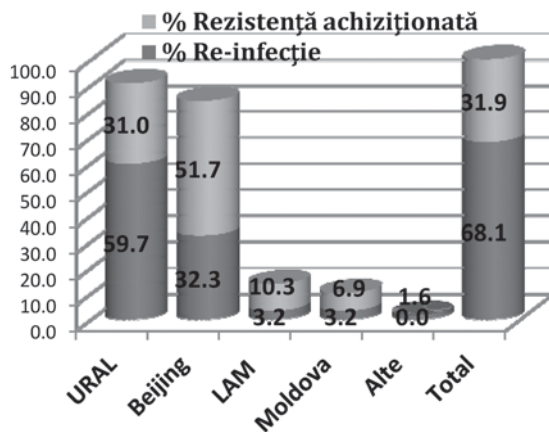


Diagrama 1. Rezultatele analizei RFLP (fingerprinting)

de *M.tuberculosis*. Atât în grupa 1, unde pacienții au fost selectați, dar și în grupa 2, unde studiul a fost randomizat, re-infecția cu alte tulpini este prezentă. Este un fenomen alarmant pentru PNCT, deoarece la etapa actuală în republică tratamentul TB în faza intensivă se face preponderent în staționare.

Un criteriu epidemiologic important este identificarea tulpinilor MDR cu un potențial de răspândire extrem de rapid. Identificarea tulpinilor cu un grad și viteză de transmitere (răspândire) majoră, permite elaborarea unor măsuri suplimentare, care urmează să fie îndreptate împotriva răspândirii acestor tulpini. Au fost analizate rezultatele studierii a 134 tulpini *M.tuberculosis* prin metodele molecular genetice IS6110 RFLP și MIRU- VNTR. S-a demonstrat că genotipul cu cel mai mare grad și viteză de răspândire și care a fost cel mai predispus de a transmite infecția printre pacienții examinați în acest studiu este genotipul URAL.

Printre pacienții la care s-a constatat fenomenul de re-infecție genotipul Ural a fost prezent în 47,8% cazuri și fenotipul Beijing la 20,9% pacienți.

În studiul dat a fost determinat genotipul la 200 tulpini *M.tuberculosis*. Conform datelor din diagrama 2, au fost identificate 7 genotipuri de *M.tuberculosis*. Cel mai frecvent întâlnit a fost genotipul Beijing - 72 tulpini (35,1%), după care la fel de frecvent s-a depistat genotipul Ural 66 tulpini (34,3%). În acest studiu a fost depistat un genotip nou, care până în prezent nu este înregistrat în registrul de date SPO caracteristic probabil pentru R.Moldova. Acest genotip nou a fost denumit „Moldova_H37Rv_like”.

Discuții

Incidența TB, inclusiv TB MDR, s-a majorat dramatic în R.Moldova, fenomen care este prezent și în alte republici din fosta Uniune Sovietică, în urma prăbușirii sistemului centralizat în domeniul sănătății publice. În a. 2005 incidența TB a atins valori foarte ridicate, 133/100 000 populație. Cauzele epidemiei

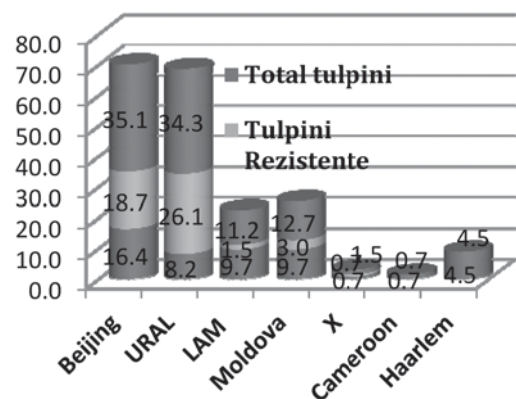


Diagrama 2. Genotipurile *M.tuberculosis* identificate

TB pe parcursul ultimilor 20 de ani sunt diferite, dar cu cel mai mare impact sunt criza socio-economică și migrația masivă a populației.

Studiul de supraveghere a rezistenței la medicamente pe plan național efectuat în 2011, a demonstrat că prevalența TB MDR a continuat să crească pe parcursul ultimilor 5 ani. TB MDR printre cazurile noi a fost constatată în 26,0% și printre cazurile cu re-tratamente a fost de 63,9%. Rata mortalității printre pacienții cu TB MDR a fost de 3 ori mai mare decât printre cei cu TB sensibilă la medicamente.

Nivelul ridicat de rezistență printre cazurile de re-tratamente, în special cazurile de eșec al tratamentului, sugerează despre posibilitatea transmiterii unor tulpini de MDR printre pacienții aflați la tratament în spitalele de profil din țară. Alți factori care indică la o eventuală re-infecție cu tulpini *M.tuberculosis* rezistente în condiții de tratament în staționar, sunt pacienții care încep tratamentul în staționar cu TB sensibilă la toate preparatele de primă linie și care în timp scurt (2-3 luni) de tratament devin TB MDR, sau și mai demonstrativ – apare rezistența la toate preparatele specifice de primă linie. Ancheta epidemiologică a acestor pacienți nu indică la un contact posibil cu un pacient de TB MDR înainte de spital, iar aderența la tratament fiind satisfăcătoare. Alte criterii în plus, care de asemenea indică la o posibilitate sporită de transmitere a infecției în rândul pacienților în timpul tratamentului în staționar, sunt lipsa măsurilor adecvate de control al infecției în spitale și termeni lungi de spitalizare.

Experiența internațională ne demonstrează că aceasta este o problemă specifică țărilor cu economie în tranziție deoarece predomină un număr mare de TB MDR în spitale, fiind un rezultat și al deficiențelor în managementul cazurilor de TB MDR și lipsa experienței. Însă, cu regret, în majoritatea spitalelor TB (atât din țară cât și în țările din regiune) amploarea și pricinile transmisiei nosocomiale a TB nu este studiată suficient, astfel nu sunt disponibile nici beneficiile unui control adecvat și eficient al infecției.

Scopul de bază al acestui studiu a fost evaluarea fenomenului de transmisie intra-spitalicească a TB MDR prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis* (metoda fingerprinting), izolate la pacienții cu tuberculoză, aflați la tratament în a 4-a staționare specializate în tratamentul tuberculozei din Moldova. Rezultatele obținute au demonstrat că printre pacienții din staționările de tuberculoză din republică fenomenul de re-infecție, în cazul dat cu TB MDR, se întâlnește destul de des. Fenomenul transmiterii nosocomiale este prezent în toate staționările de tuberculoză din republică. Re-infecția (transmisia) intra-spitalicească a infecției tuberculoase printre pacienții caz nou sensibili la preparatele antituberculoase, care au fost în contact cu pacienți TB MDR s-a constatat la 68% din grupa de bază și 43% din studiu randomizat.

Cauzele care au influențat (și continuă să influențeze) la majorarea bruscă a prevalenței TB MDR în republică de asemenea pot fi enumerate un șir, dar dintre acestea cel mai mare impact îl au tratamentul preponderent în condiții de staționar, termeni lungi de spitalizare și lipsa măsurilor adecvate de control al infecției în majoritatea spitalelor de profil. În astfel de condiții de tratament spitalicesc și în situația cu o prevalență foarte mare de TB MDR printre cazurile noi din ultimii ani (fiecare al patrulea pacient spitalizat este cu TBMDR), riscul de re-infecție a pacienților cu alte tulpini mai rezistente poate avea proporții mari și deveni necontrolat.

Fenomenul de transmitere a infecției în timpul tratamentului spitalicesc a existat, probabil, permanent în staționările din republică. Dar nu era elucidat, deoarece nu existau metodele molecular-genetice contemporane, dar și nu prezenta pericolul care există astăzi. De ce totuși astăzi acest fenomen a devenit un pericol de sănătate publică, care duce la eșecurile PNCT din ultimii ani. Factorii care influențează (catalizează) acest fenomen sunt descriși mai detaliat în raportul studiului operațional "Studierea fenomenului de transmitere nosocomială a TB MDR prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis*", care a fost finalizat și printat în 2012 de către Unitatea de Coordonare, Implementare și Monitorizare a Proiectului de Restructurare a Sistemului Sănătății.

Studiul a arătat de asemenea, că genotipurile Beijing și Ural prevalează printre pacienții luați în studiu, cel mai frecvent fiind prezente printre pacienții TB MDR.

O revizuire a celor mai frecvenți factori ce contribuie la transmiterea *M.tuberculosis* în instituțiile medicale la nivel periferic și central, demonstrează că situația poate fi ameliorată prin măsuri de con-

trol simple și în multe cazuri necostisitoare. Multe din măsurile de control al infecției care pot avea un impact esențial asupra reducerii transmiterii infecției (e.g. diagnostic precoce și izolarea pacienților cu TB) pot fi implementate cu resurse financiare suplimentare minime.

Riscul contractării TB de către pacienți și personalul medical poate fi semnificativ redus dacă conducerea, autoritățile medicale și însăși lucrătorii medicali vor implementa măsuri de control al infecției, acestea având un caracter prioritar și permanent. Personalul medical reprezintă o resursă valoroasă și greu de găsit și profesionalismul lor nu poate fi ușor de înlocuit. Măsurile de precauție necesare pentru protejarea lucrătorilor medicali în diferite unități necesită un nivel diferit de finanțare și de asemenea un volum de activități care diferă de la un teritoriu la altul, sau de la o structură medicală la alta.

Concluzii

1. Fenomenul de transmisie intra-spitalicească a infecției TB în spitalele și staționările TB din republică este un proces constatat, cu un impact extrem de nefavorabil pentru pacienții TB, sănătatea publică din republică și PNCT.

2. Cele mai răspândite genotipurile printre pacienții înrolați în studiu au fost genotipurile Beijing și Ural, ultimul fiind constatat ca cel mai periculos din punct de vedere a transmiterii infecției, în special TB MDR.

3. Rata mare de depistare a genotipurilor Ural și Beijing concludă la necesitatea evaluării rolului migrațiilor în epidemiologia TB din țară.

4. Tratamentul ambulatoriu este necesar de implementat pe larg pentru majoritatea pacienților, inclusiv pacienților cu TB MDR.

5. Utilizarea la nivel național a metodelor rapide de diagnostic, va reduce termenii de depistare a TB MDR cu inițierea promptă a tratamentului.

Bibliografie

1. Counsell SR, Tan JS, Dittus RS. *Unsuspected pulmonary tuberculosis in a community teaching hospital*. Arch Intern Med 1989; 149: 1274-1278.
2. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, Crawford JT. *Nosocomial transmission of multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis: a risk to patients and health care workers*. Ann Intern Med 1992; 117: 191-196.
3. Mathur P, Sacks L, Auten G, Sall R, Levy C, Gordin F. *Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals*. Arch Intern Med 1994; 154: 306-310.
4. Moran GJ, McCabe F, Morgan MT, Talan DA. *Delayed recognition and infection control for tuberculosis patients in the emergency department*. Ann Emerg Med 1995; 26: 290-295.

5. Liam CK, Tang BG. *Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients attending a university teaching hospital.* Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 326-332.

6. L'Ecuyer PB, Woeltje KF, Seiler SM, Fraser VJ. *Management and outcome of tuberculosis in two St. Louis hospitals, 1988 to 1994.* Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 836-841.

7. Venkatarama KR, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH. *Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients.* Ann Intern Med 1999; 130: 404-411.

8. Christina Greenaway, Dick Menzies, Anne Fanning, Raj Grewal, Lilian Yuan. *Delay in Diagnosis among Hospitalized Patients with Active Tuberculosis - Predictors and Outcomes.* Amer. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 165, No 7, April 2002, 927-933.

9. Brito, R.C.; Mello, F.C.Q.; Andrade, M.K.; Oliveira, H.; Costa, W.; Matos, H.J.; Lourenço, M.C.; Rolla, V.C.; Fonseca, L.; Ruffino Netto, A.; Kritski, A.L. *Drug-resistant tuberculosis in six hospitals in Rio de Janeiro, Brazil.* IUATLD, Volume 14, Number 1, January 2010, pp. 24-33(10).

10. Jason R. Andrews, Neel R. Gandhi. *Exogenous Reinfection as a Cause of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Rural South Africa.* The Journal of Infectious Diseases, Publication Date: October 10, 2008.

11. Nodieva A et al. *Risk of infection with different M.tuberculosis strains for retreatment cases in Latvia.* 39th IUATLD Conference on Lung Health, abstract PC-81701-19, Paris, 2008.

12. Stefan Niemann, Roland Diel, George Khechinashvili, Medea Gegia, Nino Mdivani and Yi-Wei Tang. *Mycobacterium tuberculosis Beijing Lineage Favors the Spread of Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia.* Journal of clinical microbiology, Oct. 2010, p. 3544-3550 Vol. 48, No. 10. 0095-1137/10/\$12.00 doi:10.1128/JCM.00715-10.

13. E. Nava-Aguilera, N. Andersson, E. Harris, S. Mitchell, C. Hamel, B. Shea. *Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis.* INT J TUBERC LUNG DIS 13(1):17-26, 2009.

14. Kathryn De Riemer, Charles L. *Delay Tuberculosis Transmission Based on Molecular Epidemiologic Research. Seminars in respiratory and critical care medicine.* V. 25, no. 3, 2004.

15. Niemann S, Richter E, Rusch-Gerdes S, Schlaak M, Greinert U. *Double infection with a resistant and a MDR strain of M. tuberculosis.* Emerg Infect Dis 2000;6:548-551.

16. Robin M. Warren, Thomas C. Victor, Elizabeth M. Streicher, Madalene Richardson, Nulda Beyers. *Patients with Active Tuberculosis often have Different Strains in the Same Sputum Specimen.* American journal of respiratory and critical care medicine vol 169 2004.

17. Annelies van Rie, Thomas C. Victor, Madalene Richardson, Rabia Johnson, Gian D. van der Spuy, Emma

J. Murray, Nulda Beyers, Nico C. Gey van Pittius, Paul D. van Helden, and Robin M. Warren. *Re-infection and Mixed Infection Cause Changing M.tuberculosis Drug-Resistance Patterns.* American J. of Respiratory and Critical Care Medicine. V. 172, 2005.

Rezumat

Tratamentul de lungă durată în condiții neadecvate de control al infecției este un factor de risc major asociat cu răspândirea tuberculozei rezistente în spitalele de profil din țară. Scopul de bază a acestui studiu a fost evaluarea fenomenului de transmisie intraspitalicească a TB MDR prin analiza genotipică a diversității ADN a tulpinilor *M.tuberculosis* (metoda fingerprinting). În studiu au fost examinați 351 pacienți de tuberculoză aflați la tratament în 4 spitale de profil din Moldova. Rezultatele obținute au demonstrat că fenomenul transmiterii nosocomiale este prezent în toate staționarele de tuberculoză din republică. Re-infecția (transmisia) intra-spitalicească cu TB MDR printre pacienții, care au fost în tratament spitalicesc s-a constatat în 68% din cazurile evaluate în acest studiu.

Cuvinte cheie: - *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculoză, re-infecție, transmitere nosocomială, analiză genotipică.

Summary

Long-term of treatment and inadequate infection control is a major risk factor associated with the spread of resistant tuberculosis in the specialized hospitals in the country. The main goal of this study was to evaluate the phenomenon of transmission of MDR TB hospital by genotypic analysis of DNA diversity of *M. tuberculosis* strains (fingerprinting method). The study examined 351 patients with tuberculosis under treatment in a 4-profile hospital in Moldova. The results obtained showed that nosocomial transmission phenomenon is present in all hospitals listed for tuberculosis in the country. Re-infection (transmission) in hospital of MDR TB among patients who were in hospital treatment was found in 68% of patients examined in this study.

Key words - *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, re-infection, nosocomial transmission, genotypic analysis.

Резюме

Длительное стационарное лечение и неудовлетворительные условия инфекционного контроля в больницах, является одним из основных факторов риска, связанных с распространением устойчивого туберкулеза в больницах республики. Основная цель данного исследования заключалась в оценке феномена внутрибольничной передачи МЛУ ТБ, используя метод генотипирования ДНК штаммов *M.tuberculosis* (метод fingerprinting). Для этого были обследованы 351 больных туберкулезом которые находились на лечение в 4 ТБ больницах Молдовы. Полученные результаты показали, что внутрибольничная передачи туберкулеза присутствует во всех перечисленных больницах республики. Ре-инфекции (инфицирование) в больнице

с МЛУ-ТБ среди пациентов, которые находились на лечение, было найдено в 68% случаев среди обследованных пациентов.

Ключевые слова: Микобактерия туберкулеза, туберкулез, ре-инфекция, внутрибольничная инфекция, генотипический анализ.

PLEUREZIA EXSUDATIVĂ TUBERCULOASĂ: INFORMAȚII DIAGNOSTICE MODERNE ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI LIMFOLOGIC NOU

*Valeriu Djugostran*¹, dr.hab. în med., conf. cerc., *Vasile Antipa*¹, dr.în med., conf. cerc., *Olga Calenda*¹, *Loreta Zlepca*¹, *Irina Levenco*¹, *Cezara Conovali*¹, *Svetlana Garaev*², dr.în biol., *Galina Redcozubov*², *Galina Postolatii*², *Igor Casian*³, dr.în med., *Ana Casian*³, dr. în med.

¹Institutul Ftiziopneumologie "Ch.Draganiuc";

²Institutul Fiziologie și Sanocreatologie AȘ RM,

³USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău
e-mail: val_djug@yahoo.com

Tuberculoza la etapa actuală este caracterizată prin creșterea incidenței, sporirea frecvenței formelor multidrogrezistente, a cazurilor de progresare și a mortalității. Circumstanțele menționate cauzează sporirea incidenței PPET. Ponderele lor la maturi variază între 3-11%, iar din toate pleureziile exsudative constituie de la 14% (în țările dezvoltate) până la 30-85% - în țările cu situație social-economică precară. Tuberculoza pleurală este și cea mai frecventă manifestare extrapulmonară a tuberculozei. Actualmente în lume și în Republica Moldova crește frecvența asociației tuberculozei cu HIV/SIDA și datorită acestui fapt patologia dată devine mai periculoasă, mai des întâlnită și mai severă, alcătuind 60% din toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară, iar coexistența PPET cu tuberculoza pulmonară variază la acest contingent între 34 și 50%.

Obiectivul și sarcinile. Optimizarea diagnosticului etiologic și a tratamentului pleureziilor exsudative în baza elucidării particularităților spectrofotometrice, cromatografice ale efuziilor patologice și crearea tehnologiei curative noi științific argumentate.

Desingul studiului: prospectiv, monocentric, controlat, descriptiv/intervențional (model de interven-

ție: tratament paralel în loturi). Mascarea: personalul laboratoarelor n-a fost informat despre tratamentele aplicate. Scopuri prioritare: perfecționarea tratamentului și studierea unor momente de patogenie.

Clasificarea scopului final: determinarea eficienței și a siguranței tratamentului bolnavilor de PPET, administrând complexul curativ propus bazat pe metodele limfologiei curative. În loturi au fost bolnavi de ambele sexe în vârstă de peste 18 ani.

Criteriile de includere: acord informat (semnătura); etiologia pleureziei era confirmată cu ajutorul adenosin desaminasei, ori alte probe specifice; au predominat cazuri noi și care anterior n-au fost tratați cu corticoizi; nu erau incluse femei gravide, ori în perioada de alăptare.

Criteriile de excludere: pacienții seropozitivi la HIV/SIDA; refuzul de a fi investigați, or de a se efectua proceduri tematiche; meningita tuberculoasă; contraindicații sau riscuri legate de administrarea corticosteroizilor (diabeta zaharată, hipertensiunea arterială, ulcerul gastric, bolile psihice etc.) și imposibilitatea tratamentului cu doze standard a preparatelor antituberculoase.

Material și metode. În total cercetării au fost supuși 276 de persoane, dintre care 206 – bolnavi de pleurezie exsudativă (88 – de pleurezie nontuberculoasă). Pentru determinarea normelor regionale au fost cercetați 70 persoane sănătoase la 36 din care a fost determinată concentrația „moleculelor cu masa moleculară medie”, iar la 34 – fondul de acizi aminici în serul sanguin.

Metodele paraclinice de investigare specială:

- aprecierea expresivității intoxicației prin determinarea concentrației și a caracteristicilor spectrofotometrice a substanțelor cu masa moleculară medie în revărsatul pleural și în sânge, după M.Я.Малахова, 1993 [10,11] (în varianta modificată de Casian I. și coaut., 2002) [1];

- examinarea cromatografică comparativă a componenței acizilor aminici în serul sanguin și în efuziile pleurale în PPET; examenul cromatografic (farmacocinetic) a lichidului pleural în PPET cu determinarea comparativă a concentrațiilor chimiopreparatelor în acest lichid în cadrul diferitor variante a administrării lor (oral, parenteral, ori endolimfatic);

- indexul hematologic de intoxicare Васильев B.C. și coautorii.

Metodele de tratament. În tratamentul bolnavilor de PPET din lotul de bază a fost administrat complexul metodelor limfologice alcătuit din:

a) corticoterapia endolimfatică regională indirectă (doza de corticoizi administrată în LB era substanțial

mai mică decât aceea descrisă în literatura de specialitate);

b) – chimioterapia endolimfatică regională indirectă cu soluție Isoniazidă 10% – 3 ml, nr. 30;

c) chimiopreparatele restante din schemele DOTS standard, s-au administrat oral. Dozele zilnice au corespuns recomandărilor experților Organizației Mondiale a Sănătății;

d) stimularea chimică globală a drenului limfatic cu preparatul Sorbilact.

Lotul bază a fost limitat în indicarea procedurilor fizioterapice cu efect anticongestiv, a inhalărilor, a instilărilor endobronșiale, ori intrapleurale cu antibiotice.

În tratamentul bolnavilor de PPET din lotul referință au fost administrate preparate antituberculoase conform schemelor DOTS standard, toracocenteza, etc., fără careva limitări formalizate. Durata medie în faza intensivă de tratament a alcătuit în LB – 59,8 ± 2,2, iar în LR – 74,8 ± 3,1 zile/pat (p < 0,1), adică în LB - cu 15 zile mai puțin.

Rezultate și discuții. Studiind curbele spectrale a efuziilor pleurale s-a observat în unele diapason de unde, diferențe autentice, care pot fi importante pentru scopuri diferențial-diagnostice. Aspectul curbelor spectrofotometrice a exsudatelor se deosebeau vădit și semnificativ de aspectul curbelor sanguine a donatorilor, demonstrând o toxicitate pronunțată. Indicele S al efuziilor pleurale (aria sub curba spectrofotometrică – indicatorul toxicității probei) a demonstrat (Tabelul 1), că toxicitatea exsudatului tuberculos este veridic mai înaltă, decât cea a sângelui cu aproximativ 40%, fiind totodată de 2,6 ori mai mare decât cea a sângelui persoanelor sănătoase. Toxicitatea exsudatelor PPET a fost cu 20% mai înaltă decât a acelora de origine parapneumonică, însă care, nu diferă autentic. Toxicitățile sângelui în tuberculoza vis-a-vis de pneumonie diferă mai impresionant, fapt care poate fi explicat de unele momente patogenice, sociale și iatrogene. Toxicitatea sângelui determinată prin concentrația moleculelor medii la bolnavii de PPET era aproximativ de 2 ori mai mare decât la persoanele sănătoase.

S-a efectuat și determinarea concentrației preparatului Isoniazida în revărsatul pleural în dependență de metoda administrării lui cu scop curativ: bolnavilor din LB acest remediu s-a instilat prin metoda de terapie endolimfatică regională indirectă (limfotropă, terapie regională limfotropă indirectă) în doză de 0,3g. Concentrațiile create în revărsatul pleural se comparau cu cele determinate la pacienții din LR, care au primit preparatul per os în doză zilnică de 0,3g. Prelevarea probei revărsatului se efectua peste 24 de ore după administrarea descrisă pentru fiecare lot de pacienți.

Așa dar, în LB media concentrației preparatului în revărsatul pleural a alcătuit $M \pm m = 2,36 \pm 1,3$ mg /l, iar în LR – doar $M \pm m = 0,37 \pm 0,33$ mg /l, diferența fiind statistic semnificativă ($P < 0,05$). Deci, în varianta curativă propusă în LB concentrația preparatului Isoniazida creată în revărsatul pleural este de 6,4 ori mai înaltă decât cea creată în cadrul medicației de rutină și în acest caz preparatul acționează local ca un antiseptic specific. Informațiile prezentate pot fi folosite pentru explicația superiorității efectului curativ obținut în LB în privința lichidării exudației în cavitatea pleurală și a evoluției procesului inflamator în foiele pleurale. Tot odată, trebuie de amintit, că în cca 25% din cazuri în efuziile pleurale la bolnavii de PPET se depistează MBT [4,5 și al.] cărora e necesar tratament antituberculos.

Anterior a fost constatat, că în maladiile pulmonare injectarea preparatelor endolimfatic indirect general asigură crearea în țesutul pulmonar, în ganglioni limfatici intratoracici și mediastinali a unor concentrații **veridic mai mari** decât în cazul administrărilor obișnuite. Aceste concentrații de antibiopreparate cu masa moleculară joasă se păstrau în țesuturile menționate și în sânge timp autentic mai îndelungat, decât după injectările intramusculare, ori intravenoase [12,14]. În lucrarea lui B.H. Молотков și coaut. 1983 [15] este elucidat un cerc larg al aspectelor clinice și paraclinice importante a terapiei endolimfatic directe efectuate prin cateter instalat în vas limfatic periferic, eficacitatea căreia fiind net superioară față

Tabelul 1

Valorile toxicității lichidelor biologice (u.c., $M \pm m$)

Toxicitatea	Patologia		Donatori	$P_{1-3} <$	$P_{2-3} <$
	pleurezia tuberculoasă cu/ori fără tubercloză pulmonară	pleurezia netuberculoasă			
	1	2			
S exsud-lui	32,53 ± 1,45 *	27,99 ± 4,45**	3		
S sângelui	23,84 ± 1,94	16,21 ± 0,52	12,58 ± 0,89	0,001	0,01

Notă: * - criteriul Student: diferențe veridice între S a exsudatului pleural și S a sângelui (în colonița 1 – $P < 0,001$; ** - în colonița 2 – $P < 0,02$).

Aspectul curbelor corespunde expresivității intoxicației apreciate cu ajutorul IHI_{ν} .

de terapia intravenoasă în cadrul medicației bolnavilor de tuberculoză pulmonară. Autorii au demonstrat efectele dezintoxicante și imunomodulatoare pronunțate, influența benefică asupra sistemului de hemocoagulație, posibilitatea creării pe un timp îndelungat a concentrațiilor importante a canamicinei în limfă, peretele cavernei și în artera pulmonară la bolnavii de tuberculoză și a claforanului în revărsatul pleural [7,12]. Aceste fenomene au fost argumentate în lucrările lui Ю.М. Левин 1986, С.В. Лохвицкий și coaut., 1996 [8,9] și reconfirmate experimental recent de В.А.Черкасов și coaut. [13], care au demonstrat, că injectarea endolimfatică indirectă asigură menținerea în organism a concentrațiilor terapeutice a preparatului cu masa moleculară joasă pe un termen de cca 4 ori mai îndelungat decât cea intravenoasă. În acest caz nu apar concentrații toxice. Autorii au evidențiat superioritatea terapiei endolimfatiche indirecte și față de cea endolimfatică directă, care necesită intervenții microchirurgicale. Oferind avantaje indiscutabile față de alte căi de administrare a preparatelor antibacteriene această metodă evită apariția unor concentrații toxice a preparatelor. Lucrarea acestor autori [13,14] a reconfirmat și rezultatele noastre cu referire la tuberculoză și farmacocinetica Isoniazidei, editate în 2001 [1,6]. În aceste lucrări a fost demonstrat, că injectarea limfotropă a Isoniazidei asigură prelungirea concentrației terapeutice a preparatului în sânge la bolnavii de tuberculoză pulmonară și avantajele ei față de injectarea intramusculară.

Prezentăm date referitor la cercetarea comparativă a eficienței tratamentului bolnavilor de PPET, folosind varianta curativă argumentată în studiul dat. În acest lot au fost incluși 30 de pacienți din LB, dintre care doar 5 sufereau de pleurezie fără lezarea parenchimei pulmonare, iar la 25 – pleurezia prezentă a fost diagnosticată concomitent cu procesul pulmonar infiltrativ tuberculos. Rezultatele obținute au fost comparate cu acelea a altor 15 bolnavi incluși în LR, care au primit tratament terapeutic obișnuit în conformitate cu schemele DOTS standarde în vigoare. În această cohortă doar la 3 persoane parenchimul pulmonar nu a fost implicat în procesul infiltrativ tuberculos. Antecurativ loturile au fost comparabile în aspectul celor mai importante caracteristici clinice și biologice, însă în LB erau veridic mai multe cazuri cu distrucții parenchimotoase printre bolnavii cu procese extinse. Tot odată, antecurativ starea pacienților din LB a fost mai severă, deoarece mai des s-au constatat semne clinice de intoxicare. În pofida acestui fapt, postcurativ starea pacienților a fost apreciată ca practic egală, deoarece majoritatea semnelor clinice au dispărut în ambele loturi.

Toți indicatorii de intoxicație ne-au demonstrat,

că postcurativ în ambele loturi a fost obținută ameliorarea sub formă de normalizare, ori evoluție pozitivă a acestor indicatori. Cel mai sensibil indicator hemoleucocitar de intoxicare – IHI_V a evidențiat, că antecurativ starea bolnavilor în LB a fost mai severă: cazurile cu devieri negative de la normă au fost semnificativ mai frecvente. Tot odată, după tratament, evoluția indicatorilor de intoxicație cu tendința spre normalizare și numărul cazurilor de normalizare a lor în LB a fost veridic mai mare.

Analiza evoluției distrucțiilor pulmonare evaluate radiologic a denotat următoarele: în LB din 25 bolnavi cu leziuni parenchimotoase distrucții au fost înregistrate la 12. Aceste schimbări patologice la finele curei tematice au dispărut în 7 cazuri – diferența frecvențelor între loturi a fost statistic autentică ($P < 0,02$). La un pacient cavitatea distructivă a staționat – ulterior la acest bolnav a fost depistată tuberculoză MDR. Încă la 4 bolnavi din LB cavitățile s-au micșorat (câte un caz de MDR, de diagnosticare tardivă cu distrucții multiple („plămân distrus”) și un caz agravat de etilism cronic (hepatită gravă etc. și ca urmare – întreruperi forțate de terapie antituberculoasă).

În LR din 6 cazuri cu distrucții parenchimotoase rata staționării acestui indicator important a constituit $\frac{1}{2}$ (3 pacienți) ($P < 0,07$, în favoarea LB). Cazuri de lichidare a distrucțiilor în LR n-au fost înregistrate. Frecvențele cazurilor cu micșorarea distrucțiilor în loturi – nu diferă. Așa dar, în LB s-a constatat avantajul tehnologiei curative propuse. La finele fazei intensive de tratament s-a constatat superioritatea semnificativă a tehnologiei propuse în obținerea lichidării exudației în cavitatea pleurală fără aderențe pleurale vizibile, ori depuneri pleurale pronunțate, iar rata lichidării pleureziei a fost mai mare cu 17%. Analiza eficienței abacilării efectuate prin metoda bacterioscopică, a demonstrat următoarele: antecurativ loturile erau practic comparabile, însă în LB de 4,7 ori mai frecvent s-au înregistrat pacienți care eliminau BAAR+, iar în LR au fost cu 16,7% mai mulți eliminatori de BAAR+++ . Postcurativ s-a atestat egalitatea rezultatelor. De notat, că durata medie a curei tematice și a supravegherii a alcătuit în LB – $59,8 \pm 2,2$, iar în LR – $74,8 \pm 3,1$ zile/pat ($p < 0,1$).

Aceste rezultate, probabil, se datorează efectului sumar a corticoterapiei regionale și chimioterapiei endolimfatiche regionale indirecte, ultima asigurând concentrații sporite al Isoniazidei în țesuturile adiacente a pleurei și ca urmare – filtrarea preparatului în cavitatea pleurală, unde s-a realizat acțiunea lui antiseptică. Aceste acțiuni, luate în ansamblu cu cea dezintoxicantă și de reglare a transportului interstițial-umoral a preparatului hiperosmotic poli-funcțional Sorbilact a putut fi cauza evoluției mai fa-

vorabile a procesului tuberculos, însoțite și de efectul dezintoxicant mai pronunțat în LB. În loturile studiate nu s-au înregistrat cazuri de progresare a pleureziei tuberculoase cu/ori fără tuberculoză pulmonară, la fel ca și cazuri de complicații din partea pulmonară sau a pleurei. Reacții adverse la chimiopreparate nu s-au înregistrat cu excepția unui caz în LB, agravat de etilism cronic, ciroză hepatică etc.

Concluzii

1. Concentrațiile „moleculelor medii” în exsudatul pleural ($32,53 \pm 1,45$ u.c.) sunt de 2,6 ori mai mari, iar în sânge la bolnavii de tuberculoză pulmonară agravată de pleurezie ($23,84 \pm 1,94$ u.c.) – cu 40% mai mari decât acelea din sângele persoanelor sănătoase ($12,58 \pm 0,89$ u.c.), indicând toxicitatea foarte înaltă ale acestor lichide biologice la bolnavi și gradul înalt de intoxicare a organismelor lor.

2. Monitorizarea cromatografică a farmacocineticii Isoniazidei a demonstrat, că peste 24 de ore după injectarea regională concentrația chimiopreparatului în exsudatul pleural ($2,36 \pm 1,3$ mg/l) este de 6,4 mai înaltă decât cea creată după administrarea aceleași doze per os ($0,37 \pm 0,33$ mg/l).

3. Tehnologia curativă propusă a demonstrat eficacitatea clinică, radiologică și bacteriologică mai înaltă decât în medicația de rutină.

Lista abrevieri

- BAAR – bacili acid-alcoolo-rezistenți.
 DOTS – (Directly Observed Treatment, Short-course) – “tratament sub supraveghere directă, pe o perioadă limitată”.
 IHV – indicatorul hemoleucocitar de intoxicare Vaseline V.S.
 LB - lotul bază.
 LR - lotul referință.
 MDR - multirezistență.
 PPET - patologie pleurală de etiologie tuberculoasă.
 S – aria sub curba spectrofotometrică – indicatorul toxicității probei.

Bibliografie

- Casian I., Djugostran V., Antipa V., Niguleanu A. *Monitorizarea concentrației preparatelor antibacteriene în organismul bolnavilor de bronhopneumopatii și tuberculoză*. Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și BPN. Chișinău, 2001; p.179.
- Light R.W. *Pleural diseases*. 3rd edn., Philadelphia: Williams and Wilkins, 1995; 455p.
- Light R.W., Lee Y.C.G. *Textbook of Pleural Diseases*. London, 2003; 553p.
- Todea D., Ariesanu N., Homorodeanu D., et al. *Clinical and bacteriological aspects in tuberculous pleural effusions*. ERS Annual Congress. 2007; p.659.
- Tovar M, Siedner MJ, Gilman RH, et al. *Improved*

Diagnosis of Pleural Tuberculosis Using the Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Technique. Clin Infect Dis. 2008; 8: [Epub ahead of print].

6. Valica V., Djugostran V., Casian I., și al. *Evaluarea farmacocineticii comparative a terapiei cu injectarea Isoniazidei endolimfatică, sau intramuscular în tuberculoză pulmonară*. Actualități în epidemiologia, depistarea, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și BPN. Chișinău, 2001; p.177.

7. Баранов А.А. *Непрямая эндолимфатическая терапия – обоснование метода и его использование при лечении гнойно-воспалительных заболеваний*. Автореф. дис. ... канд. мед.наук. М., 1986; 20с.

8. Левин Ю.М. – *Основы лечебной лимфологии*. М., 1986; 286с.

9. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Ерликбаева Б.А. *Лейкоцитарный транспорт антибиотиков*. Клинические аспекты направленной доставки антибиотиков. М., 1996; 20с.

10. Малахова М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации*. С-Пб, 1995; 28с.

11. Малахова М.Я. *Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации*. Эфферентная терапия. М., 1995; 1: 61-64.

12. Овакимян Г.А. *Эндолимфатическая терапия заболеваний легких*. Автореф.дис. ... канд. мед. наук. М., 1989; 20с.

13. Черкасов В.А., Долгалева И.В., Шишло В.К. *Содержание тарцефоксима в сыворотке крови и лимфы экспериментальных животных при различных путях его введения*. Вестник лимфологии. М., 2005; 1: 43-47.

14. Чилингиоров Р.Х. *Лимфотропные и эндолимфатические методы лечения гнойной хирургической инфекции (экспериментально-клиническое исследование)*. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1992; 45с.

15. *Эндолимфатическая терапия больных заболеваниями органов дыхания*. Метод. рекомендации. Сост. Молотков В.Н., Фещенко Ю.И., Пристайко Я.И. и др. Киев, 1983; 15с.

Rezumat

Studiul este prospectiv, monocentric, controlat, descriptiv-intervențional și care confirmă superioritatea unui complex curativ bazat pe metodele limfologiei clinice față, doar, de tratamentul existent al pleureziei exsudative tuberculoase.

Cuvinte-cheie: Complex curativ; metodele limfologiei clinice și pleureziei exudative tuberculoase.

Summary

In a prospective, single-center, controlled, descriptive/invasive study demonstrated the superiority of a new treatment technique based on the methods of all-clinical Lymphology, over existing treatments.

Key words: Complex treatment; lymphology methods; pleurisy tuberculosis.

Резюме

В проспективном, одноцентровом контролируемом, описательном/инвазивном исследовании показано превосходство новой лечебной технологии, основанной на методах общеклинической лимфологии, над существующими.

Ключевые слова: Лечебный комплекс; лимфологические методы; туберкулезный плеврит.

**FACTORII DE RISC SOCIO-ECONOMICI
AI EȘECULUI TRATAMENTULUI
TUBERCULOZEI PULMONARE ȘI
ROLUL LUCRĂTORULUI ASISTENȚEI
MEDICALE PRIMARE
ÎN DEPISTAREA LOR**

Evelina Lesnic, asistent universitar
Catedra Pneumoftiziologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”
evelinalesnic@yahoo.com

Introducere

Tuberculoza (TB) reprezintă cea mai gravă problemă de sănătate publică, afectând populația la maxima activității economice. În 2010 au fost notificate 8,8 milioane de cazuri de TB și s-au înregistrat 1,1 milioane de decese, Regiunii Europene îi revine 5% din aceste cazuri, iar Moldova face parte din 18 de țări Europene cu cea mai înaltă incidență [5]. Obiectivele adoptate de OMS, este depistarea a 70% de cazuri noi de TB prin microscopie pozitivă și atingerea ratei de succes de 85% [5]. Odată cu instalarea crizei socio-economice în anii 1990, debutează agravarea continuă a indicatorilor epidemiologici ai TB, datorită lipsei optimizării reformelor în vederea ameliorării condițiilor sociale, alimentare și igienice a populației [2]. Însă în pofida măsurilor întreprinse pentru optimizarea tratamentului, rata de succes al DOTS rămâne mult sub obiectivul de 85%, prezentând valoarea maximă în 2006 – 62%, de atunci având tendință continuu descendentă 57,8% – 2008, 57,3% – 2009, 52,3% – 2010 [1]. Deasemenea rata eșecului terapeutic (ET) se menține la nivel mai înalt decât media europeană (5%) [1,3], Moldova prezentând valorile: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2% și în 2010 – 19,6% (aici sunt incluși bolnavii înrolați în DOTS+ din cazurile noi) [1,3]. Cazurile de ET și abandon al tratamentului sunt principala cauză a succesului redus în Moldova [2]. Factorii de risc socio-economici ai ET n-au reprezentat subiect privilegiat al literaturii naționale și internaționale de specialitate.

Scopul studiului

Evaluarea cantitativă și calitativă a factorilor de risc sociali și economici ai eșecului tratamentului tuberculozei pulmonare și rolul lucrătorului asistenței medicale primare în depistarea lor.

Obiective

1. Studiarea caracteristicilor generale ale bolnavilor cu eșec terapeutic.
2. Evaluarea cantitativă și calitativă a factorilor de risc sociali și economici ai eșecului terapeutic.
3. Aprecierea rolului asistenței medicale primare în depistarea factorilor de risc sociali și economici ai eșecului terapeutic.

Material și metode

Lucrarea este o cercetare bazată pe studiul epidemiologic analitic. Pentru a descrie, analiza, compara și a deduce forța factorilor de risc social și economic au fost utilizate 2 loturi de pacienți, cazuri succesive respectând criteriile de includere și excludere din eșantion. Criteriile de includere au fost: eșantionul studiu (ES)-bolnavul de tuberculoză pulmonară caz nou, care în cursul tratamentului a fost definit eșec terapeutic; eșantionul control (EC) bolnavul de tuberculoză pulmonară caz nou, care a finisat tratamentul cu succes (vindecat, tratament încheiat). Pacienții incluși în studiu au fost internați, în cadrul a două spitale cu profil ftiziopneumologic: Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie și IFP „Chiril Draganiuc”. Variabilele analizate și comparate au fost caracteristicile demografice, social-economice și particularitățile administrative de depistare a 198 de bolnavi cu TB pulmonară cu ET și 105 bolnavi de TB cu succes terapeutic (92-vindecați, 13-tratament încheiat). Loturile au fost examinate prin metodele: istorică, epidemiologică și statisticii descriptive. Pentru analiza datelor primare au fost calculate numărul absolut, procentajul, valoarea medie aritmetică, abaterea medie patratică, t calculat, valoarea p, riscul relativ (RR).

Rezultate și discuții

Rezultatele analizei generale a cazurilor, denotă că bărbații predomină în ES față de EC, 71,71% vs 62,85%, deși nesemnificativ statistic ($p > 0,05$), conferind sexului masculin $RR=1,16$ (CI 95% 0,96-1,403). La repartitia pacienților pe grupuri de vârstă, a rezultat predominarea nesemnificativă a bolnavilor la vârsta 25-44 de ani în ES 47,97% vs. 46,65% ($p > 0,05$). Dezagregat pe sex, bărbații din grupul 25-44 de ani ai ES au predominat semnificativ 50,19% vs. 33,45% ($p > 0,05$), iar femeile de 18-24 de ani au predominat semnificativ în ES 21,42% vs 17,95% și din grupul de vârstă 45-54 de ani 21,42% vs 14,95%.

Rezultatele analizei demonstrează că ET predomină la vârsta cu riscul fiziogen sporit: la bărbați 25-45 de ani și la femeii 15-24 de ani. Vârsta medie a bolnavului cu ET este 39,72 și a bolnavului cu ST 40,94 ani.

În dependență de mediul de reședință, s-a stabilit că eșecul este mai frecvent la locuitorii urbelor mari și mici față de locuitorii rurali 83,84% vs 61,90% ($p < 0,05$), reședința urbană conferind $RR=1,35$ (CI 95% 1,152-1,593). În dependență de nivelul de școlarizare, ET predomină la bolnavii cu nivel de studii joase (primare, medii incomplete) 30,30% vs. 20,95% ($p < 0,05$), deși bolnavii cu studii medii generale, medii speciale și studenții au predominat numeric față de cei cu studii joase 126 (63,63%) vs. 82 (78,09%). RR pentru studii generale incomplete este 1,21 (CI 95% 1,023-1,44). Studiul stării civile denotă că ET predomină semnificativ la bolnavii solitari (celibatari, divorțați, văduvi) 54,36% vs. 36,19% față de cei căsătoriți și în concubinaj ($p < 0,05$). Statutul matrimonial defavorizat conferă $RR=1,29$ (CI 95% 1,091-1,526). În dependență de nivelul de trai, am stabilit că nivelul de trai nesatisfăcător a predominat semnificativ în ES 60,61% vs. 35,25% ($p < 0,05$), cu $RR=1,43$ (CI 95% 1,297-2,282). Atenționăm că 7 bolnavi din ES au fost fără loc de trai stabil.

În funcție de statutul de migrant (plecat de acasă mai mult de 3 luni peste hotarele țării) în ultimii 2 ani, s-a constatat că plecați la muncă peste hotare au fost preponderent bolnavii din EC față de cei din ES: 16,19% vs. 11,62%, deși numeric, bolnavii migranți cu eșec au predominat în EC 23 vs. 17. Eșecul tratamentului în penitenciare n-a fost studiat, însă 28 (14,14%) bolnavi din ES au fost înainte de a se îmbolnăvi, deținuți ai instituțiilor penitenciare, detenția conferind $RR=1,618$ (CI 95% 1,474-1,757). TB este o boală socială, deaceea viciile sociale analizate au fost: consumul cronic/abuziv de alcool (>40 ml/zi alcool tare de bărbat și >20 ml/zi alcool tare de femeie), fumatul de orice produs tabacic, utilizarea drogurilor intravenoase. S-a determinat că 39,90% din bolnavii cu ET erau consumatori de alcool vs. 12,38% ($p < 0,05$), consumul de alcool conferind $RR=1,526$ (CI 95% 1,317-1,757). Fumători au fost preponderent în ES 65,15% vs. 39,05%, semnificativ statistic ($p < 0,05$), fumatul conferind $RR=1,46$ (CI 95% 1,225-1,773). S-au constatat 4 utilizatori de droguri intravenoase în ES, conferind $RR=1,541$ (CI 95% 1,418-1,675). Studiul statutului economic, a determinat că neangajații în câmpul muncii au predominat nesemnificativ în ES 64,96% vs. 53,33%, $p > 0,05$. Neantrenarea în câmpul muncii și consecutiv lipsa poliței de asigurare obligatorie a conferit $RR=1,193$ (CI 95% 0,096-1,482). Repartiția procentuală a cazurilor în dependență de ocupația efectuată a determinat

că muncitorii necalificați au predominat fără diferență statistică în ambele eșantioane: 53,01%, vs. 50,47%, agricultorii 8,58% vs. 12,38%, funcționarii 5,05% vs. 5,71%, pensionații pe vârstă 4,54% vs 10,48%, pensionații prin invaliditate 2,52% vs 1,90%, studenții 3,03% vs. 6,67%, persoanele casnice 5,55% vs. 12,38%, iar persoanele fără nicio ocupație au predominat semnificativ în ES 16,16% vs. 1,90%. Fără vreo sursă de venit au fost 56,56% în ES vs 57,14% în EC, pensie pe vârstă aveau 6,06% vs. 1,90%, indemnizație pentru invaliditate 10,61% vs. 9,52%, bursă 2,52% vs. 3,81%, indemnizații pentru copil 1,01% în ES. Datele demografice, sociale și economice analizate, permit conturarea profilului pacientului cu ET din R.Moldova: bărbat, cu vârsta cuprinsă între 25-45 ani, locuitor urban, cu nivel jos de școlarizare, solitar, neantrenat în câmpul muncii, fără sursă de venit propriu, cu condiții nesatisfăcătoare de trai, 1 din 5 a fost plecat peste hotare la muncă, sau a fost în detenție, 1 din 3 este consumator de alcool și 1 din 2 este fumător activ. Pentru evaluarea rolului cadrului medical în depistarea bolnavilor cu risc social sporit pentru ET, am apreciat tipul de depistare a bolnavilor din ambele eșantioane, cadrul medical responsabil de depistarea lui, timpul scurs de la debutul bolii până la depistare, prezența co-morbidităților, rezultatele anchetei epidemiologice. Studiul căii de depistare a bolnavului cu ET, s-a constatat că majoritatea bolnavilor din ES au fost depistați pe cale pasivă, ca simptomatici: 80,30% vs. 69,52% ($p < 0,001$). Tipul simptomatic al bolnavului cu ET conferă $RR=1,248$ (CI 95% 0,993-1,567). Medicul de familie a fost responsabil de depistarea majorității bolnavilor din ambele eșantioane 95,96% vs 89,52% ($p > 0,05$), ceilalți bolnavi fiind depistați de către medicii specialiști, 4,94% vs 10,48%. Astfel, cadrele asistenței medicale primare sunt cele mai accesibile bolnavilor cu risc social sporit, cu $RR=1,589$ (CI 95% 0,932-2,709). Debut subacut, de 1-3 luni, media 2,6 luni a predominat semnificativ la ES 59,05% vs 15,24% ($P < 0,001$), iar debutul acut de până la o lună au prezentat 50,51% bolnavi din ES deși nesemnificativ statistic față de EC, din aceștia 13 au avut debut de până la 14 zile și au fost tratați cu antibiotice pentru proces pulmonar nespecific de către medicul de familie: Debutul subacut, conferă $RR=1,567$ (CI 95% 1,332-1,709). Prezența bolilor asociate TB, au fost depistate la 44,95% din bolnavii din ES, vs 42,86%, în EC, ceea ce denotă că bolnavii cu risc social, au și risc medical sporit pentru ET. Co-morbiditățile conferă $RR=1,03$ (CI 95% 0,874-1,214). Rezultatul anchetei epidemiologice, a relevat că contactul tuberculoz a predominat deși nesemnificativ la bolnavii din ES 28,79% vs. 22,86% ($p > 0,05$), conferind $RR=1,259$ (CI 95% 0,932-1,317). Din fo-

car de TB-MDR, au provenit semnificativ mai mulți bolnavi din ES 42,11% vs 25%, conferind RR=1,236 (IC95% 0,94-1,62). În focarul de TB, s-au constatat decese prin TB la 36,84% vs 25,00%. Numărul mediu de contacti adulți ai bolnavului de TB din ES a fost 2,15 vs. 2,03 din EC și a contactilor copii 0,15 vs. 0,4. Ordinea descendentă a valorilor RR, a permis deducerea puterii de asociere epidemiologică a factorilor de risc cu ET, obținând ierarhia factorilor: detenția 1,618 (CI 95% 1,474-1,757), utilizarea drogurilor 1,541 (CI 95% 1,418-1,675), consumul cronic alcool 1,526 (CI 95% 1,317-1,757), fumatul 1,46 (CI 95% 1,225-1,773), celibatari, divorțați/văduvi 1,29 (CI 95% 1,091-1,526), reședința urbană 1,35 (CI 95% 1,152-1,593), studii generale incomplete 1,21 (CI 95% 1,023-1,44), neantrenarea în câmpul muncii 1,193 (CI 95% 0,096-1,483). Ordinea descendentă a RR, conferit particularităților administrative de depistare a bolnavilor cu risc social sporit a permis deducerea rolului asistenței medicale primare, în depistarea acestor bolnavi: depistați de medicul de familie RR=1,589 (CI 95% 0,932-2,709), debutul bolii subacut (media 2,6 luni) RR=1,567 (CI 95% 1,332-1,709), cu contact tuberculos cunoscut RR=1,259 (CI 95% 0,932-1,317), depistat de cale pasivă, RR=1,248 (CI 95% 0,993-1,567), apartenența la focar de TB-MDR RR=1,236 (IC95% 0,94-1,62).

Concluzii

1. Odată cu instalarea crizei socio-economice în R. Moldova în anii 1990, are loc agravarea continuă a indicatorilor epidemiologici ai TB, rata succesului terapeutic nedepășind 59% în 2010 și a eșecului 9% în 2010, 21% în 2011 (aici fiind incluși bolnavii depistați la orice etapă de tratament cu tulpini de TB MDR).

2. Particularitățile generale ale ES denotă că eșecul predomină la bărbați (71,71%) de vârstă 25-45 de ani (47,97) și la femeile de vârstă 18-35 de ani (43,59%), ce corespunde vârstei cu risc fiziogen maxim.

3. Factorii sociali cu putere de influență maximă sunt: detenția (14,14%), viciile sociale (consumul de alcool 39,90%, fumatul 65,15%), condiții de viață nesatisfăcătoare (60,61%), reședința urbană (83,84%).

4. Particularitățile de depistare a bolnavilor cu risc social sporit au fost: depistarea de către medicul de familie (95,96%), depistarea pe cale pasivă (80,30%), debutul subacut al simptomatologiei (59,05%), contactul cunoscut cu bolnavul de TB (28,79%), prezența bolilor asociate TB (55,05%).

5. Ordonarea descendentă a valorilor RR, a permis ierarhizarea factorilor de risc sociali: detenția (RR=1,618), consumul cronic de alcool (RR=1,526),

fumatul (RR=1,460), condițiile de trai nesatisfăcătoare (RR=1,430), stare civilă defavorizată (RR=1,290), nivel de școlarizare redus (RR=1,210), domiciliu urban (R=1,250).

6. Particularitățile administrative de depistare a bolnavilor cu risc social sporit: depistați de medicul de familie (RR=1,589), pe cale pasivă (R=1,248), cu debut subacut (RR=1,567), cu contact tuberculos cunoscut (RR=1,259).

Bibliografie

1. Bivol S., Scutelnicu O., Soltan V. Raport de studiu. *Factorii de risc asociați cu situațiile de abandon și eșec al tratamentului strict supravegheat al tuberculozei în Republica Moldova*. Chișinău, 2009.
2. Hotărârea Guvernului RM Nr. 1409 din 30.12.2005 *Cu privire la aprobarea PNCT pentru 2006-2010*, Monitorul Oficial, 27 ianuarie 2006, nr 16-19, p. II, art. 87.
3. Iavorschi C, Nalivaico N., Sain D., *Situația epidemiologică a TB și sarcinile serviciului de fiziopneumologie în realizarea PNCT*. Chișinău, 2009.
4. Ordin MS 72 al RM nr 180 din 08.05.2007, *Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în RM*.
5. WHO 2010, *Treatment of tuberculosis*. 4th ed Geneva.

Rezumat

Criza socio-economică instalată în anii 1990, determină cea mai joasă rată a succesului tratamentului (52,3%) și cea mai înaltă rată a eșecului (19,6%). Studiul epidemiologic al 198 de bolnavi cu eșec și 105 cu succes terapeutic a determinat că factorii puternic asociați cu eșecul sunt: detenția, utilizarea drogurilor, alcoolismul, fumatul, condițiile de trai nesatisfăcătoare, reședința urbană, nivel jos de școlarizare, șomajul. Bolnavii cu risc social sunt depistați de medicul de familie, pe cale pasivă, cu simptomatologie subacută, din focar tuberculos, cu boli asociate.

Cuvinte-cheie: Factori de risc, eșec al tratamentului, tuberculoză pulmonară, asistența medicală primară.

Summary

Social economical crisis installed in R Moldova, determined the lowest success rate in Europe (52,3%) and the highest treatment failure rate (19,6%). An epidemiological study of 198 patients with treatment failure and 105 patients with success, determined that risk factors for failure are: detention, drug using, alcoholism, low life level, urban residence, low educational status, unemployment. The patients are detected by general practitioner, by passive way, with known TB contact and associated diseases.

Keywords: Risk factors, treatment failure, pulmonary tuberculosis, primary health care.

Резюме

Социэкономический кризис постигший Молдову обусловил самый низкий уровень эффективности противотуберкулезной терапии (52,3%) и самый вы-

сокий уровень неудач в лечении по Европе (19,6%). В разработку были включены 198 больных с неудачным лечением и 105 с завершённым курсом лечения. Вероятность исхода неудачного лечения в большой степени зависит от социальных факторов: наркозависимость, злоупотребление алкоголя, табакокурение, плохие материально-бытовые условия, проживание в городе, низкий уровень образования, безработица. Пациенты с отягощающими социальными факторами обычно выявляются семейным врачом при обращении с тяжёлыми клиническими проявлениями, с выраженными сопутствующими заболеваниями или из очагов туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: Факторы риска, неудачное лечение, туберкулез легких, семейный врач.

EVALUAREA CUNOȘTIŢELOR POPULAȚIEI VIS-A-VIS DE TUBERCULOZĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Mihail Palanciuc, doctor în medicină, conferențiar cercetător, *Svetlana Toderas*, cercetător științific stagiar, *Mihail Plopa*, doctor în biologie.
Spitalul Clinic Republican, laboratorul Management în Servicii de Sănătate
E-mail: mihailpalanciuc@yahoo.com

Introducere

Tuberculoza este o problemă de sănătate publică, care provoacă prejudicii enorme în aspect medical, social și economic atât în Republica Moldova, cât și în țările din lume. În buletinul informativ al Organizației Mondiale a Sănătății, Nr.104 din martie 2012 se subliniază, că tuberculoza se plasează pe locul doi după cauze de deces cedând doar la HIV / SIDA dintre maladiile provocate de un singur agent infecțios. Conform acestei surse, în anul 2010, 8,8 milioane de oameni au devenit bolnavi de tuberculoză și 1,4 milioane au decedat din cauza acestei maladii. Mai mult de 95% din decesele de tuberculoză apar în țările cu venituri mici și medii, precum și boala este una din primele trei cauze de deces în rândul femeilor cu vârste între 15 și 44 de ani. În 2009, aproximativ 10 milioane de copii au devenit orfani în rezultatul decesului părinților bolnavi de tuberculoză [1].

Organizația Mondială a Sănătății a elaborat o nouă strategie de 6 puncte „Stop TB”, care sprijină dezvoltarea unor instrumente noi și eficiente pentru prevenirea, depistarea și tratamentul tuberculozei și este baza Planului Global al partenerilor „Stop TB”,

2006-2015. Eforturile principale ale strategiei este asigurarea utilizării eficiente a instrumentelor disponibile în prezent pentru diagnosticul, tratamentul și îndeosebi prevenirea tuberculozei [2].

În scopul ameliorării situației TB și obținerii unui progres major în domeniul sănătății publice, OMS a elaborat obiective de nivel global. Astfel, Republica Moldova în cadrul Strategiei de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei a prevăzut stoparea către anul 2015 a răspândirii și demarării procesului de reducere a ratei mortalității prin tuberculoză, de la 15,8 (la 100.000 locuitori) în anul 2002 până la 7,0 în 2015 [3].

O importanță majoră în lupta cu această maladie are nivelul de cunoștințe a populației despre profilaxia tuberculozei. Aspectul de evaluare a cunoștințelor populației privind tuberculoza a fost cercetat de Organizația americană „Doctors of the World” (DOW), care au realizat o cercetare detaliată în România, în 2004. La fel în 2004, de Institutul de Sănătate Publică din București a fost realizat studiul „Cunoștințe, atitudini și practicile tinerilor cu vârsta cuprinsă între 15 și 24 de ani legate de îmbolnăvirea de TB și obținerea de informații despre comportamentul tinerilor referitor la îmbolnăvirea de tuberculoză și identificarea cunoștințelor, atitudinilor și practicilor legate de acest subiect percepute de către populație.

În literatura accesibilă, n-am găsit asemenea cercetări în țara noastră și de aceea am înaintat ca scop evaluarea cunoștințelor generale a populației vis-a-vis de tuberculoză și atitudinea lor față de propria sănătate, pentru îmbunătățirea calității depistării precoce a acestei maladii și reducerii morbidității și mortalității de tuberculoză în Republica Moldova.

Materiale și metode

A fost supusă studiului populația raionului Hâncești, care a participat la instruire în cadrul proiectului „Să stopăm tuberculoza cu eforturi comune” implementat în anul 2010 de Asociația Studenților și Rezi-denților în Medicină în parteneriat cu Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate, finanțat de Fondul Global pentru combaterea SIDA, Tuberculozei și Malari-ei. Persoanele supuse studiului au fost parte componentă a unui eșantion determinat conform criteriilor de morbiditate a acestei maladii. Eșantionul a inclus 278 respondenți la primul chestionar (până la instruire) și 255 respondenți la post chestionare.

Pentru aceasta noi am elaborat două chestionare care au servit la evaluarea cunoștințelor populației până și după procesul de informare. Pre chestionarul, care include date personale, localitatea (rural/urban), vârsta, nivelul de studii, ocupația și un set de întrebări ce țin de căile de contaminare, manifestările și con-

secințele maladii care au fost completate de participanți până la audierea informației. Informația despre tuberculoză a fost prezentată într-o formă interactivă prin: prezentare tematică, vizionarea unor clipuri video despre pericolul tuberculozei și căile de combatere, discuții sub formă de întrebări – răspunsuri și altele. Al doilea chestionar a servit pentru evaluarea eficienței materialelor ilustrative și a metodei de predare, precum și gradul de asimilare a informației recepționate care au fost apreciate de participanți. Pentru evaluare a fost folosită gradația de la 1 la 10 unde: 1, 2 și 3 reprezintă scara de jos; 4, 5, 6, și 7 – scara medie iar 8, 9 și 10 nivelul cel mai înalt al aprecierilor respondenților.

Chestionarele completate au fost supuse controlului logic, codificării și au fost introduse în baza de date conform programului elaborat pentru accesare și prelucrare a datelor acumulate. Rezultatele obținute în urma prelucrării statistico-matematice au permis obținerea unui înalt nivel de reprezentativitate.

Rezultate

În rezultatul analizei bazei de date s-a constatat că 74,4% din respondenți reprezintă mediul rural și 25,6% - mediul urban. Din numărul total de respondenți - 66,9% sunt de genul feminin și 33,1% - masculin. După criteriul de vârstă, eșantionul s-a divizat în felul următor: 15-24 ani reprezentând 37,4%; 25-34 ani - 12,6%; 35-44 ani - 16,2%; 45-54 ani - 19,8% și 55-64 ani - 9%. În dependență de nivelul de studii, 42,8% din respondenți au studii de specialitate, 30,6% - studii medii și medii incomplete, 25,2% - studii superioare și superioare incomplete și 1,4% - primare și primare incomplete.

La întrebarea „Ați auzit despre maladia Tuberculoza?”, 91,4% respondenți au răspuns afirmativ și 8,6% - negativ. Dintre cei care știu despre maladia de tuberculoză, majoritatea au auzit din sursele de informare radio și televizor (42,1%), 25% au primit informația de la lucrătorii medicali, 20,1% de la părinți și rude, iar 12,6% de la profesorii din școală.

La întrebarea dacă au mai auzit asemenea prezentări despre tuberculoză 31,7% respondenți au afirmat că este pentru prima dată. Din numărul total de persoane intervievate 5,4% nu cunosc că tuberculoza este o maladie infecțioasă și elementar nu conștientizează riscul de a se îmbolnăvi. Enumerând principalele cauze ale morbidității înalte în Republica Moldova, majoritatea respondenților (29,6%) consideră că îmbolnăvirile se datorează bolnavilor ce nu se tratează definitiv și devin focare de infecție. Pe locul doi, ca cauză este lipsa unei educații privind modul sănătos de viață (19,9%). Locul trei se împarte de către respondenții care au afirmat că sunt insuficiente

materialele informative privind profilaxia tuberculozei (13,7%) și 13,3% care consideră că populația nu consultă medicul la suspectarea simptomelor maladii. Este alarmant și faptul că 10,1% din respondenți sunt de părerea că de tuberculoză te poți trata și fără aderesarea la medic.

Despre modul de contaminare cu tuberculoză sunt familiarizați 80,6% respondenți, care după cauza principală s-au repartizat în felul următor: 33,9% au indicat aflarea în transport public supraaglomerat, 25,1% - aflarea în încăperi umede și neaerisite pentru o perioadă îndelungată de timp și 21,6% indică la aflarea în încăpere lipsită de lumina zilei. La acest capitol 19,4% respondenți au indicat căi de contaminare care nu corespund adevărului.

Principalele simptome ale tuberculozei sunt cunoscute de majoritatea respondenților (92%) care pe primul loc indică la tuse uscată mai mult de 3 săptămâni (39,6%), transpirații nocturne (18%), pierdere în greutate (17,1%), senzație de oboseală (12,21%).

Fiind întrebați cine sunt cei predispuși la tuberculoză, respondenții s-au repartizat în felul următor: 36,2% au indicat la persoanele care se află nemijlocit în contact cu bolnavii de această maladie; 28,4% s-au referit la persoanele care abuzează de tutun, alcool și droguri, cei care duc un mod de viață nesănătos, iar 24,1% sunt persoanele care locuiesc în condiții precare.

Majoritatea respondenților (90%) conștientizează la ce poate duce neglijența nerespectării tratamentului propus de medic. Pe primul loc se plasează răspunsul care arată că pericolul de bază este pericolul persoanelor din jurul bolnavului (34,4%). Locul doi sunt cei care consideră că neglijarea duce la agravarea sănătății, chiar și deces (31,4%). Curios lucru că 17,2% din respondenți recunosc că nerespectarea tratamentului poate aduce la ineficiența medicamentelor, la bacilii rezistenți la preparatele medicamentoase și alte rezultate negative pentru persoana bolnavă.

Un loc aparte în cercetare ocupă evaluarea informației populației prin metoda propusă respondenților indicată anterior cu ajutorul post-chestionarului. La întrebarea „Cum apreciați necesitatea și eficiența informației primite” majoritatea (94%) au afirmat „foarte bine”, dintre care: 52,2% - gradația 10; 29,4% - gradația 9 și 12,5% - gradația 8. Valorile medii ale gradației propuse au ales-o 5,9% respondenți care au indicat gradația 6 și 7.

După audierea cursului respectiv 97,6% respondenți au declarat că și-au schimbat comportamentul față de starea de sănătate și de necesitatea de a fi informat despre maladiile infecțioase. Din ei 36% au declarat că se vor adresa imediat la medic la apariția primelor simptome specifice tuberculozei. Nu vor fi

indiferenți de propria lor sănătate și de sănătatea celor din jur au afirmat 22,9%. Vor informa membrii familiei și persoanele apropiate despre cele înșușite la capitolul despre tuberculoză și profilaxia ei 21,1% respondenți și alții 20% promit că anual vor face investigații profilactice.

Concluzii:

1. O bună parte din persoanele intervievate (8,6%) nu cunosc că tuberculoza este o maladie infecțioasă.
2. Cercetările sociologice repetate contribuie la identificarea neajunsurilor în cunoștințele despre maladiile infecțioase.
3. Instruirea populației în domeniul familiarizării cu pericolul prejudiciat de tuberculoză și măsurile profilactice duc la un nivel înalt de cunoștințe în acest domeniu.
4. Instruirea populației contribuie la schimbarea comportamentului față de starea proprie de sănătate și de necesitatea de a fi informat despre maladiile infecțioase.
5. Rezultatele studiului pot servi în calitate de dovadă fermă pentru a elabora recomandări în vederea îmbunătățirii calității informaționale în rândul populației privind TBC.
6. Este necesar de continuat informarea populației referitor la pericolul prejudiciat de tuberculoză, monitorizarea și evaluarea nivelului de informare a populației din întreg teritoriul Republicii Moldova.

Bibliografie

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/index.html>
2. <http://www.who.int/tb/research/ru/>
3. *Strategia de Creștere Economică și Reducere a Sărăciei (2004-2006)*, Nr.398-XV din 02.12.2004 Monitorul Oficial al R.Moldova nr.5-12/44 din 14.01.2005.

Rezumat

În conformitate cu datele Organizației Mondiale a Sănătății în anul 2010, 8,8 milioane de oameni au devenit bolnavi de tuberculoză și 1,4 milioane au decedat din cauza acestei maladii. Potrivit acestor date au fost evaluate cunoștințele generale a populației vis-a-vis de tuberculoză și atitudinea lor față de propria sănătate, în scopul îmbunătățirii calității depistării precoce a acestei maladii și reducerii morbidității și mortalității de tuberculoză în Republica Moldova. Persoanele supuse studiului au fost parte componentă unui eșantion determinat conform criteriilor de morbiditate a acestei maladii, fiind de 278 respondenți la primul chestionar (până la instruire) și 255 respondenți la post chestionare. Au fost elaborate două chestionare care au servit la evaluarea cunoștințelor populației până și după procesul de informare.

Potrivit rezultatelor studiului, s-a observat că instruirea populației contribuie la schimbarea comportamentului

față de starea proprie de sănătate și de necesitatea de a fi informat despre maladiile infecțioase. În concluziile articolului se subliniază eficiența informării populației privind TB și autorii au propuneri pe viitor pentru elaborarea de politici în vederea combaterii acestei maladii.

Cuvinte-cheie: Maladie infecțioasă, sondaj, tuberculoză, profilaxie, evaluarea cunoștințelor.

Summary

In accordance with the data base of World Health Organization in 2010 about 8,8 million people were infected with tuberculosis and 1,4 million died of this disease. According to these data it was evaluated the general knowledge of the population in tuberculosis and their attitude towards their own health on this disease, in order to improve the quality of early detection of it and to reduce the morbidity and mortality of tuberculosis in Moldova. People surveyed were part of a well defined group determined by the criteria of morbidity of this disease, being 278 respondents to the first questionnaire and 255 respondents to the post questionnaires. There were developed 2 questionnaires that were used to assess the public knowledge until and after the information process.

According to the survey results, it was observed that such kind of informative sessions helps people to change their behavior towards their own health status and the need to be informed about infectious diseases. The conclusions of the article emphasizes the efficiency of public awareness on TB and authors have future proposals for developing policies in order to reduce this disease.

Key words: Infectious disease, survey, tuberculosis prevention, assessment of knowledge.

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2010 году 8,8 миллиона человек заболели туберкулезом и 1,4 миллиона человек умерли от этой болезни. Согласно этим данным было проведено оценка общих знаний населения о туберкулезе и их отношение к собственному здоровью, в целях повышения качества ранней диагностики заболевания и снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза в Республике Молдова.

Население которая участвовала в опросе была частью изучаемой совокупности и включало 278 респондентов на первый вопросник (до обучения) и 255 респондентов после. Данные из анкет были разработаны статистическими методами и были использованы для оценки знаний общественности о туберкулезе.

Согласно результатам исследования, было отмечено, что обучение помогает людям изменить свое поведение по отношению к собственному здоровью и о необходимости быть в курсе инфекционных заболеваний. Выводы изложенные в статье позволят нам внести предложений по определению политике в борьбе с этой болезнью.

Ключевые слова: Инфекционная болезнь, социологические исследования, профилактика туберкулеза, оценка знаний.

MORTALITATEA PRIN TUBERCULOZĂ PULMONARĂ DEPISTATĂ PRECOCE ȘI TARDIVĂ

Constantin Iavorschi, dr.hab.în med.¹, prof. cercet., *Oleg Emelianov*, dr.în med., conf. cercet.¹, *Valentina Bolotnicova*, dr.în med., conf. cercet.¹, *Albina Brumar*, dr.în med.¹,

*Elisaveta Brovchina*²

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
"Chiril Draganiuc"

AMT Buiucani mun. Chișinău
e-mail:ciavorschi@gmail.com

Introducere

În legătură cu nivelul înalt a incidenței și mortalității prin tuberculoză, OMS în anul 2006 a revăzut strategia controlului tuberculozei și a propus Planul Global „STOP TB” pentru 18 țări europene, inclusiv și Moldova, pentru anii 2007–2015 [4]. În acest plan au fost incluse 6 componente de bază, printre care s-a lărgit accesibilitatea la diagnosticare calitativă și a tratamentului pentru fiecare persoană. Prioritate s-a dat cercetărilor diferențiate a contingentelor din grupele de risc, a fost ridicat rolul serviciului de ambulator în cadrul centrelor medicilor de familie, s-a întărit lucrul în focare de tuberculoză [3].

Datele oficiale demonstrează neeficacitatea tratamentului tuberculozei a organelor respiratorii: eșec terapeutic a fost la 30–35% din numărul total de bolnavi [6].

După datele OMS considerabil a crescut ponderea bolnavilor de tuberculoză cu drog-rezistență. Ca rezultat, în Republica Moldova a crescut numărul formelor acute a tuberculozei, ponderea bolnavilor cu distrucție și numărul bolnavilor decedați în primul an de supraveghere [1].

În pofidă, că sunt multe publicații privind întrebarea mortalității de tuberculoză, în majoritatea lucrărilor nu se elucidează pricinile de bază [2].

Analiza literaturii a arătat, că există diferite puncte de vedere în definiția „depistarea tardivă a tuberculozei pulmonare”. Majoritatea autorilor în definițiile contemporane a cazurilor date susțin următoarele grupe: bolnavii cu tuberculoza fibro-cavitară, diseminată (în același timp generalizată) și bolnavii decedați prin tuberculoză pe parcursul primului an de depistare [5].

Atât autorii străini, cât și autohtoni subliniază, că tabloul clinic acestor bolnavi este nereușit, iar depistarea tardivă duce la un procent înalt de complicații, precum a pierderii funcției organului lezat, la invalidi-

tate și reactivarea procesului după terminarea cursului terapiei specifice. În acelaș timp nu este determinată definiția contemporană „depistarea tuberculozei tardivă”. Nu este clar rolul acestor cazuri în insuccesul tratamentului și în mortalitatea prin tuberculoză.

Obiectivul cercetării constă în determinarea frecvenței cazurilor tardiv depistate în mortalitatea bolnavilor de tuberculoză pulmonară și examinarea cauzei de deces a acestor bolnavi.

Material și metodele cercetării

Au fost examinați 111 bolnavi decedați din numărul tardiv depistați: din m. Chișinău – 73, raionul Orhei – 12, raionul Călărași – 16, raionul Ialoveni – 10. În cohorta bolnavii tardiv depistați au fost incluși, depistați postmortem, bolnavii decedați din cauza progresării tuberculozei până la un an de evidență, bolnavii cu tuberculoză fibrocavitară, bolnavii cu tuberculoză diseminată, bolnavii cu forme distructive a tuberculozei infiltrative. În grupa de comparare au fost 16 bolnavi depistați la timp din aceleași teritorii: 8 – din mun. Chișinău, 3 – din raionul Ialoveni, 3 – din raionul Călărași, 2 – din raionul Orhei. În cohorta bolnavii tardiv depistați au fost incluși bolnavii cu tuberculoză infiltrativă fără distrucție. Bolnavi cu tuberculoză nodulară și complex tuberculos primar nu au fost depistați în teritoriile sus-numite (acești bolnavi conform datelor de literatura tot se clasau ca depistați la timp).

Metodele de cercetare au inclus examinarea clinică, metodele imagistice (microradiografia, radiografia, tomografia), examinările microbiologice (bacterioscopia, însemnătarea, BACTEC), testarea la tuberculină, metodele instrumentale, cercetările morfopatologice.

Rezultate obținute și discuții

Din 855 bolnavi prim depistați cu tuberculoză pulmonară din teritoriile sus-numite bolnavii decedați din numărul tardiv depistați a alcătuit 111 (13,0%). În același timp ponderea bolnavilor decedați din numărul celor depistați la timp a alcătuit 1,9% (16 din 855) sau de 6,8 ori mai mic.

În raionul Orhei ponderea bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați a alcătuit 11,4% (12 din 105), în raionul Călărași – 19,8% (16 din 81), în raionul Ialoveni – 8,8% (10 din 113), în m. Chișinău – 13,1% (73 din 556). Diferența este destul de mare – de la 8,8% până la 19,8%. Explicații trebuie de căutat în răspândirea proceselor și în calitatea tratamentului.

A fost studiat sexul și vârstă bolnavilor examinați. Majoritatea bolnavilor în ambele grupe erau în vârstă aptă de muncă. În același timp bolnavii depistați la

timp era mai în vârstă. Printre bolnavii tardiv depistați bărbații au alcătuit 74,8%, femeile – 25,2%, printre bolnavii depistați la timp bărbații au alcătuit 87,5%, femeile – 12,5%.

A fost studiată starea socială acelor bolnavi. Majoritatea bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați (76,7%) n-au fost angajați în câmpul muncii. Numărul invalizilor și pensionarilor după vârstă a alcătuit 18,9%. Numai 4,5% au fost angajați în câmpul muncii. Printre bolnavii depistați la timp numărul persoanelor neangajate în câmpul muncii au fost mai puțin (50,0%), iar numărul persoanelor, care aveau lucru – mai mare (18,8%). În același timp diferența veridică n-a fost stabilită ($P > 0,05$).

A fost determinat modul de îndreptare a bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați și depistați la timp în cabinetele antituberculoase, ce oglindește Tabelul 1.

Tabelul 1

Modul de îndreptare în cabinetul antituberculos bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați și depistați la timp

Modul de îndreptare	Numărul bolnavilor decedați tardiv depistați		Numărul bolnavilor decedați depistați la timp	
	Abs.	%	Abs.	%
Medic de familie, simptomatic	1	0,9	10	62,5
Medic de familie, control profilactic	8	7,2	5	31,3
Alt specialist, simptomatic	23	20,7	-	-
Alt specialist, control profilactic	31	27,9	1	6,2
Adresarea directă	32	28,8	-	-
Depistarea postmortem	16	14,4	-	-
Total	111	100,0	16	100,0

Datele tabelului 1 arată că majoritatea bolnavilor din numărul tardiv depistați (95,5%) a fost depistată prin adresarea la medicul de familie, alți specialiști, adresarea directă. Numai 4,5% au fost depistați prin control profilactic. Ponderele bolnavilor depistați prin adresarea la timp era 62,5%, de 1,5 ori mai mică ($P < 0,05$). Totuși și acest număr pentru bolnavii depistați la timp este destul de mare. Este cunoscut faptul că apariția simptomelor în tuberculoză mărtu-

risește despre avansarea maladiei. Bolnavii de tuberculoză cu simptomatice nu pot fi clasificați ca depistați la timp.

Cauza principală de deces a bolnavilor tardiv depistați cu tuberculoză pulmonară a fost progresarea procesului specific (la 96 din bolnavi - 86,5%). Restul 15 (13,5%) au decedat din alte motive. Printre bolnavii depistați la timp numai la 1 bolnav (6,3%) cauza decesului a fost progresarea tuberculozei, restul bolnavilor (93,7%) au decedat din alte motive.

Formele clinice a tuberculozei pulmonare la bolnavii examinați sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Formele clinice a tuberculozei pulmonare la bolnavii decedați din numărul tardiv depistați și depistați la timp

Formele clinice	Numărul bolnavilor decedați tardiv depistați		Numărul bolnavilor decedați depistați la timp	
	Abs	%	Abs	%
Inf. fără distrucție	42	37,8	16	100,0
Diseminată	17	15,3	-	-
Inf. cu distrucție	47	42,3	-	-
Fibrocvitară	5	4,5	-	-
Total	111	100,0	16	16

Forma clinică de bază (68,4%) la bolnavii decedați din numărul tardiv depistați a fost tuberculoza infiltrativă. Din numărul (64) a bolnavilor examinați 36 (56,3%) erau baciliferi. Din ei la 13 bolnavi a fost determinată multidrogrezistența. Bolnavii la care tuberculoză a fost depistată postmortem (47) nu au fost examinați microbiologic.

Trebuie de subliniat acest fapt că din numărul total (47) a bolnavilor cu diagnosticul postmortem la 37 (78,7%) a fost stabilită forma tuberculozei pulmonară infiltrativă fără distrucție. Acest diagnostic nu poate fi cauza decesului prin tuberculoză. Trebuie de ameliorat concordarea cu medicii legiști. Acest lucru poate duce la excluderea cazurilor de hiperdiagnosticare a tuberculozei și în micșorarea indicilor mortalității.

A fost determinat termenul supraviețuirii bolnavilor de la momentul depistării până la deces, ce oglindește Tabelul 3.

Tabelul 3

Termenul de supraveghere a bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați și, depistați la timp din momentul depistării până la deces

Termenul de supraveghere	Numărul bolnavilor decedați tardiv depistați		Numărul bolnavilor decedați depistați la timp	
	Abs	%	Abs	%
Depistați postmortem	47	42,3	-	-
Până la o lună	22	19,8	1	6,3
1-2 luni	7	6,3	2	12,5
2-3 luni	8	7,2	6	37,5
3-6 luni	8	7,2	3	18,8
6-12 luni	6	5,4	2	12,5
Mai mult de 12 luni	13	11,7	2	12,5
Total	111	100,0	16	100,0

Datele Tabelului 3 arată că majoritatea bolnavilor tardiv depistați (62,1%) au fost depistați postmortem ori supraveghiați până la o lună și practic nu au primit tratament necesar. Numai 11,7% de bolnavi au fost supraveghiați mai mult de un an. Acest fapt vorbește despre depistarea precoce a bolnavilor și posibilitatea vindecării.

Au fost detaliate cauzele de deces printre bolnavii cu tuberculoză decedați din alte motive în afară de tuberculoză. Printre bolnavii tardiv depistați sunt: infarct miocardic (20,0%), cancer pulmonar (20,0%), pneumonie (13,3%), ictus cerebral (13,3%), cancer pancreatic (6,6%), limfom (6,6%), ciroză hepatică (13,3%). Printre bolnavii depistați la timp cauzele sunt: infarct miocardic (12,5%), cancer pulmonar (12,5%), pneumonia (18,8%), ictus cerebral (18,8%), limfom (12,5%), ciroză hepatică (12,5%). Din datele primite în legătură cu numărul mic de bolnavi examinați nu se poate de numit cauză principală a decesului acestei categorii de bolnavi.

Concluzii:

1. Depistarea tardivă a tuberculozei are un rol foarte important în posibilitatea vindecării bolnavilor și prevenirea cazurilor de deces.
2. Ponderea bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați a alcătuit 111 13,0%, în același timp ponderea bolnavilor decedați din numărul celor depistați la timp – a 1,9%, sau de 6,8 ori mai mic.
3. Cauza principală a decesului bolnavilor tardiv depistați – progresarea tuberculozei (85,5% din numărul decedaților), la bolnavii depistați la timp – 6,3%, de 13,7 ori mai mic.

4. E necesar de revizionat clasificarea cazurilor tardiv depistați.

5. Trebuie de ameliorat comunicarea cu medicii legiști pentru excluderea hiperdiagnosticul tuberculozei postmortem.

Bibliografie

1. Crudu V., Moraru N., Cârchilan L. et al. *Rezistența antituberculoasă primară la pacienții cu tuberculoză caz nou, a.2006 în Republica Moldova*//„Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”. Chișinău, 2008; 39-51.
2. Haidarlî I., Sain D., Pisarenco S. et al. *Mortalitatea prin tuberculoza multidrogrezistentă în Republica Moldova în anul 2007*// Al IV-lea Congres Național de Ftiziopneumologie din Republica Moldova. „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”. Chișinău, 2009; 32-38.
3. Iakubowiak W.M., Borisov S.E., Bogorodskaja E.M. *Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in Russian regions*// Int.J.Tuberc.Lung. Dis.,2007;11;1:46-53.
4. *The Global Plan to Stop TB 2006-2015. Actions for life. Towards a world free of tuberculosis.* Geneva, World Health Organization, 2006.
5. Бубочкин Б.П., Коваленко В.Л., Новоселов П.Н. *Анализ случаев запоздалой диагностики туберкулеза и населения Челябинской области*//Проблемы туберкулеза, 2002; 3:12-16.
6. Ерохин В.В., Пунга В.В., Скачкова Е.И. *Формирование показателя смертности от активного туберкулеза на территориях зоны курации Центрального НИИ туберкулеза РАМН*//Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2005; 12: 8-14.

Rezumat

Au fost examinați 111 bolnavi decedați din numărul tardiv depistați și 16 bolnavi din numărul depistați la timp. Ponderea bolnavilor decedați din numărul tardiv depistați a alcătuit – 13,0%, în același timp ponderea bolnavilor decedați din numărul celor depistați la timp – 1,9%, sau de 6,8 ori mai mic. Cauza principală a decesului prin bolnavi tardiv depistați – progresarea tuberculozei (85,5% din numărul decedaților), prin bolnavi depistați la timp – 6,3%, de 13,7 ori mai mic. E necesar de ameliorat depistarea precoce a bolnavilor de tuberculoză.

Cuvinte-cheie: Mortalitate, tuberculoză pulmonară, depistare precoce, depistare tardivă.

Summary

There were examined 111 dead patients who were too late detected and 16 patients detected in time. The number of patients who died those lately detected was 13,0%, meanwhile the number of the patients who died, but were detected in time was of 1,9%, or 6,8 times less. The main death cause through patients late detected is the progres-

sing level of tuberculosis (85,5% from the number of death causes), in patients detected in time it is 6,3%, 13,7 times less. It is necessary to improve the precocious detection of the patients with tuberculosis.

Keywords: Mortality, pulmonary tuberculosis, late detected, in time detected.

Резюме

Было обследовано 111 умерших больных легочным туберкулезом из числа поздно выявленных и 16 умерших из числа выявленных своевременно. Удельный вес умерших из числа позно выявленных составил 13,0%, а из числа выявленных своевременно – 1,9% – в 6,8 раз больше. Основной причиной смерти поздно выявленных (85,5%) было прогрессирование туберкулеза. Среди своевременно выявленных прогрессирование туберкулеза как причина смерти было зарегистрировано в 6,3% – в 13,7 раз меньше. Необходимо совершенствовать раннее выявление больных туберкулезом.

Ключевые слова: Смертность, туберкулез легких, поздно выявленный, своевременно выявленный.

AFFECTAREA SISTEMULUI BRONHOPULMONAR ÎN FIBROZA CHISTICĂ (MUCOVISCIDOZĂ)

Svetlana Șciuca, prof.universitar, dr.hab.în med.
Universitatea de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
Departamentul Pediatrie

Fibroza chistică (mucoviscidoza) este o patologie ereditară cu tip de transmitere autosomal-recesiv caracterizată prin producerea unor secreții vâscoase de către glandele exocrine, care se manifestă prin pneumopatie cronică obstructivă, sindrom de malabsorbție și malnutriție cu evoluție cronică progresivă. Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală monogenică a populației de origine europeană. Prevalența FC este diferită în dependentă de zona geografică: în Europa – 1 caz la 1000-1800 nou-născuți (Marea Britanie, Danemarca, Franta, Germania, Italia), România – 1:2000-2500, în Federatia Rusă – 1:10000, în țările din Africa – 1:17000, iar la populația asiatică 1 din 90000 de nou-născuți vii. În Republica Moldova frecvența fibrozei chistice constituie 1:2000-2500 de nou-născuți conform unor estimari preliminare. Asociația Internațională de FC raportează că aproximativ 30000 americani, 20000 europeni și 3000 canadieni sunt afectați de mucoviscidoză. Starea de purtător al genei de FC este raportată la o persoană din 20-22 europeni [1,2].

Cercetătorii geneticieni au descoperit circa 2000

mutații ale genei CFTR, iar mutația cea mai frecventă este delF508 identificată la 67-75% pacienți cu FC. Starea de homozigot al mutației delF508 este responsabilă de formele clinice cele mai severe cu riscuri majore de potențial letal, heterozigoții delF508 și alte mutații CFTR în 1/3 cazuri determină evoluții mai ușoare ale bolii cu evoluție cronică lent progresivă.

În aspect medico-social importanța FC este determinată de reducerea calității vieții pacientului și un indice jos al duratei medii de viață, care în țările dezvoltate constituia în anul 1969 – 14 ani, în 1990 – 28 ani, 1996 – 31 ani, iar în 2000 – 30-32 de ani. Gradul înalt de invalidizare din copilărie și riscurile majore de prognostic nefavorabil fatal sunt condiționate de dezvoltarea timpurie a complicațiilor pulmonare (bronsiectazii, pneumotorace, pleurezii), digestive (insuficiența pancreatică, ciroza hepatică), nutriționale (malnutriție, hipovitaminoze), cardiovasculare (cord pulmonar) [1].

FC este o exocrinopatie generalizată determinată de perturbarea transportului transepitelial al ionilor de clor în țesuturi și organe, prin care glandele mucoase produc secrete foarte vâscoase, iar glandele seroase elimină conținut crescut de electroliți. Transportul dereglat al ionilor de clor determină un transport deficitar al apei, care nu asigură o fluiditate suficientă a mucusului secretat. Acumularea mucusului vâscos și lipicios cauzează obstrucția și inflamația în glande și ducturi urmate de leziuni tisulare grave.

Anomaliile respiratorii în FC se realizează prin dereglarea clearance-ului mucociliar, creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, eliberarea cantității excesive de elastină, concentrația crescută de ADN leucocitar citoplasmatic, activitatea majorată a limfocitelor inflamației IL1, IL8 prin efectul chemotactic pozitiv pentru proteine, compromiterea factorilor locali de protecție antiinfecțioasă (colonizare cu germeni agresivi), instalarea hiperreactivității bronșice.

Afectarea sistemului respirator superior în FC se caracterizează prin dereglări morfologice ale mucoasei nazale: hiperplazia glandelor mucoase, dezorganizare celulară, distrofia structurilor ciliare, formarea polipilor nazali. În arborele bronșic se depistează dereglări specifice pentru FC – hipertrofia glandelor submucoase, a celulelor caliciforme, metaplazia celulelor caliciforme și epitelocitelor ciliate, distrucții bronșice, hipertrofia epitelului bronșic. Leziunile parenchimului pulmonar sunt specificate prin infiltrație polimorfonucleară, procese destructive în parenchim, fenomene de necroză, fibroză interstițială, iar în rețeaua vasculară pulmonară se dezvoltă fibroza intimei arteriolelor, venulelor și capilarelor.

Debutul simptomelor de afectare bronhopulmonară în FC sunt precoce – 80% în I an de viață cu bron-

șite repetate cu sindrom obstructiv sever, pneumonii cu evoluție trenantă cu germeni agresivi – *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*, dezvoltarea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare. Caracteristic pentru FC este instalarea bronhopneumopatiei cronice obstructive. Sindromul bronhoobstructiv are sediu în bronhiile mici, condiționat de secreții vâscoase, aderente și component infecțios bacterian. Expectorațiile sunt abundente, purulente, uneori cu miros fetid. Evoluția progresivă a procesului patologic bronhopulmonar este determinată și de selectarea germeilor polirezistenți, care accelerează procesele destructive ale parenchimului pulmonar, contribuie la extinderea fenomenelor de fibroză pulmonară, dezvoltarea complicațiilor pulmonare (fibroză, bronșiectazii, atelectazii, pneumotorax, emfizem, destrucții, abcese pulmonare, hemoptizii, calcificări pulmonare, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar), insuficienței respiratorii progresive [3].

Scopul. Evaluarea clinico-imagistică a leziunilor bronhopulmonare la pacienții cu fibroză chistică.

Materiale și metode. Cercetarea prezintă un studiu de evaluare clinico-imagistică a leziunilor bronhopulmonare la 50 pacienți cu fibroză chistică spitalizați în Clinica pneumologie ICȘ OSMC. Diagnosticul FC a fost confirmat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară cu infecții respiratorii frecvente, bronșite repetate, pneumonii recurente, bronșiectazii asociate cu sindrom de maldigestie (diaree cu steatorree, deficit staturo-ponderal) și testului sudorii pozitiv prin tehnici automatizate (Macroduct, SUA; Exudose, Franța). Variațiile de vârstă a pacienților de 1-25 ani (figura 1), vârstă medie de $8,79 \pm 0,96$ ani, vârstă medie de diagnostic al FC – $3,61 \pm 0,88$ ani, cu variații din perioada neonatală până la vârsta de 19 ani (figura 1).

Evaluarea imagistică a leziunilor bronhopulmonare s-a realizat prin tomografie computerizată spiralată de rezoluție înaltă (HRCT) a toracelui (Aquilion 32, Toshiba, Japonia). Procesarea statistică a materialului s-a efectuat computerizat (program *Microsoft Excel*).

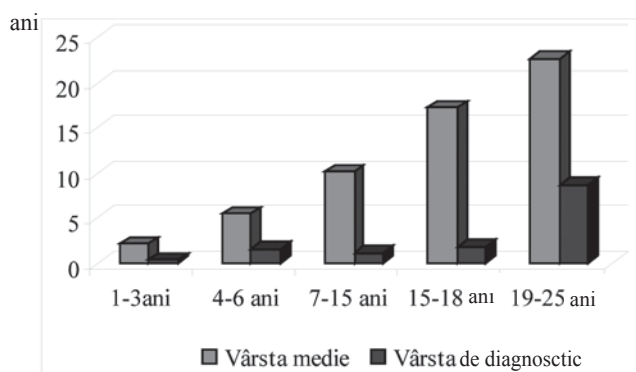
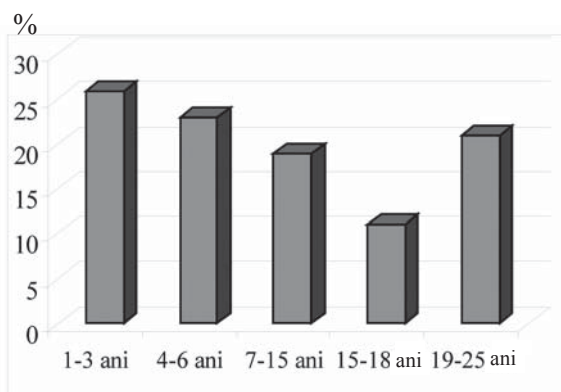


Fig. 1. Grupele de vârstă și vârsta medie și de diagnostic a pacienților cu fibroză chistică

Rezultate și discuții. Boala pulmonară în fibroza chistică la pacienții din studiu se caracteriza prin episoade de obstrucție bronșică cu evoluție trenantă, care se manifestă cu *wheezing*, expir prelungit, sindrom de tuse persistentă, exacerbări nocturne, caracter paroxistic, chintoasă, obositoare. În 2/3 cazuri s-a produs instalarea bronhopneumopatiei cronice obstructive, cauzată de evoluția progresivă a leziunilor pulmonare din FC. Afectarea alveolară pulmonară din episoade infecțioase cu germeni agresivi determină cronicizarea bronhopulmonară. Evoluția progresivă a procesului patologic pulmonar a fost determinată și de selectarea germeilor rezistenți ca *Ps.aeruginosa* (70%), *S.aureus* (65%), *H.influenzae* (45%), care accelerează procesele destructive ale parenchimului pulmonar, contribuie la extinderea fenomenelor de fibroză pulmonară, formarea bronșectaziilor, bulelor de emfizem, destrucțiilor pulmonare. Caracterul expectorațiilor este în relație cu spectrul bacteriologic al infecțiilor pulmonare: germenii piogeni determină producerea de secreții bronșice abundente, purulente, sputa uneori fetidă (20%), în formele avansate la 4 pacienți persistau hemoptiziile în exacerbări infecțioase. La 40% pacienți cu FC se vizualiza deformația cutiei toracice (torace emfizematos, chifoză dorsală, torace „în carenă”), care este o expresie clinică a procesului patologic sever bronhopulmonar. Osteoartropatia pulmonară are caracter hipertrofic și este responsabilă de junghiul toracic (22% pacienți), fragilitate osoasă cu fracturi repetate (18% pacienți), tumefacție, hidrartroză. În timp se dezvoltă insuficiență respiratorie progresivă, hipoxia cronică persistentă severă determină formarea la copiii cu FC a hipocratismului digital (70% pacienți).

Explorările radiologice pulmonare prin tehnicile de radiografie toracică la pacienții cu FC au pus în evidență semne de bronșită, sindrom bronhoobstructiv, distensie toracică cu emfizem, hipertransparență pulmonară, mai exprimată în zonele apicale, opacități segmentare, focare confluențe de condensare pulmonară, opacități alveolare, atelectazii segmentare și

subsegmentare “în bandă”, imagini reticulo-nodulare, deformații ale arborelui bronșic, bronșiectazii “în buchet” (se afectează mai des lobul superior drept), pneumofibroză în segmentele bazale.

Tomografia computerizată spiralată pulmonară este un examen explorativ radiologic obligatoriu și înalt informativ pentru identificarea modificărilor structurale bronhopulmonare. Computer tomografie pulmonară oferă o informativitate înaltă în aprecierea substratului bronhopulmonar; în FC se identifică fenomene cronice bronhopulmonare avansate cu emfizem, atelectazii, bronșiectazii, fibroză, scleroză pulmonară.

Evaluarea scanurilor tomografice la pacienții cu FC a permis punctarea tabloului radiologic de afectare bronhopulmonară, care a relevat o implicare pulmonară sistemică cu îmbogățirea pronunțată și deforma-

rea desenului pulmonar din cauza componentului perivascular și peribronșic. Sindromul bronhoobstructiv este caracteristic pentru toți pacienții cu FC și se prezintă prin hiperinflație pulmonară (72% cazuri), emfizem pulmonar (14%), pneumatizare neregulată cu zone de hiper- și hipoventilație complicată cu atelectazii în unele cazuri (8%), focare difuze de pneumonie obturativă (18%). Fenomenele bronhoobstructive se soldează cu procese de hiperreactivitate bronșică asociată de infecții persistente în arborele bronșic, care conduc spre cronicizări importante, vizualizate la CT pulmonar cu îngroșarea pereților bronșici (84%), bronșiectazii – la 86% pacienți. Bronșiectaziile la pacienții cu FC sunt localizate preponderent în lobi superiori (46%) și predomină bronșiectaziile sacciforme (58%), frecvent cu nivele de lichid (24%) (figurile 2–4).

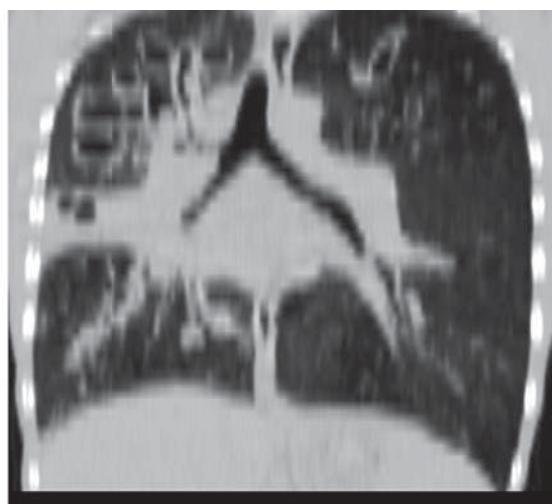
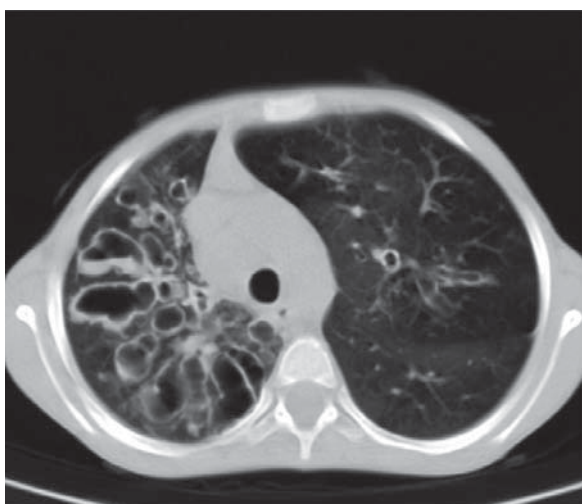


Fig. 2. Bronșiectazii sacciforme în pulmonul drept cu conținut tip chist de retenție în lobul superior; zone de pneumoscleroză pe dreapta, sindrom de „sticlă mată” în pulmonul stâng

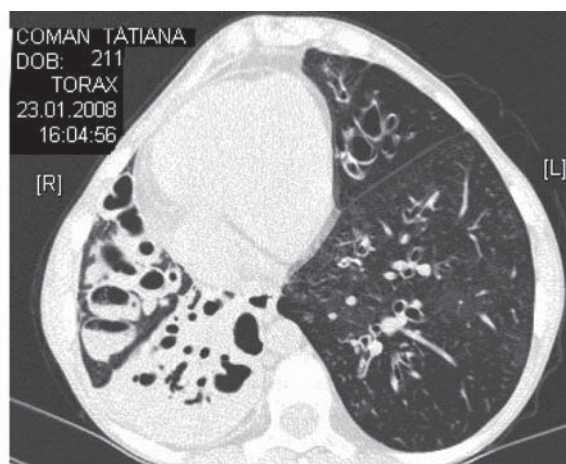
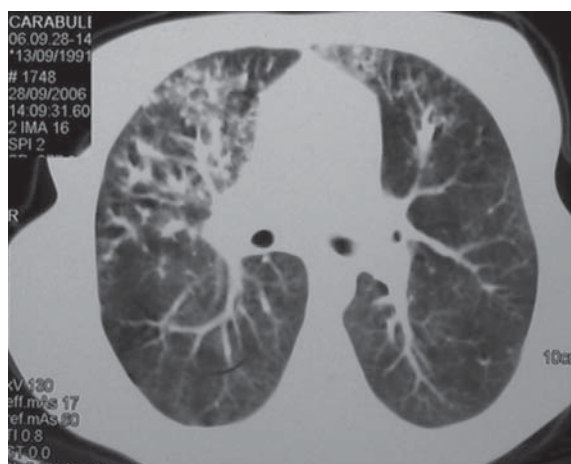


Fig. 3. „Sindrom de sticlă mată”, zone de fibroză, bronșiectazii varicoase, sacciforme, semne de bronșiolită (în zonele corticale structuri tip Y) în FC

Fig. 4. Fibroatelectazie a pulmonului drept, micșorarea hemitoracelui drept, deplasarea mediastinului, bronșiectazii sacciforme cu niveluri de lichid în FC

Caracteristic pentru patologia pulmonară din FC este sindromul de „sticlă mată” (figura 3) ce caracterizează fenomenele de fibroză interstițială (54% cazuri), iar expresivitatea fibrozei corelează cu stagiul maladiei, în formele avansate se complică cu zone de fibroatelectazie (figura 4). Dilatarea hililor din contul adenopatiei infecțioase se determină la ¼ pacienți cu FC, iar creșterea dimensiunilor trunchiului pulmonar în 16% cazuri, fapt care indică spre instalarea unei hipertensiuni pulmonare, cordului pulmonar. Modificări minimale ale sistemului bronhopulmonar la examenul CT au fost vizualizate doar la 1/5 copii cu FC.

Studiile au demonstrat, că CT pulmonară este o metodă mult mai sensibilă și specifică în comparație cu radiografie toracică pentru identificarea bronșiectaziilor, fibrozei pulmonare și altor modificări la pacienții cu FC.

Concluzie. Afectarea sistemului bronhopulmonar în fibroza chistică se caracterizează clinic cu sindrom bronhoobstructiv, tuse cronică, iar radiologic prin fenomene de fibroză în structurile interstițiale și formarea bronșiectaziilor extinse.

Bibliografie

1. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *Annual data report (2008-2009)*, 2012, 85 p.
2. Southern K., et al. *A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe*. Journal of Cystic Fibrosis, 2007, nr.6, p.57-65.
3. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F. *Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease*. J.Thorac. Imaging, 1996.,v.11, nr.1, p.27-38.

Rezumat

Fibroza chistică este o boală genetică autosomal-recesivă, care se caracterizează prin triada clinică: boală pulmonară cronică (tuse cronică cu expectorație purulentă, dispnee, cianoză, hipocratism digital), insuficiență pancreatică cu maldigestie, malabsorbție (scaune cu incluziuni lipidice, fetide, voluminoase) deficit ponderal și conținut crescut de clorizi în transpirat.

În lucrare sunt evaluate particularitățile substratului anatomo-morfologic al plămânilor la 50 pacienți cu fibroză chistică prin computer tomografe spiralată. Imaginile tomografice au arătat prezența schimbărilor severe a parenchimului pulmonar în majoritatea cazurilor, dintre care bronșiectazii, fibroză focală sau difuză, chisturi aerogene și cu nivel de lichid, semne de inflamație cronică bronșică.

Cuvinte-cheie: Fibroza chistică, boală genetică autosomal-recesivă, maldigestie, malabsorbție.

Summary

Cystic fibrosis is a hereditary disease which the clinical triad: chronic lung disease (chronic coughing with purulent expectoration, dyspnoea, cyanosis), exocrine pancreatic insufficiency with maldigestion and malabsorbtion (high degree of fat in faeces, fetid, high quantity), high chlorid levels in sweat.

In this work there were evaluated the peculiarities of lung anatomo-morphological substrate in 50 patients with cystic fibrosis by spiral computed tomography. Tomography scans showed the presence of severe changes of lung parenchyma in the most of cases such as bronchiectasis, focal or diffuse fibrosis, air- fluid level cysts, and signs of chronic bronchopulmonary process.

Keywords: Cystic fibrosis, hereditary disease, maldigestion, malabsorbtion.

Резюме

Муковисцидоз это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, которое характеризуется клинической триадой: хроническое поражение легких (хронический кашель с гнойной мокротой, одышка, цианоз), экзокринная недостаточность поджелудочной железы с мальабсорбцией (стул с липидными включениями, зловонный, обильный) и гипотрофией, а также и повышенное содержание хлоридов в поте.

В работе представлена оценка анатомо-морфологического субстрата легких 50 пациентов с муковисцидозом по данным спиральной компьютерной томографии. Компьютерная томография показала наличие в большинстве случаев грубых изменений в паренхиме легких, в том числе бронхоэктазы, очаговый или диффузный фиброз, воздушные кисты или с уровнем жидкости, признаки хронического бронхиального воспаления.

Ключевые слова: Муковисцидоз, аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, мальабсорбция.

INFECȚIA GRIPALĂ 2009 A H1N1 CA FACTOR DE RISC PENTRU RESORBȚIA LENTĂ A INFILTRATELOR PULMONARE DIN PNEUMONIA COMUNITARĂ

Dumitru Chesov, asistent universitar
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
Clinica Medicală nr.2
Chișinău, Republica Moldova
e-mail: chesov.dumitru@gmail.com

Pneumoniile gripale severe au marcat publicațiile medicale dedicate gripei 2009 A H1N1¹. În majoritatea dintre acestea au fost descrise particularitățile tabloului imagistic în perioada acută a bolii, detectate atât prin radiografia clasică, cât și prin metoda tomografiei computerizate, mai puțin fiind abordată

¹ în prezenta lucrare abrevierile: 2009 A H1N1, A H1N1, H1N1, sunt utilizate interschimbabil pentru a denumi același subtip al virusului gripal tip A identificat în anul 2009.

evoluția în timp a modificărilor imagistice. Cazurile de boală supravegheate de noi ne-au sugerat posibilitatea resorbției în termeni mult mai îndelungați, decât cei așteptați, a infiltratelor pulmonare la pacienții cu pneumonii severe asociate gripei 2009 A H1N1. În acest context ne-am propus să analizăm dinamica resorbției infiltratelor pulmonare la pacienții cu pneumonii severe asociate infecției gripale 2009 A H1N1, comparând-o cu cea a unui grup de pneumonii comunitare pre-pandemice, cu evidențierea factorilor de risc pentru resorbția lentă.

Material și metodă

Studiul a fost efectuat în cadrul Clinicii medicale nr. 2 a USMF "Nicolae Testemițanu", desfășurarea acestuia fiind aprobată de către Comitetul de etică al instituției. În prima etapă cercetarea a inclus evaluarea dinamicii ratei de resorbție a infiltratelor radiografice la 60 de supraviețuitori dintr-o cohortă de 75 pacienți internați în perioada noiembrie 2009 – martie 2010 în cadrul Spitalului Clinic Republican. Acestora le-a fost stabilit diagnosticul de pneumonie comunitară (PC) cu evoluție severă, confirmată radiologic și detectată infecția cu virusul gripal 2009 A H1N1 (în baza rezultatelor PCR din frotiul nazofaringian și a datelor clinicoepidemiologice). Cazurile nominalizate au fost supravegheate clinic și radiografic până la resorbția infiltratelor pneumonice. Evaluarea radiogramelor a inclus aprecierea tipului opacităților pneumonice (alveolar-consolidare, interstițial, mixt) și extinderii acestora. Prezența epanșamentelor pleurale, la fel a fost evaluată. Extinderea radiografică a fost exprimată prin numărul de câmpuri pulmonare afectate. Pentru acesta imaginea radiografică a fiecărui plămân a fost divizată, în câmpurile pulmonare superior, mediu și inferior prin trasarea unor linii imaginare transversale la o treime și două treimi a perpendicularei dintre apexul pulmonar și domul hemidiafragmului ipsilateral.

Subiecții analizați au fost divizați în două grupuri (A și B) în baza termenului de resorbție a infiltratelor pulmonare. În grupul A (26 cazuri) au fost incluse cazurile cu resorbție în termen obișnuit, iar în grupul B cele cu resorbție lentă/tardivă (34 cazuri). Resorbția tardivă a fost definită prin persistarea infiltratelor pulmonare peste o lună de la debutul bolii. Au fost evaluate diferențele clinice, demografice, radiologice și de laborator ale grupurilor prezentate, cu aprecierea factorilor de risc pentru resorbția tardivă la pacienții cu pneumonii gripale 2009 A H1N1.

Într-o a doua etapă dinamica resorbției infiltratelor pulmonare în cohorta de 60 de cazuri de pneumonii asociate virusului H1N1 a fost comparată cu cea dintr-o cohortă de 82 de cazuri de pneumonii comu-

nitare pre-pandemice. Pentru a evalua rolul infecției cu virusul gripal 2009 A H1N1 în resorbția lentă a infiltratelor pulmonare toate cazurile de pneumonii (142 cazuri) incluse în analiză au fost divizate în două subgrupuri P (cu resorbție obișnuită – 96 cazuri) și T (cu resorbție tardivă – 46 cazuri). Au fost evidențiate diferențele clinicodemografice, radiologice și de laborator, cu generarea unui model logistic a factorilor de risc pentru resorbția lentă a infiltratelor pulmonare.

Variabilele analizate au fost prezentate ca valori procentuale sau mediane cu intervalul dintre cuarțile (QI). Compararea diferențelor dintre acestea a fost efectuată utilizând testul χ^2 sau testul exact al lui Fisher pentru variabilele categoricale și testului Mann-Whitney pentru variabilele continue nonparametrice. Comparațiile multiple au fost efectuate prin intermediul testului Kruskal-Wallis. Pentru evaluarea dinamicii resorbției infiltratelor pulmonare în grupurile analizate au fost construite curbele Kaplan-Meier. Evidențierea factorilor de risc pentru resorbția lentă (tardivă) a fost efectuată prin aplicarea regresiei logistice pas cu pas. Statistic semnificativă a fost considerată valoarea lui $p < 0,05$.

Rezultate

Caracteristica cazurilor de pneumonii severe 2009 A H1N1 cu resorbție lentă a infiltratelor radiologice.

În cohorta de pneumonii asociate infecției cu virusul gripal 2009 A H1N1 rata cazurilor cu resorbție lentă a constituit 56,7% (34/60). În cazul acestora a fost înregistrată o serie de diferențe clinice și de laborator comparativ cu cazurile de pneumonii H1N1 cu resorbție obișnuită (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristicile clinice și de laborator ale cazurilor de pneumonii 2009 A H1N1 cu resorbție lentă versus cele cu resorbție obișnuită**

	Grupul B		Grupul A		P
	n=34	%	N=26	%	
Gravide	17 [#]	65,4	6 [!]	28,6	0,02
Dispnee	34	100	15	57,7	<0,0001
Tuse umedă	20	58,8	8	30,8	0,04
Voma	9	26,5	0	0	0,007
Raluri ronflante	13	38,2	3	11,5	0,04
SaO ₂	31	91,2	14	53,8	0,002
PaO ₂ /FiO ₂	18*	54,5	2	7,7	0,0002
Deviere spre stânga a leucoformulei	29*	87,9	14	53,8	0,01
Hemoglobina	24*	72,7	11	42,3	0,04

VSH > 30 mm/h	23*	69,7	8	30,8	0,004
Transaminazele serice > 2 norme	16*	48,5	3	11,5	0,004
TTPA > 2 norme	11*	33,3	2	7,7	0,03
Fibrinogen > 2 norme	15*	45,5	11	61,1	0,04

** - sunt prezentate doar variabilele cu diferențe statistice semnificative;
- n = 26; † - n = 21; * - n = 33;

Caracteristica radiologică a cazurilor de pneumonii severe 2009 A H1N1 cu resorbție lentă este marcată de extinderea mai mare a infiltratelor radiologice. Astfel, afectarea bilaterală s-a observat cu 30% mai frecvent, iar extinderea în 3 și mai multe câmpuri pulmonare a vizat în exclusivitate aceste cazuri (tabelul 2).

Tabelul 2

Manifestările radiologice ale pneumoniilor 2009 A H1N1 cu resorbție lentă versus cele cu resorbție obișnuită*

	Grup B		Grup A		P	
	n=34	%	n=26	%		
Afectare bilaterală	31	91,2	15	57,7	0,004	
Opacitate tip alveolar	14	41,2	0	0	0,0001	
Opacitate interstițială	3	8,8	18	69,2	<0,0001	
Implicarea câmpurilor superioare	17	50	2	7,7	0,0006	
Implicarea câmpurilor medii	31	91,2	7	26,9	<0,0001	
Nr. de câmpuri pulmonare implicate						
	1	0	0	19	73,1	<0,0001
	3	12	35,3	0	0	0,0006
	> 3	16	47,1	0	0	<0,0001

* - sunt prezentate doar variabilele cu diferențe statistice semnificative

De remarcat și diferențele dintre tipul modificărilor radiologice descrise. Astfel, opacitățile alveolare au fost marca cazurilor cu resorbție lentă, iar cele interstițiale sau întâlnit cu preponderență în cazurile cu resorbție obișnuită.

Tabelul 3

Caracteristicile tratamentului și complicațiile grupurilor analizate[†]

	Grup B		Grup A		P
	n=34	%	n=26	%	
Ziua inițierii tratamentului antiviral	6	4 - 8*	3	2 - 4*	<0,0001
VMI pe parcurs	12	35,3	2	7,7	0,01

Antibacteriene până la internare	29 [#]	87,9	5	19,2	0,0000
GCS pe parcursul internării	27 [#]	81,9	8	30,8	0,0001
GCS postexternare	17 [#]	51,6	1	3,8	0,0001
Durata spitalizării	16,5 [#]	13 - 23*	10,5	7-15*	0,0009
Durata internării în STI	8 [#]	6 - 13*	5,5	1 - 7*	0,0002
Sepsis	14 [#]	41,2	3	11,5	0,02
SDRA	23 [#]	67,7	2	7,7	<0,0001
CID	3 [#]	8,9	0	0	0,04

† - sunt prezentate doar variabilele cu diferențe statistice semnificative; * - intervalul dintre quartile; # - n = 33; VMI - ventilație mecanică invazivă; CID - sindrom de coagulare intravasculară diseminată; GCS - glucocorticosteroizi; STI - secția terapie intensivă; SDRA – sindrom de detresă respiratorie acută

De menționat că tratamentul antiviral cu inhibitorii de neuraminidază a fost inițiat semnificativ mai târziu în cazurile cu resorbție lentă. La fel au fost înregistrate și unele diferențe privitor administrarea antibioticilor până la internare și a glucocorticosteroizilor (ultimele două diferențe mai curând sunt condiționate de severitatea bolii).

Evoluția clinică a bolii a fost una mai severă în cazurile cu resorbție lentă, fapt reflectat de rata mai frecventă a unor complicații grave cum ar fi SDRA, sepsisul și CID, ceea ce indirect s-a reflectat în termenii de spitalizare și internare în STI.

Factorii de risc independenți pentru resorbția lentă a pneumoniilor asociate gripei 2009 A H1N1

Pentru evidențierea factorilor de risc pentru resorbția lentă a infiltratelor pulmonare radiologice, variabilele clinico-demografice, radiologice și de laborator, care au demonstrat diferențe statistice dintre grupurile analizate au fost introduse într-un model logistic. Drept predictorii pozitivi pentru resorbția lentă au fost obținuți administrarea medicației antibacteriene până la internarea în staționarul terțiar și complicarea pneumoniei cu SDRA (tabelul 4). Prezența opacităților de tip interstițial a fost demonstrat ca factor protectiv (de risc negativ) pentru resorbția trenantă a infiltrațiilor pulmonare la acest grup de pacienți.

Tabelul 4

Factorii de risc pentru resorbția lentă a infiltratelor radiologice la pacienții cu pneumonii asociate gripei 2009 A H1N1

	Coeficient	OR	95% CI	P
Antibacteriene până la internare	3,1	22,8	3,07- 169,3	0,002
Opacități interstițiale	-2,7	0,06	0,008 -0,6	0,02
SDRA	2,6	13,8	1,5 - 123,4	0,02

Compararea ratei de resorbție a pneumoniilor H1N1 versus pneumoniile non H1N1

În cazul pneumoniilor preepandemice mediana termenului de resorbție a infiltratelor pulmonare a corespuns lunii a doua de la debutul bolii, semnificativ mai devreme comparativ cu pneumoniile A H1N1 în care acest indicator a fost atins între lunile 3-6 ($p=0,0007$), perioada în care în grupul preepandemic rata de resorbție a atins valoarea de 91,4%. De menționat că ratele de persistență a infiltratelor pulmonare la termenul de peste 6 luni au fost similare în grupurile comparate (3,3% (2/60) în grupul H1N1 versus 2,4 (2/82) în grupul preepandemic, $p=0,6$).

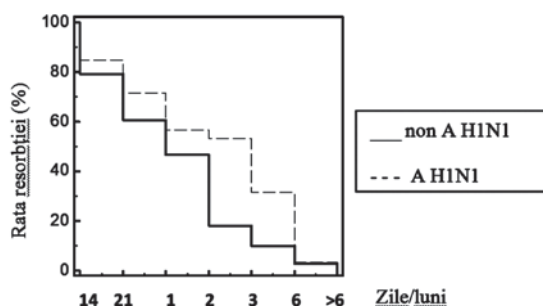


Figura 1. Dinamica resorbției în pneumoniile A H1N1 versus pneumoniile non H1N1

Evaluarea rolului infecției cu virusul gripal 2009 A H1N1 pentru resorbția lentă a infiltratelor radiologice

Rezultatele analizei Kaplan-Meier (figura 1) au sugerat rolul infecției gripale 2009 A H1N1 în condiționarea persistenței infiltratelor pulmonare la termenul de peste două luni de la debutul bolii. Pentru demonstrarea acestuia au variabilele clinicodemografice, radiografice și de laborator, care au diferențiat grupurile P - cu resorbție obișnuită și T - cu persistența infiltratelor pulmonare la termenul de peste două luni de la debut (variabile nu sunt prezentate) au fost introduse într-un model logistic prin metoda pas cu pas. Modelul generat (tabelul 6) a inclus drept factori de risc pentru persistența infiltratelor pulmonare la un termen de peste două luni de la debut: infecția cu virusul gripal 2009 A H1N1, administrarea medicației antibacteriene până la internare și gradul de extindere radiologică a infiltratului pulmonar. În același timp prezența opacităților de tip interstițial are o asociere negativă cu resorbția lentă a infiltrației pneumonice.

Tabelul 5

Factorii de risc pentru resorbția lentă a infiltratelor radiologice în grupul T

	Coeficient	OR	95%CI	P
Infecția cu virusul gripal 2009 A H1N1	2,1	8,4	2,6 - 26,6	0,0003

Antibacteriene până la internare	1,9	6,6	2,2 - 20,1	0,0008
Numărul de câmpuri pulmonare afectate	0,8	2,2	1,3 - 3,7	0,002
Opacitate de tip interstițial	-1,8	0,2	0,03 - 0,8	0,0259

Discuții

Sursele bibliografice referitoare la monitorizarea pe termen lung a modificărilor imagistice la supraviețuitorii pneumoniilor asociate infecției gripale 2009 A H1N1 sunt semnificativ mai puține comparativ cu cel focusate asupra descrierii modificărilor în faza acută a bolii. Li et al. au publicat rezultatele examenului repetat prin tomografie computerizată a 56 cazuri de pneumonii gripale H1N1. Autorii remarcă că majoritatea leziunilor pulmonare de tip sticlă mată sau consolidare înregistrate la debutul bolii tind să se rezolve prin fibroză, care ulterior se resoarbe complet sau lasă sechele ne semnificative [1]. În studiul condus de Bai et al. modificările de tip sticlă mată (mai reduse ca și extindere comparativ cu debutul bolii și fără manifestări de fibroză pulmonară) persistau, la un termen de trei luni de la debut, la 87% (12/14) dintre cazurile de pneumonii supravegheate imagistic [2]. Autorii au semnalat extinderea semnificativ mai mare a leziunilor (la termenul de 3 luni) la pacienții care au suportat SDRA față de cei care n-au dezvoltat această complicație în perioada acută a bolii. La treisprezece, dintre cazurile supravegheate imagistic, a fost efectuată și evaluarea funcțională, modificarea definitorie depistată fiind reducerea valorilor DLCO la 61% dintre subiecți. Toufen et al. a descris rezultatele supravegherii imagistice și funcționale pe termen de până la 6 luni a patru cazuri de pneumonie asociate gripei 2009 A H1N1 complicate cu SDRA, atestând resorbția completă a modificărilor imagistice, cu persistența modificărilor funcționale de tip restrictiv în două dintre cazuri, dar cu valori normale ale DLCO [3]. Aceste date diferă de cele descrise la pacienții cu SDRA de altă etiologie, cazuri în care s-au înregistrat modificări imagistice sugestive pentru fibroză, asociate cu valori reduse ale DLCO [4, 5]. De menționat că în ambele lucrări citate anterior (dedicate pneumoniilor gripale) modificările imagistice inițiale erau reprezentate doar de zone de sticlă mată fără consolidări alveolare. Supraveghind 37 de subiecți supraviețuitori ai SDRA din gripa 2009 A H1N1, Luyt et al. au pus în evidență. la un an de la debutul bolii, persistența modificărilor imagistice minore, însoțite de teste funcționale normale cu excepția DLCO, redus la circa 2/3 dintre bol-

navi. Deteriorarea funcției pulmonare își găsea expresia clinică în dispnee semnificativă la efort fizic. La fel au fost atestate simptome psihoneurologice de tip anxios depresiv [6]. Rezultatele unei alte lucrări focusate pe monitorizarea imagistică a 20 pacienți cu pneumonii gripale cinci dintre care au dezvoltat SDRA pun în evidență apariția fibrozei secundare în două dintre acestea, unul dintre care s-a finalizat cu deces, iar în cel de al doilea s-a observat resorbția lentă la 4 luni de la debutul maladiei [7].

În contextul celor descrise mai sus pot fi interpretate și datele obținute în prezentul studiu. Astfel, a fost confirmat rolul SDRA ca factor de risc independent pentru resorbția întârziată a infiltratelor pneumonice și în cazul pneumoniilor severe asociate infecției gripale 2009 A H1N1. În același timp, contrapunerea cu o cohortă pre-pandemică a permis evidențierea rolului desinestător al virusului gripal 2009 A H1N1 în determinarea resorbției lente a pneumoniei. Deși în literatură nu este citat vre-un mecanism patogenetic ce s-ar face responsabil de o asemenea situație, am putea presupune că aceasta se datorează capacității virusului gripal 2009 A H1N1 de a leza alveolocitele de tip II [11], celule cu rol cunoscut în reparația injuriei pulmonare. Un comentariu separat ar necesita rolul de factor de risc, pentru resorbția lentă, al inițierii antibioticoterapiei până la internare în staționar. La latitudinea cunoștințelor noastre aceasta nu a fost descrisă în studii dedicate acestui subiect atât la pacienții cu pneumonii gripale A H1N1, cât și la cei cu pneumonii de altă etiologie. O explicație a acestei relații observate în studiul nostru poate fi dată de faptul că în cazurile inițierii antibioticoterapiei la domiciliu, aceasta a motivat amânarea îngrijirilor în staționar și, în consecință, o evoluție mai severă a bolii reflectată într-un termen mai lung de resorbție. Rolul prezenței infiltratelor pulmonare de tip interstițial și a extinderii radiologice a infiltratelor se prezintă oarecum logică și vine să confirme importanța acestora descrisă în studiile citate.

Concluzii

Pneumoniile asociate gripei 2009 A H1N1 au un ritm mai lent de resorbție comparativ cu pneumoniile comunitare fără implicarea acestui agent viral. Infecția gripală 2009 A H1N1 reprezintă un important factor de risc pentru resorbția lentă a infiltratelor pulmonare din pneumonia comunitară. Astfel de factori precum SDRA și prezența infiltratelor interstițiale influențează semnificativ dinamica resorbției infiltratelor pulmonare la pacienții cu pneumonii asociate gripei 2009 A H1N1.

Bibliografie

1. Li P., Zhang J.F., Xia X.D. et al., *Serial evaluation of high-resolution CT findings in patients with pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection*. Br J Radiol, 2012; 85(1014): 729-735.
2. Bai L. G.L., Cao B., Zhai X., et al., *Clinical Features of Pneumonia Caused by Influenza A (H1N1) Virus in Beijing, China*. 2010; doi: 10.1378/chest.1310-1036 (Epub ahead of print).
3. Toufen C., Jr., Costa E.L., Hirota A.S. et al., *Follow-up after acute respiratory distress syndrome caused by influenza a (H1N1) virus infection*. Clinics (Sao Paulo), 2011; 66(6): 933-937.
4. Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M. et al., *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2003; 348(8): 683-693.
5. Linden V.B., Lidegran M.K., Frisen G. et al., *ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009; 53(4): 489-495.
6. Luyt C.E., Combes A., Becquemin M.H. et al., *Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A (H1N1)-associated severe acute respiratory distress syndrome*. Chest, 2012.
7. Mineo G., Ciccarese F., Modolon C. et al., *Post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia: role of follow-up CT*. Radiol Med, 2012; 117(2): 185-200.
8. Lu PX W.Y., Zhou BP, et al, *Radiological features of lung changes caused by avian influenza subtype A H5N1 virus: report of two severe adult cases with regular follow-up*. Chin Med J (Engl), 2010; 123(1): 100 - 104.
9. Xie L., Liu Y., Fan B. et al., *Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge*. Respir Res, 2005; 6: 5.
10. Wong K.T., Antonio G.E., Hui D.S. et al., *Severe acute respiratory syndrome: thin-section computed tomography features, temporal changes, and clinicoradiologic correlation during the convalescent period*. J Comput Assist Tomogr, 2004; 28(6): 790-795.
11. Soto-Abraham M.V., Soriano-Rosas J., Diaz-Quinonez A. et al., *Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus*. N Engl J Med, 2009; 361(20): 2001-2003.

Rezumat

În lucrare a fost studiată dinamica resorbției infiltratelor pulmonare în pneumoniile asociate gripei 2009 A H1N1 și comparată cu cea din pneumoniile comunitare non-H1N1. În rezultat a fost demonstrată resorbția mai lentă a modificărilor radiografice la pacienții cu pneumonii H1N1 și rolul infecției gripale 2009 A H1N1 ca factor de risc independent pentru resorbția tardivă.

Cuvinte-cheie: Infecție gripală, A H1N1, pneumonie comunitară.

Summary

The paper analyzed the rate of resorption of radiographical infiltration in patients with 2009 A H1N1 associated

pneumonia, and compared it with that in non-H1N1 community acquired pneumonia. A slower rate of resorption was proven in H1N1 pneumonia, as well as the role of A H1N1 influenza infection as independent risk factor for the delayed resorption.

Keywords: Influenza infection, A H1N1, community acquired pneumonia.

Резюме

В работе была проанализирована динамика рассасывания рентгенологических инфильтраций у пациентов с гриппозными пневмониями А H1N1, а также сравнена с динамикой рассасывания при внебольничных пневмониях без вовлечения вируса А H1N1. В результате была доказана более позднее рассасывание при пневмониях А H1N1, и роль гриппозной инфекции А H1N1 в качестве независимого фактора риска для позднего рассасывания пневмоний.

Ключевые слова: Гриппозная инфекция, А H1N1, внебольничная пневмония.

PARTICULARITĂȚILE REACTIVITĂȚII IMUNE ÎN ASOCIEREA PATOLOGIEI APARATULUI RESPIRATOR ȘI TOXOCAROZĂ

*Valentina Smeșnoi*¹, doctorand
IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie
„Chiril Draganiuc”¹
e-mail: valentina_smesnoi@yahoo.com

Actualitatea temei. Timp de mulți ani s-a considerat că cauza obstrucției bronșice este o infecție bacteriană sau virală a aparatului respirator, iar patogeniza asociată cu sensibilizarea arborelui bronșic de către agenții patogeni sau nepatogeni care locuiesc în pasajele respiratorii. Studiile efectuate în Nederlanden [6, 1], au arătat că printre pacienții cu astm sau bronșită recidivantă toxocaroză este relevată cu o frecvență de 19,2% (în grupul de control - 9,9%).

Simptomatologia caracteristică a bolilor pulmonare apare la 65% dintre pacienții cu toxocaroză vis-

cerală și variază foarte mult, de la simptome catarale ușoare la cele severe asmatiforme [5]. La pacienți se determină guturai recidivant, bronșite recidivante, bronhopneumonie. Tusă uscată, episoade frecvente de tuse nocturne, în unele cazuri - dispnee severă cu respirație astmatică și cianoza. Auscultativ se determină raluri sau în unele cazuri umed. Cazuri cunoscute de toxocaroză ce au decurs cu pneumonii severe, recidivante asociate cu multiple complicații și în unele cazuri mai severe au adus la deces.

Invazia cu *T. canis* este un factor puternic endogen, în crearea unui dezechilibru stabil al sistemului imunitar, care se manifesta printr-o scădere a fagocitozei, creșterea CIC și IgE totale. Evaluarea acestor parametri este un criteriu important pentru diagnosticul și eficacitatea terapiei în toxocaroză.

Răspunsul imun al organismului este mecanismul principal în patogeniza helmintiazelor, în special aportul său major îl are în toxocaroză. Reacțiile imunologice depășesc limitele unui răspuns imun adecvat și au devenit cauza formării unui proces patologic [3].

Scopul. Studiarea reactivității imunologice în toxocaroză asociată cu astm bronșic.

Material și metode. Studiul a inclus 83 de pacienți cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză. Grupul principal l-a constituit pacienții cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză TAR-52 de pacienți, din grupul de control T (toxocaroză fără patologia aparatului respirator) ce a fost constituit din 31 de pacienți. La pacienții din acest studiu au fost examinați următorii parametri IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IgE total și -AntiToxoIgG prin metoda ELISA, subpopulațiile de limfocite T și B (CD3, CD4, CD8, CD19) prin FlowCytometrie, eozinofilele.

Rezultate obținute și discuții. Nivelul de IL-2 la pacienții cu TAR (patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză) până la tratament a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$), decât la cei sănătoși și după tratament rata acestui indice a fost redusă semnificativ ($p < 0,001$). Însă în cazul pacienților T (infecțai numai cu toxocaroză) nivelul de IL-2 a fost chiar mai mică înainte de tratament, decât la cei sănătoși și după tratament a crescut nesemnificativ.

Tabelul 1

Nivelul citokinelor în grupele examinate (M±m)

Citokine și mediatorii	Sănătoși	TAR (n=52)		T (n=31)	
		înainte de tratament	după tratament	înainte de tratament	după tratament
IL-2 (pg/ml)	3,9±0,18	9,5±0,57	6,6±0,45■	3,1±0,28	3,5±0,28
IL-4 (pg/ml)	6,3±0,32	13,3±1,08	8,3±0,76■	11,8±1,91	8,7±1,42
IL-5 (pg/ml)	3,8±0,23	7,5±0,79	4,6±0,57■	7,3±1,44	6,3±1,08
IL-8 (pg/ml)	32,1±1,99	88±10,2	52±7,4■	79±13,6	63±14,5

Semnificație statistică între indicatorii: ■ - înainte și după tratament; ● - și grupurile de control înainte de începerea tratamentului; o - și grupul de control după tratament

Nivelul de IL-4 și în ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,01$ pentru T), iar la pacienții cu patologie combinată (TAR) nivelul IL-4 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-4, în grupul cu TAR a fost redus semnificativ ($p < 0,001$), în timp ce în grupul monoinfecțati (T) s-a observat doar o tendință de scădere.

Acest lucru indică un tip mixt (TH1-Th2) de răspuns imun la pacienții cu TAR înainte de tratament și după tratament. În cazul pacienților monoinfecțati (T) a fost marcat un răspuns imun de tip Th2, înainte de tratament și după tratament. Descoperirile noastre diferă de cele ale unor autori [4], care susțin că în infecțiile cu helminți și protozoare s-a observat o activare concomitentă a ramurilor TH1 și Th2 a răspunsului imun.

Nivelul de IL-5, care joacă un rol important în reacția tisulară eozinofilică, în ambele grupuri de pacienți înainte de tratament a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,05$ pentru T), însă în grupul pacienților cu TAR nivelul de IL-5 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-5, în grupul cu TAR a fost redus semnificativ ($p < 0,01$), în timp ce în grupul cu T s-a observat doar o tendință de scădere. Creșterea simultană a nivelului de IL-4 și IL-5, în ambele grupuri, se datorează faptului că ambele citokine joaca un rol important în formarea unui granulom parazitar. Ceea ce este confirmat și de alți autori [2].

Dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv, indiferent de prezența sau absența invaziei cu toxocaroză,

de fond este asociat cu creșterea producției de citokine proinflamatorii IL-8 și anti-inflamatorii IL-4. Conținutul de IL-8 și IL 4 înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost veridic mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$ pentru TAR și $p < 0,01$ pentru T), dar la pacienții cu patologie combinată nivelul de IL-8 și IL 4 a fost mai mare. După tratament, conținutul de IL-8 și IL 4 în grupul 1 a fost redus veridic ($p < 0,01$), în timp ce în grupul 2 se denotă doar o tendință de scădere.

Caracteristica unora dintre indicatorii de reacții alergice a relevat următoarele (tabelul 2). Nivelul eozinofilelor din ambele grupe a fost mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$) și ($p < 0,01$). Diferența nivelului de eozinofile între grupul cu TAR și T nu a fost semnificativă. În dinamică post-tratament în ambele grupe se constată o reducere a numărului de eozinofile, însă mai pronunțată a fost în grupul cu TAR ($t = 1,03$), decât în grupul T monoinfecțati ($t = 0,15$).

Nivelul de IgE a fost semnificativ mai mare în ambele grupe ($p < 0,001$), în comparație cu grupul de control. După tratament, a existat un declin semnificativ mai pronunțat la pacienții cu TAR ($p < 0,01$), comparativ cu pacienții infectați numai cu T ($p < 0,05$).

Nivelul de anticorpi pentru Toxocara Canis (AntiToxoIgG) înainte de tratament în ambele grupuri de pacienți a fost semnificativ mai mare decât în grupul de control ($p < 0,001$). În dinamică, după tratament, conținutul de anticorpi la T. Canis mai pronunțată a scăzut la pacienții cu TAR ($p < 0,001$), la

Tabelul 2

Caracteristica indicilor reacțiilor alergice în grupurile studiate ($M \pm m$)

Indicii	Sănătoși	TAR (n-52)		T (n-31)	
		înainte de tratament	după tratament	înainte de tratament	după tratament
Eozinofile (%)	1,7±0,10	4,5±0,49	3,7±0,60	5,6±1,35	5,3±1,49
IgE (UI/ml)	9,3±0,37	174±18,4	109±13,7■	181±34,5	94±17,9■
AntiToxo(NTU)	4,4±0,43	37,9±2,29	26,3±2,29■	45,9±4,26	33,6±3,21■

Semnificație statistică între indicatorii: ■ - înainte și după tratament; ● - și grupurile de control înainte de începerea tratamentului; o - și grupul de control după tratament

Tabelul 3

Caracteristica subpopulațiilor de limfocite din grupele examinate ($M \pm m$)

Indicii	Sănătoși	TAR (n-52)		T (n-31)	
		înainte de tratament	după tratament	înainte de tratament	după tratament
CD3 (%)	67,4±0,53	47,1±0,83	53,9±0,75■	48,3±1,24	53,7±1,53■
CD4 (%)	38,3±0,59	32,9±0,94	35,6±0,84■	33,6±1,24	36,5±1,25
CD8 (%)	29,6±0,75	14,3±0,71	17,1±0,72■	18,1±0,97●	14,5±0,76■o
CD4/CD8	1,3±0,04	2,8±0,29	2,3±0,12	2,0±0,12●	2,7±0,15■o
CD19 (%)	9,8±0,51	15,4±0,44	12,5±0,45■	16,9±0,47	14,4±0,55■

Semnificație statistică între indicatorii: ■ - înainte și după tratament; ● - și grupurile de control înainte de începerea tratamentului; o - și grupul de control după tratament

pacienții infectați numai T a scăzut, de asemenea, dar a fost mai puțin pronunțată ($p < 0,05$).

Nivelul limfocitelor T (CD3), în cele două grupe înainte de tratament a fost similară (tabelul 3) și semnificativ mai mică ($p < 0,001$), decât în grupul de control. După tratament s-a observat o creștere a limfocitelor T cu o predominanță mai pronunțată în grupul pacienților cu TAR ($p < 0,001$), precum și într-o măsură mai mică în rândul pacienților cu T ($p < 0,01$).

Nivelul de limfocite T-helper (CD4), în cele două grupe înainte de tratament a fost la același nivel și semnificativ mai mică ($p < 0,001$), decât în grupul de control. După tratament se denotă o creștere a conținutului de limfocite T-helper, în mare măsură în rândul pacienților cu TAR ($p < 0,05$), iar la pacienții cu T se observă numai o tendință de creștere a conținutului de limfocite T-helper.

Nivelul de limfocite T-supresoare (CD8) au avut particularitățile sale proprii. La pacienții cu patologie combinată (TAR), a fost remarcat cel mai mic nivel ($p < 0,001$), comparativ cu grupul de control. La pacienții grupului cu T înainte de tratament nivelul de limfocite T-supresoare a fost veridic mai mică decât în grupul de control ($p < 0,001$), dar veridic mai mare ($p < 0,01$), decât în grupul cu TAR. După tratament, se denotă un nivel mai ridicat de limfocite T-supresoare la pacienții din grupul cu TAR ($p < 0,01$), iar la pacienții grupului cu T constatăm, o tendință de scădere veridică ($p < 0,01$) a acestui grup de limfocite. Aceste date, completate cu evoluția dinamică indicelui de imunoreglare (CD4/CD8), vorbesc nu numai despre prevalența în rândul pacienților grupului cu TAR a unui răspuns imun de tip Th1, dar și de un răspuns imun de tip Th2 la acești pacienți.

Nivelul limfocitelor B (CD19) în ambele grupe înainte de tratament au avut aproximativ același nivel semnificativ mai mare ($p < 0,001$), decât în grupul de control. După tratament a fost o reducere a numărului de limfocite, într-o măsură mai mare la pacienții cu TAR ($p < 0,001$), precum și într-o măsură mai mică în rândul pacienților infectați numai cu T ($p < 0,01$). Acest fapt indirect confirmă preponderența pacienților infectați numai cu toxocaroză a tipului de control Th2-de răspuns imun.

Concluzie. Factorii care ghidează diferențierea de tip Th2 a răspunsului imun sunt diferite de cele care induc un răspuns imun de tip Th1, în unele cazuri, au direcția opusă, citokinele produse de Th1, inhibă producția de citokine caracteristic tipului Th2 de răspuns imun [7]. Astfel, caracteristica modificărilor nivelului de citokine, care joacă o importanță majoră în infecția cu *Toxocara Canis* (IL-2, IL-4, IL-5, IL-8) în diferite combinații de toxocaroză (vis-

cerala, oculară, cutanată etc.) sugerează un tip mixt (Th1,Th2), a răspunsului imun la pacienții grupului cu TAR (pacienții cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză) înainte de tratament și după tratament. La pacienții grupului cu T (toxocaroză fără patologia aparatului respirator) a fost marcată Th2-tip de răspuns imun înainte de tratament și după tratament. Ceea ce explică decursul unui prognostic mai favorabil la pacienții cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză.

Bibliografie

1. Magnaval J.F., Michault A., Calon N., Charlet J.P. *Epidemiology of human toxocariasis in La Reunion Laboratoire de Parasitologie*, CHU Purpan, Toulouse, France. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1994, v.88 (5), p.531-533.
2. Martin C., Le Goff L., Ungeheuer M.N., Vuong P.N., Bainl O. *Drastic reduction of a filarial infection in eosinophilic interleukin-5 transgenic mice*. *Infection and Immunity*, 2000, June, vol. 68(6), p. 3651-3656.
3. Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. *Influence of maternal infection on offspring immune response in murine larval toxocariasis*. *Parasite Immunol.* 2003, Jul., vol. 25, nr. 7, p. 361-368.
4. Waage A., Halstensen A., Shalaby R. *Local production of tumos nitrosis factor*. *J. Exp. Med.* 2005, vol. 170, p. 185-189.
5. Адаменко Г.П., Никулин Ю.Т. *Токсокароз – актуальная проблема здравоохранения*. *Медицинские новости*. №2, 2004.
6. Бодня Е.И., Замазий Т.Н. *Токсокароз - паразитарное заболевание животных и человека*. *Мистецтво лікування*, 2006, № 6(32).
7. Кетлинский С.А. *Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета*. *Иммунология*, Москва, «Медицина», 2002, том 23, № 2, с. 77-79.

Rezumat

Studiul a inclus 83 de pacienți cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză. Grupul principal la constituit pacienții cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză - 52 de pacienți, din grupul de control (toxocaroză fără patologia aparatului respirator) a fost constituit din 31 de pacienți. Printre grupul de studiu s-a remarcat un tip mixt de răspuns imun de tip Th1 și Th2. Ceea ce explică decursul unui prognostic mai favorabil la pacienții cu patologia aparatului respirator asociat cu toxocaroză.

Cuvinte-cheie: Toxocaroză, patologia respiratorie, imunitatea celulară, răspuns imun de tip Th1 și Th2.

Summary

The study included 83 patients with respiratory pathology associated with Toxocariasis. Main group was the patients with respiratory pathology associated with Toxocariasis type TAR and constituted 52 patients. Patients in the

control group -31 patients were with Toxocariasis without respiratory pathology. Among the study group was observed mixed type immune response to Th1 and Th2 type, which explains more favorable prognosis in patients with respiratory pathology associated with Toxocariasis.

Keywords: Toxocara, respirator pathology, cellular immunity, immun response to Th1 and Th2 type

Резюме

В исследование включены 83 больных патологией органов дыхания и токсокароза. Основную группу - сочетание токсокароза и заболеваний органов дыхания (бронхиты и бронхиальная астма) составили 52 пациента, в контрольной группе (токсокарозная моноинфекция) был 31 пациент. Среди больных основной группы отмечена активация, как Th1 типа иммунного ответа, так и Th2 типа иммунного ответа, что вероятно объясняет благоприятное течение сочетанной патологии (токсокароз и болезни органов дыхания).

Ключевые слова: Токсокароз, легочная патология, клеточный иммунитет, иммунный ответ типа Th1 и Th2.

CARACTERISTICA IMUNITĂȚII LA PACIENȚII CU TOXOCAROZĂ ASOCIATĂ CU PATOLOGIE RESPIRATORIE

Valentina Smeșnoi, doctorand
IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie
„Chiril Draganiuc”
e-mail – valentina_smesnoi@yahoo.com

Actualitatea temei. Bolile determinate de diferiți paraziți ocupă un rol important în patologia umană, atât din cauza creșterii numărului de persoane care călătoresc în diferite zone ale lumii, în condițiile actuale, toxocaroza este printre cele mai răspândite helmintoze în multe regiuni ale globului pământesc. Deja, toxocara locuiește în populația urbană de câini și pisici, deoarece fenomenul - „câine și pisică” = „membrii familiei” - a condiționat contact mai strâns între animale și om [2]. De aceea toxocaroza câinilor și pisicilor s-a deplasat din regiunile rurale în urbe, unde invazia câinilor cu toxocara canis ajunge până la 100%, ceea ce nu exclude prezența acesteia în populația rurală de câini [6].

Toxocaroza se poate manifesta prin sindroamele abdominal și pulmonar, dereglări neurologice, leziuni oculare, eozinofilie, se asociază multor patologii pulmonare sau decurge sub masca acestor patologii. Limfadenopatia mediastinului poate fi întâlnită în toxocaroză [7].

Caracterul răspunsului imun, indus de helminți, în mare măsură sunt determinate de caracteristicile lor morfologice și biologice (complexitatea compoziției antigenice, dimensiunile mari ale helmințului, ciclul de dezvoltare). În helmintoze, imunitatea se caracterizează prin intensitate slabă și specificitate scăzută. Factorul patogen principal în faza acută al helmintozelor este alergia. Reacțiile alergice în invazii parazitare la specificitatea etiologică, evoluează neschimbat. Astfel, patomorfologia multor helmintoze în faza acută, ca și manifestările clinice, poartă un caracter nespecific și diferă doar prin careva detalii [8]. Un indice de alergizare al organismului în helmintiază este creșterea numărului de eozinofile în sângele periferic, care îndeplinesc rolul de celule citotoxice și a lizei extra celulare, fiindcă sistema fagocitară este ineficace în procesul eliminării paraziților din cauza dimensiunilor enorme ale acestora [4].

Helminții - paraziți multicelulari nu pot fi omorâți complet de către organismul-gază prin fagocitoză, de aceea la mamifere în decursul evoluției s-au dezvoltat mecanisme extracelulare de anihilare a parazitului cu participarea macrofagelor, neutrofilelor și eozinofilelor, deseori și cu participarea factorilor umorali (anticorpi) și limfocitelor celulare, astfel încât în jurul larvei *S₂ T. Canis* cantonate în diverse țesuturi și organe se dezvoltă o reacție inflamatoare masivă, în care participă un număr enorm de eozinofile.

Prevalența și incidența infecției umane nu se cunosc cu exactitate deoarece, pe de o parte, majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice iar, pe de altă parte examinările de laborator, care permit precizarea diagnosticului se limitează doar la testele serologice. Datele literaturii de specialitate [1] au arătat că sunt infestați cu toxocara: 2,8% din populația SUA, 15,2% din crescătorii de câini din Marea Britanie, 86% din copii din Santa Lucia (Caraibe).

În țara noastră nu există date statistice, infestarea fiind raportată sporadic. Toxocara poate surveni sub formă de mici focare familiale sau în colectivități de copii, mai ales, atunci când condițiile socio-economice și igienico-sanitare sunt precare.

Scopul. Aprecierea caracterului imunității la pacienții cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie.

Material și metode. Au fost examinate caracterele imunității la 52 de pacienți cu toxocaroză asociată și patologie respiratorie. La toți pacienții au fost apreciate: anticorpi *S₂ T. Canis* (AntiToxocaraIgG) prin metoda imunoenzimatică (ELISA); IgE-total prin metoda imunoenzimatică (ELISA); s-a studiat formula leucocitară, s-a calculat numărul de leucocite și eozinofile în sângele periferic. Limfocitele separate din sângele heparinizat au fost utilizate pentru a aprecia parametrii imunității mediate celular în care s-a

determinat numărul de subpopulație a limfocitelor, prin metoda de Flow Cytometrie. În funcție de nivelul micșorării titrului de anticorpi față de *Toxocara canis* IgG pacienții au fost divizați în două grupe: 1-a grupă (27) la care titrul anticorpilor s-a micșorat până la 1/3 din valoarea inițială și a 2-a grupă (25) la care titrul anticorpilor s-a micșorat cu mai mult de 1/3 din valoarea inițială.

Rezultatele obținute și discuții. După cum a fost demonstrat (Tabelul 1), în prima grupă titrul *Anti Toxocara canis* IgG după tratament a constituit 93,9% de la valoarea inițială, pe când la bolnavii grupului doi, titrul aceluiași anticorpi după tratament a constituit 45,3% de la valoarea inițială. Diferența între indici este veridică ($p < 0,001$ $t = 6,74$). Astfel la bolnavii din grupul întâi nu s-a evidențiat o dinamică vădită al titrului de anticorpi, pe când la pacienții grupului doi se menționează o dinamică considerabilă în comparație cu valoarea inițială ($p < 0,001$ $t = 5,58$ și $5,01$). Aceasta permite de a concluziona despre o reacție imunologică întârziată la pacienții primei grupe și prevede necesitatea administrării tratamentului imunocorector suplimentar.

Analiza unor indici a formulei leucocitare indică schimbările multidireționale în grupele examinate. Nivelul leucocitelor aveau tendință de scădere, dar cu valori neveridice (Tabelul 2). Conținutul eozinofilelor în grupul întâi a scăzut veridic, pe când în grupul doi este evidențiată o micșorare veridică ($p < 0,05$) al nivelului de eozinofile.

Conținutul IgE la bolnavii primei grupe inițial a fost majorat prezentând tendința de micșorare în dinamică, pe când la cei din grupul doi a fost înregistrată o micșorare veridică al IgE ($p < 0,05$).

Astfel, la bolnavii primei grupe a fost înregistrat conținutul crescut al eozinofilelor și IgE care în dinamică nu s-au schimbat, ceea ce indică despre o „alertă” imunologică la acești bolnavi. La bolnavii grupului 2 au fost înregistrate valori crescute eozinofilelor și IgE. După tratament în această grupă sau petrecut schimbări pozitive, caracterizate prin micșorarea numărului de eozinofile și IgE. Acești indici ne permit de a concluziona asupra necesității administrării tratamentului imunocorector la bolnavii din grupul întâi.

La bolnavii grupului 1 (Tabelul 3) inițial a fost înregistrată o concentrație mai mare de limfocite CD3.

Tabelul 1

Dinamica titrelor anti-toxocare a IgG la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie

Indicii	1 grupă (n-27)		a 2-a grupă (n-25)	
	până	după	până	după
Rezultat (u.d.o.)	1,38±0,101	1,13±0,103	1,26±0,108	0,53±0,072■
Indecile obținut (NTU)	38,0±3,24	34,7±3,15	37,7±3,39	17,2±2,29■
% de la valoarea inițială		93,9±5,67●		45,3±4,03

● – veridicitatea între 1 și 2 grupe după examinare

■ – veridicitatea indicilor până și după examinare în ambele grupe

Tabelul 2

Dinamica unor indici a formulei leucocitare la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie

Indicii	1 grupă		a 2-a grupă	
	până	după	până	după
Leucocite ($\times 10^9/l$)	5,7±0,32	5,3±0,37	5,0±0,40	4,7±0,27
Eozinofile (%)	4,7±0,75	4,4±1,04	4,6±0,68	2,6±0,49■
IgE (UI/ml)	173±25,5	114±19,6	175±27,6	105±19,8■

■ – veridicitatea indicilor până și după examinare în ambele grupe

Tabelul 3

Dinamica conținutului limfocitelor la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie

Indicii	1 grupă		a 2-a grupă	
	până	după	până	după
CD3 (abs.)	0,82±0,059	1,02±0,064■	0,76±0,059	1,00±0,061■
CD4 (abs.)	0,56±0,047	0,67±0,042	0,54±0,043	0,66±0,041■
CD8 (abs.)	0,27±0,027	0,34±0,035	0,21±0,020	0,31±0,24■
CD4/CD8	2,4±0,22	2,3±0,20	3,3±0,56	2,3±0,13
CD19 (abs.)	0,26±0,022	0,23±0,018	0,25±0,023	0,24±0,016

● – veridicitatea între 1 și a 2-a grupă după examinare

■ – veridicitatea indicilor până și după examinare în ambele grupe

În dinamică conținutul limfocitelor CD3 în grupul 1 veridic s-a schimbat ($p < 0,05$). La bolnavii din grupul 2 a fost menționat o creștere CD3. În dinamică conținutul limfocitelor CD3 în grupul 2 veridic s-a schimbat ($p < 0,01$). Nivelul limfocitelor CD4 și CD8 ridicat în ambele grupe, s-a schimbat semnificativ în grupul 2 ($p < 0,05$ și $p < 0,01$ respectiv). Dinamica schimbării indicelui CD4/CD8 mai pronunțat în grupul 2, însă veridic nesemnificativă. Dinamica modificărilor CD19 din ambele grupuri nu a fost veridic semnificativă.

Corespunzător, dinamica nivelului *anti Toxocara canis* IgG la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie este dependentă de starea imunității celulare.

Concluzie. Răspunsul imun al gazdei la antigenele de la suprafața *T. canis* include o marcantă eozinofilie (ca răspuns granulomatos) și o hipergamă-globulinemie cu hiper-IgE (ca manifestare a subsetului Th2 al limfocitelor T helper). Producția cronică de antigen parazitar și stimularea continuă a sistemului imun poate duce la o permanentă „alertă imună”, care poate sta la baza manifestărilor respiratorii sau/și cutanate, recurente. Dereglările imunității celulare la bolnavii cu toxocaroză contribuie la o evoluție prolongată a patologiei și necesită tratament imunocorector suplimentar al dereglărilor imunologice persistente.

Bibliografie

1. Carmen-Michaela Cretu. *Toxocara Spp și toxocaroză umană*. Ed. Carol Davil, 2002.
2. Gh. Placinta. *Larva S2 a genului Toxocara la gazda naturală și accidentală*. Curierul medical, Nr. 6, (294), 2006, p. 24-26.
3. Gherman Ion. *Dicționar de parazitologie* - 1990.
4. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. *Textbook of Pediatrics* -16 th Edition, 2001.
5. Schantz P. *Toxocara larva migrans*. Now. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1989, v. 41, N 3, p. 21-34.
6. Горохов В.В., Успенский А.В., Пешков Р.А., Горохова Е.В. *Токсокароз в современных условиях*. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2011, № 2, с.3-6.
7. Бодня Е.И., Бодня И.П. *Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней*. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. № 78, 2007. <http://www.health-ua.org/archives/immuno/96.html>
8. Озерецковская Н.Н. *Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ*. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 3, с. 3-8.
9. Золотова И.А., Тумольская Н.И., Червинская Т.А. и др. *Показатели фагоцитарной активности у*

больных токсокарозом. Мед. паразитол. и паразит. бол., 2002, № 4, с. 35-36.

Rezumat

A fost studiat caracterul imunității la 52 de bolnavi cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie. În funcție de nivelul de diminuare a anticorpilor către *Toxocara canis* din clasa IgG pacienții au fost divizați în două grupe: 1 grupă la care titrul anticorpilor s-a micșorat cu până la 1/3 din valoarea inițială și a 2-a grupă la care titrul anticorpilor s-a micșorat cu mai mult de 1/3 din valoarea inițială. În grupul 2 s-a menționat o creștere veridică al limfocitelor CD3, CD4, CD8, ceea ce mărturisește despre o dinamică pozitivă a indicilor imunității celulare la bolnavii din grupul 2. Prin urmare dinamica valorii anticorpilor către *Toxocara canis* IgG la bolnavii cu toxocaroză asociată cu patologie respiratorie este dependentă de starea imunității celulare.

Cuvinte-cheie: Toxocaroză, imunitate, patologie respiratorie.

Summary

The study was related to the immunity character. 52 patients with *Toxocara* associated with respiratory pathology participated in the study. Based on the decreasing level of antibodies in *Toxocara canis*, patients have been divided into two groups: First group – patients whose antibodies level decreased up to 1/3 from the initial value. Second group - patients whose antibodies level decreased by more than 1/3 from the initial value. In the second group, patients showed an increase of lymphocytes CD3, CD4, CD8, which demonstrates a positive dynamics of the cellular immunity in patients from group two. Therefore, the dynamics of antibodies values S2 *T. canis* IgG in patients with toxocaroză associated with respiratory pathology is dependent on the patient's cellular immunity.

Keywords: Toxocaroză, immunity, respiratory pathology.

Резюме

Исследован характер иммунитета у 52 больных токсокарозом в сочетании с легочной патологией. В зависимости от уровня антител к *Toxocara canis* класса IgG больные были поделены на 2 группы: 1 – у которых содержание антител снизилось до 1/3 исходного уровня, 2 – у которых содержание антител снизилось более чем на 1/3 от исходного уровня. Во 2 группе отмечено достоверный рост лимфоцитов CD3, CD4, CD8, что указывает на положительную динамику показателей клеточного иммунитета. Следовательно, динамика содержания антител к *Toxocara canis* класса IgG у больных с токсокарозом в ассоциации с легочной патологией зависит от состояния клеточного иммунитета.

Ключевые слова: Токсокароз, иммунитет, легочная патология.

INFLUENȚA UNOR REMEDII AUTOHTONE ASUPRA SISTEMULUI GLUTATIONIC ERITROCITAR ÎN NORMĂ ȘI ASTMUL BRONȘIC ASOCIAT

Olga Știrba, cerc. șt.¹, *Lilia Andronache*,
cerc. șt.¹,
Olga Tagadiuc, dr.hab., conf. univ.¹, *Larisa*
Procopișin, dr. în șt.medicale, conf. cerc.²,
Olga Caraian, cerc. șt.², *Veronica Sardari*,
dr., cerc. șt. sup.¹,
Valentin Gudumac, dr.hab., prof. univ.¹

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

²Institutul de Ftiziopneumologie
“Chiril Draganiuc”

E-mail: olga-77@mail.ru

Întroducere. Astmul se caracterizează printr-un dezechilibru între sistemele de reducere și oxidare (redox), ce favorizează crearea unui mediu prooxidativ [6]. S-a constatat că reprezentanții esențiali ai primei linii de protecție antioxidantă – superoxidismutaza și catalaza au activitatea redusă în astm comparativ cu valorile depistate la persoanele sănătoase, cu nivel minim la pacienții cu formele grave [1]. Un rol important în protecția antioxidantă îl deține glutathionul (GSH) și enzimele glutathionice [5,7]. Glutathionul este un antioxidant masiv exprimat în lichidul ce căptușește epiteliul pulmonar și în celulele căilor respiratorii, în care funcționează ca reglator al ciclului celular și substrat enzimatic [2]. Epiteliul alveolar și lichidul ce-l căptușește conține nu doar GSH, dar și cantități importante de glutathion peroxidază (GPO) și γ -glutamyl transferază (γ -GT) care se utilizează în reacțiile de neutralizare a peroxizilor GSH din celulele epiteliale ale căilor respiratorii. Activitatea enzimelor glutathiondependente este diminuată în astmul bronșic, ceea ce dezechilibrează raportul GSH/GSSG și afectează capacitatea de protecție antioxidantă a căilor respiratorii [2, 5, 6].

Identificarea, studiul și testarea unor remedii noi de corecție a dereglărilor sistemului glutathionic în afecțiunile sistemului respirator, inclusiv, astmul bronșic prezintă un interes deosebit datorită creșterii incidenței acestei patologii și severității procesului patologic cu disabilitarea persoanelor apte de muncă. Astfel, este certă actualitatea elaborării noilor compuși autohtoni și a combinațiilor lor, care ar putea servi ca bază în dezvoltarea preparatelor medicamentoase pentru profilaxia și tratamentul bolilor aparatu-

lui respirator, precum și stimularea proceselor regenerative în țesuturi. Totodată, nu se cunosc în detaliu multe mecanisme de acțiune biochimică a remediilor autohtone, în special, asupra nivelului GSH și activității enzimelor metabolismului glutathionic în normă și la pacienții cu astm bronșic.

Scopul studiului constă în elucidarea mecanismelor de acțiune a unor remedii autohtone de origine cianobacteriană polizaharide sulfatate și BioR cu conținut sporit de oligoelemente – germaniu și zinc asupra indicilor sistemului glutathionic eritrocitar la testarea *in vitro* în condiții normale și în astmul bronșic (AB) de gravitate diferită.

Material și metode. Cercetările au fost efectuate pe eșantioanele de sâng/mle periferic colectat de la 23 pacienți cu vârsta cuprinsă între 23 și 74 ani (vârsta medie 47 ani) care s-au aflat la evidență în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, secția Pulmonologie, diagnosticați cu astm bronșic asociat persistent. Lotul martor a fost constituit din 13 persoane practic sănătoase. Pacienții au fost divizați în următoarele loturi: I - pacienți cu astm bronșic asociat persistent forma ușoară; II - pacienți cu astm bronșic asociat persistent forma moderată; III - pacienți cu astm bronșic asociat persistent forma gravă.

Remediile autohtone: PSS – polizaharide sulfatate din spirulină și BioR cu conținut sporit de germaniu și zinc (BioR-Ge și BioR-Zn) au fost oferite de academicianul Valeriu Rudic (Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘ a R. Moldova).

Sângele a fost recoltat dimineața *a jeun*, prin puncția venei cubitale, în cantitate de 2 ml. În condiții sterile, sângele a fost introdus într-un flacon ce conținea 8 ml mediu nutritiv Eagle modificat după Dulbecco (DMEM), heparină (2,5 un/ml), gentamicină (100 μ g/ml) și L-glutamină (0,6 mg/ml). Pentru studiul influenței remediilor autohtone asupra sistemului glutathionic, s-a pipetat câte 1,0 ml din acest amestec în 6 eprubete sterile. În prima eprubetă (1) pentru stabilirea nivelului inițial al indicilor studiați s-a turnat ser fiziologic 0,9% – 0,1 ml. În celelalte – s-au adăugat remediile testate, diluate în 0,1 ml ser fiziologic: 2) PSS 50 μ g/ml; 3) PSS 100 μ g/ml; 4) BioR-Ge 50 ng/ml; 5) BioR-Ge 100 ng/ml și 6) BioR-Zn 50 ng/ml. După incubare la 37°C timp de 24 h, eprubetele au fost centrifugate la 5000 tur/min, timp de 5 min. Masa eritocitară obținută a fost diluată cu 0,5 ml H₂O distilată și congelată la -40°C până la efectuarea investigațiilor.

În lizatele eritrocitare prin micrometode spectrofotometrice adaptate la riderul PowerWave HT, „Bio-Tec” (SUA) au fost evaluați următorii indici: conținutul de glutathion (GSH), activitatea glutathionreductazei (GR), glutathionperoxidazei (GPO), precum și a glu-

cozo-6-fosfat dehidrogenazei (G-6-P DH) [4]. Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiate ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic non-parametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație $p < 0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate și discuții. Rezultatele evaluării influenței PSS, a remediilor BioR-Ge și BioR-Zn asupra conținutului de glutatation (GSH) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase (lotul-martor) și a bolnavilor cu astm bronșic sunt reflectate în tabelul 1.

Datele expuse atestă că, la persoanele sănătoase nivelul GSH scade veridic sub influența PSS 50 $\mu\text{g/ml}$ și a BioR-Ge în dozele 50 și 100 ng/ml în comparație cu nivelul inițial, specific eritrocitelor până la tratarea cu remediile studiate. Incubarea sângelui bolnavilor în mediu nutritiv DMEM fără remedii, timp de 24 ore nu se soldează cu modificări veridice ale conținutului de GSH.

Cercetările efectuate denotă că remediile testate induc modificări veridice ale conținutului de GSH în eritrocitele pacienților, cele mai semnificative fiind înregistrate în lotul cu AB forma ușoară. În acest grup toate remediile (cu excepția BioR-Zn 50 ng/ml) induc creșterea veridică a concentrației de GSH în comparație cu martorul. Totodată, se evidențiază scăderea

conținutului de GSH în AB forma gravă sub influența BioR-Ge 50 ng/ml ($p < 0,05$), iar în cazul formei moderate – la acțiunea BioR-Ge 100 ng/ml și a BioR-Zn 50 ng/ml ($p < 0,05$), în comparație cu nivelul inițial.

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele evaluării influenței remediilor testate asupra activității GR din care reiese că, nivelul funcțional al acestei enzime la persoanele sănătoase practic nu este influențat de remediile cercetate. Modificări veridice ale GR au fost induse doar de BioR-Ge 100 ng/ml (reducere cu 20%, $p < 0,05$). Nivelul inițial al GR (până la tratarea eritrocitelor cu remediile studiate) în AB forma ușoară s-a majorat cu 65% ($p < 0,001$), în AB forma moderată creșterea s-a dovedit a fi statistic neconcludentă, iar la bolnavii cu AB forma gravă nivelul inițial al enzimei se menținea la valori apropiate de cele specifice persoanelor sănătoase.

Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează că remediile studiate manifestă proprietatea de a menține la valori sporite activitatea GR în lotul cu AB forma ușoară comparativ cu martorul și care practic se deosebea puțin de valorile înregistrate la incubarea sângelui fără remedii. În AB forma moderată, dimpotrivă, se atestă o reducere concludentă a activității GR în eritrocite la tratarea sângelui cu PSS în ambele doze, atât față de lotul-martor, cât și față de nivelul

Tabelul 1

Influența PSS, a remediilor BioR-Ge și BioR-Zn asupra conținutului de glutatation redus (GSH) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase (lotul-martor) și la pacienții cu astm bronșic ($\mu\text{mol/g Hb}$)

Remediul studiat	Loturile de studiu			
	Martor	AB forma ușoară	AB forma moderată	AB forma gravă
Nivel inițial	0,380±0,013	0,437±0,021	0,411±0,025	0,383±0,011
PSS 50 $\mu\text{g/ml}$	0,327±0,008**	0,414±0,016###	0,365±0,039	0,334±0,018
PSS 100 $\mu\text{g/ml}$	0,343±0,017	0,440±0,027#	0,379±0,032	0,372±0,029
BioR-Ge 50 ng/ml	0,333±0,006**	0,447±0,030###	0,358±0,024	0,338±0,016*
BioR-Ge 100 ng/ml	0,311±0,021*	0,423±0,009#	0,293±0,012**	0,396±0,022#
BioR-Zn 50 ng/ml	0,377±0,018	0,394±0,011	0,307±0,022*	0,333±0,019

Notă: Nivel inițial – până la tratarea eritrocitelor cu remediile studiate; diferență statistic semnificativă față de nivelul inițial: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; diferență statistic semnificativă față de lotul-martor (sănătoși): # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

Tabelul 2

Influența PSS, a remediilor BioR-Ge și BioR-Zn asupra activității glutatation reductazei (GR) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase (lotul-martor) și la pacienții cu astm bronșic (nM/s.g Hb)

Remediul studiat	Loturile de studiu			
	Martor	AB forma ușoară	AB forma moderată	AB forma gravă
Inițial	58,46±4,02	96,35±7,51###	81,61±14,17	53,59±4,48
PSS 50 $\mu\text{g/ml}$	47,93±1,98	82,08±12,50##	23,30±2,17###,***	55,21±4,97
PSS 100 $\mu\text{g/ml}$	49,49±3,19	96,58±11,99###	30,47±3,37###,***	52,81±5,64
BioR-Ge 50 ng/ml	47,76±2,82	112,35±2,91##	40,61±3,61*	53,84±10,24
BioR-Ge 100 ng/ml	46,90±2,48*	97,90±10,69##	46,19±4,26	56,49±3,23
BioR-Zn 50 ng/ml	68,26±4,03	90,67±0,47	59,00±5,67	61,26±5,36

Legendă: vezi tab.1.

inițial, obținut la incubarea sângelui bolnavilor doar cu ser fiziologic fără remedii. Aceiași diminuare a activității GR comparativ cu martorul se înregistrează și la utilizarea remediei BioR-Ge în doza 50 ng/ml. În AB forma gravă tratarea sângelui cu remediile testate practic nu influențează asupra activității GR, aceasta menținându-se în limitele valorilor inițiale înregistrate la incubarea sângelui cu ser fiziologic fără remedii. Doar la utilizarea BioR-Zn 50 ng/ml se evidențiază o tendință neconcludentă de creștere a activității enzimice față de valorile inițiale.

Rezultatele evaluării influenței remediilor studiate asupra activității G-6-PDH denotă o creștere veridică a acestei enzime la persoanele practic sănătoase, cu excepția lotului în care s-a testat remediu BioR-Zn 50 ng/ml, unde nu au fost constatate modificări concludente (tabelul 3).

Incubarea sângelui pacienților cu AB în mediu nutritiv și ser fiziologic fără remedii induce schimbări esențiale ale activității G-6-PDH – creșterea pregnantă de 6,5 ori în AB forma ușoară, de 4,6 ori în AB forma moderată și de 2 ori în cea gravă în comparație cu valorile martorului ($p < 0,001$).

Remediile testate exercită acțiune diferită asupra nivelului G-6-PDH ce este în funcție de severitatea astmului bronșic. Astfel, în AB forma ușoară activitatea G-6-PDH rămâne practic la nivelul valorilor

inițiale înregistrate la incubarea sângelui cu ser fiziologic fără remedii. În AB forma moderată acest indice atinge un nivel net superior martorului (depășind-ul de cca 3 ori, $p < 0,001$ în toate loturile), dar este cu 55-69% mai mic comparativ cu valorile inițiale.

În AB forma gravă sub acțiunea tuturor remediilor testate are loc activizarea concludentă a G-6-PDH atât în comparație cu martorul, cât și față de valorile inițiale. Creșterea activității G-6-PDH poate fi privită drept o reacție de adaptare orientată spre sporirea fondului de NADPH redus necesar pentru menținerea potențialului înalt reducător celular cât și al homeostaziei celulare.

Datele expuse în tabelul 4 demonstrează că, în lotul-martor sub influența remediilor testate nivelul GPO scade veridic, cu excepția BioR-Zn 50 ng/ml, care induce creșterea acestei enzime cu 33% ($p < 0,001$) în comparație cu nivelul inițial.

Incubarea eritrocitelor pacienților cu AB forma ușoară și moderată, doar în mediu de incubare, fără preparate, induce o creștere concludentă a activității GPO cu 34%, și respectiv, cu 40%. În forma gravă nivelul funcțional al enzimei se menține la valorile martorului. Totodată, remediile PSS și BioR-Ge exercită un efect inhibitor asupra GPO eritrocitare, amplexarea căruia este în funcție de doza preparatului.

În AB forma ușoară atât PSS, cât și BioR-Ge

Tabelul 3

Influența PSS, a remediilor BioR-Ge și BioR-Zn asupra activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G-6-PDH) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase (lotul-martor) și la pacienții cu astm bronșic (nM/s.g Hb)

Remediul studiat	Loturile de studiu			
	Martor	AB forma ușoară	AB forma moderată	AB forma gravă
Inițial	20,15±0,84	130,16±3,63 ^{###}	92,08±1,08 ^{###}	41,83±1,71 ^{###}
PSS 50 µg/ml	34,37±1,5 ^{***}	96,16±6,04 ^{###.*}	67,51±4,59 ^{###.**}	62,39±4,49 ^{###.**}
PSS 100 µg/ml	33,54±2,67 ^{**}	111,3±11,25 ^{###}	63,48±7,01 ^{###.*}	59,75±2,34 ^{###.***}
BioR-Ge 50 ng/ml	32,41±1,98 ^{***}	116,63±5,79 ^{###}	65,77±5,53 ^{###.**}	64,17±5,25 ^{###.***}
BioR-Ge 100 ng/ml	29,68±2,66 ^{**}	121,66±7,06 ^{###}	50,14±1,8 ^{###.***}	64,17±5,25 ^{###.***}
BioR-Zn 50 ng/ml	19,14±0,91	123,83±1,77 ^{###}	58,54±5,07 ^{###.***}	53,39±3,34 ^{###.*}

Legendă: vezi tab.1.

Tabelul 4

Influența PSS, a remediilor BioR-Ge și BioR-Zn asupra activității glutatationperoxidazei (GPO) în eritrocitele persoanelor practic sănătoase (lotul-martor) și la pacienții cu astm bronșic (nM/s.g Hb)

Remediul studiat	Loturile de studiu			
	Martor	AB forma ușoară	AB forma moderată	AB forma gravă
Inițial	69,39±1,95	92,88±0,83 [#]	97,42±3,15 ^{###}	67,86±4,18
PSS 50 µg/ml	63,22±2,61 [*]	112,13±6,01 ^{###.*}	65,55±1,76 ^{***}	77,01±3,03 [#]
PSS 100 µg/ml	46,58±4,75 ^{**}	107,86±1,99 ^{###.*}	64,16±3,88 ^{###.***}	59,86±2,25 [#]
BioR-Ge 50 ng/ml	52,52±4,27 ^{**}	97,35±1,16 [#]	61,96±0,98 ^{***}	60,90±2,94
BioR-Ge 100 ng/ml	29,88±1,90 ^{***}	99,21±0,89 [#]	56,19±1,76 ^{###.***}	60,86±1,92 ^{###}
BioR-Zn 50 ng/ml	92,10±6,61 ^{***}	101,70±2,67	57,05±2,51 ^{###.***}	60,52±5,05 [#]

Legendă: vezi tab.1.

mențin la nivel sporit funcționalitatea enzimei comparativ cu nivelul-martor. În AB forma moderată are loc reducerea activității GPO până la valorile martorului la administrarea PSS în ambele doze și BioR-Ge în doză de 50 µg/ml, iar în doză de 100 µg/ml – nivelul funcțional al enzimei îl depășește pe cel martor. În AB forma gravă remediile testate nu induc schimbări esențiale ale nivelului GPO în eritrocite în raport cu indicii martorului.

Concluzii

1. Remediile autohtone: polizaharidele sulfatate din spirulină (PSS) și BioR cu conținut sporit de germaniu și zinc (BioR-Ge și BioR-Zn) determină micșorarea nivelului glutatationului redus, a activității GPO și creșterea nivelului funcțional al G-6PDH, asociate cu tendința de diminuare a activității GR în eritrocitele persoanelor sănătoase.

2. În forma ușoară a astmului bronșic (AB) toate remediile studiate exercită efecte modulatorie potente, statistic relevante, asupra enzimelor metabolismului glutatationului, fapt confirmat prin majorarea conținutului de GSH, creșterea activității GR, G-6PDH și GPO comparativ cu cele specifice persoanelor sănătoase.

3. În formele moderate și grave ale AB remediile testate influențează important doar activitatea G-6PDH care se menține la valori majorate, și condiționează reducerea până la valorile martorului sau menținerea la acest nivel a funcționalității GPO.

Bibliografie

1. Comhair S.A. and Erzurum S.C. *Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002; 283: L246–255.
2. Comhair S.A., Bhatena P.R., Farver C., Thunnissen F.B. and Erzurum S.C. *Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lung: Evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells*. FASEB J. 2001; 15: 70–78.
3. Fitzpatrick A.M., Gerald Teague W., Burwell L., Brown M.S., Brown L.A.S. *Glutathione Oxidation Is Associated With Airway Macrophage Functional Impairment in Children With Severe Asthma*. Pediatr Res. 2011; 69(2): 154–159.
4. 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.
5. Kloek J., Mortaz E., van Ark I., Lilly C.M., Nijkamp F.P., Folkerts G. *Glutathione prevents the early asthmatic reaction and airway hyperresponsiveness in guinea pigs*. J Physiol Pharmacol. 2010; 61:67–72.
6. Rahman I., Yang S.R., Biswas S.K. *Current concepts of redox signaling in the lung*. Antioxid Redox Signal. 2006; 8:681–689.
7. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко

Л.С., Малов И.В., Данилов Ю.А. *Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах*. Биомед. Химия. 2007; 53(1): 91-98.

Rezumat

S-a studiat influența remediilor autohtone – polizaharidelor sulfatate (PSS) din *Spirulina platensis* și BioR cu conținut sporit de oligoelemente – germaniu și zinc (BioR-Ge, BioR-Zn) asupra indicilor sistemului glutatonic eritrocitar *in vitro* în condiții normale și în astmul bronșic (AB) de severitate diferită. La persoane sănătoase PSS, BioR-Ge și BioR-Zn determină diminuarea nivelului glutatationului redus (GSH), a activității glutatation peroxidazei (GPO) și creșterea nivelului funcțional al glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G-6-PDH) în eritrocite. În forma ușoară a AB aceste remedii exercită efecte modulatorie potente, ce se manifestă prin majorarea conținutului de GSH, creșterea activității glutatation reductazei, G-6-PDH și GPO comparativ cu cele specifice persoanelor sănătoase. În formele medii și grave ale AB remediile testate induc majorarea valorilor G-6-PDH și reducerea nivelului funcțional al GPO.

Cuvinte-cheie: Sistem glutatonic eritrocitar, astm bronșic, remedii autohtone.

Summary

The mechanisms of action of biologically active compounds (BAC) – sulfated polysaccharides (SPS) from *Spirulina platensis* and BioR with high content of trace elements – germanium and zinc (BioR-Ge, BioR-Zn) on erythrocyte's glutathione system, were tested *in vitro* in normal conditions and in asthma (A) of different severity. In healthy people, PSS, BioR-Ge and BioR-Zn decrease the level of reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPO) activity and increased the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) in erythrocytes. In mild form of asthma, PSS have a marked modulatory effect, which was characterized by an increase of GSH level and of the activity of GR and G-6-PDH compared with those in healthy people. In severe and moderate forms of asthma the tested remedies induced an increase of the activity of G-6-PDH and reduced the functional level of GPO.

Keywords: Glutathione system of erythrocytes, bronchial asthma, autohton remedies.

Резюме

Изучали механизмы действия биологически активных соединений – полисульфатированных полисахаридов (PSS) из *Spirulina platensis*, а также BioR с повышенным содержанием микроэлементов – германия и цинка (BioR-Ge, BioR-Zn) на показатели системы глутатиона эритроцитов *in vitro* в нормальных условиях и при бронхиальной астме (БА) различной тяжести. У здоровых людей PSS, BioR-Ge и BioR-Zn снижают уровень восстановленного глутатиона (Г-SH), активность глутатионпероксидазы (ГПО) и увеличивают активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ) в эритроцитах. При легкой форме БА, эти соединения оказывают выраженное модулирующее влияние, которое проявляется увеличением содержания Г-SH, актив-

ности глутатионредуктазы и Г-6-Ф-ДГ по сравнению с таковыми у здоровых лиц. При тяжелой и средней формах БА тестированные соединения индуцируют активность Г-6-Ф ДГ и снижают функциональный уровень ГПО.

Ключевые слова: Система глутатиона эритроцитов, бронхиальная астма, биологические активные соединения.

STUDIAREA DEFICIENȚELOR FUNCȚIONALE RESPIRATORII ÎN CADRUL APRECIERII DIZABILITĂȚII LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC

Valentina Scaletchi, dr. în med., *Ana Moscovciuc*, dr. în med., *Constantin Martîniuc*, dr. în med., *Rodica Ciocanu*, cerc. șt., *Diana Condrățchi*, cerc. șt. ștag., *Corina Rotaru-Lungu*, cerc.șt., *Elena Chirvas*, cerc. șt., *Larisa Procopișin*, dr. în med.

Institutul de Ftiziopneumologie
"Chiril Draganiuc", Chișinău
E-mail: avaandru@mail.ru

Introducere. Nivelul înalt al morbidității (1-10% din toată populația globului) în rândurile populației apte de muncă, face ca astmul bronșic (AB) să constituie o problemă medico-socială actuală. În țările dezvoltate cheltuielile legate de AB constituie ~1-2% din bugetul alocat sănătății publice.

La moment o problemă majoră prezintă prevenirea survenirii incapacității îndelungate de muncă. La fel trebuie menționat faptul că problema a căpătat un rol deosebit de important odată de determinarea criteriilor funcționale a pierderii vitalității la acești pacienți.

Disfuncțiile aparatului respirator la pacienții cu AB se manifestă prin accese de dispnee, tahipnee, hiperreactivitate bronșică cu bronhospasm, expectorații vâscoase, dereglări de diferit grad al ventilației pulmonare de tip obstructiv, care constituie semne de dizabilitate. Ele pot urma în deficiențe (dereglări funcționale, structurale la nivel de organe, sisteme, devieri de la normalitate) și dereglări a funcțiilor organismului (de prestare a activității de muncă).

Diagnosticul de astm bronșic se stabilește conform formelor clinice prezentate în Clasificatorul Internațional al Maladiilor (CIM, revizia X-a) – cu predominanță alergic, nonalergic, asociat, „status astmaticus” sau forma clinică particulară (aspirinic, de efort fizic, tusiv, profesional cu precizare a cauzei);

după gradul de severitate (intermitent, persistent ușor, persistent moderat, persistent sever), după nivelul de control (necontrolat, parțial controlat, controlat), conform treptei de tratament, sensibilizare (alergenii), complicații (emfizem pulmonar, cord pulmonar cu clasa funcțională), frecvența exacerbărilor și gradul de severitate, insuficiența respiratorie, maladii alergice asociate (polinoză, rinită, sinusită, conjunctivită, dermatită) și nealergice ale căilor respiratorii superioare (sinusinopatia polipoasă), alte maladii asociate, inclusiv cele cu asociere nefastă. Diagnosticul de AB este confirmat prin examinarea funcției pulmonare, care va determina semne de obstrucție bronșică reversibilă. Evaluarea dizabilităților la pacienții cu AB este realizată de către Consiliul pentru determinarea dizabilității și capacității de muncă, în baza diagnosticului clinic, dar și funcțional.

Expertiza medicală a vitalității este o activitate medico-socială, care apreciază abilitatea persoanei expertizate de a îndeplini rolul și funcțiile sale sociale și profesionale. Vitalitatea este starea organismului, în care abilitățile sale fizice și spirituale permit îndeplinirea funcțiilor și sarcinilor sociale și profesionale în volum deplin. Invitalitate (nevitalitate, pierderea vitalității) este starea organismului, apărută ca consecință a unei maladii sau traume, care limitează îndeplinirea funcțiilor și sarcinilor sale sociale și profesionale.

În clasificarea limitărilor vitalității deosebim cea temporară și îndelungată. Îndelungată este așa o stare a organismului, care este cauzată de consecințele tardive ale maladiilor, manifestate prin deficiențe, incapacități și invaliditate, limitează îndeplinirea funcțiilor sale sociale și profesionale, are un caracter ireversibil. În cazul, când după efectuarea unui complex de măsuri de tratament și reabilitare în volum deplin se constată pezența deficiențelor de grad ușor (numai în caz de boală profesională și accident de muncă), moderat, accentuat ori sever și dacă se constată necesitatea de măsuri de protecție socială și incluziune socială, persoana dată este îndreptată la Consiliul pentru determinarea dizabilității și capacității de muncă prin decizia luată de Consiliile Medicale Consultative ale Instituțiilor medico-sanitare publice de profil ftiziopneumologie. Consiliul Național pentru determinarea dizabilității și capacității de muncă este abilitat de Guvern de a determina și evalua dizabilitatea conform legislației în vigoare. În cazul bolilor aparatului respirator este necesar de menționat că determinarea și evaluarea dizabilității se bazează pe factori: clinici, paraclinici (de laborator, funcțional-instrumentale, imagistice), socio-profesionali.

La prima etapă de apreciere a dizabilității pacienților cu astm bronșic deciziile se iau în comun cu medicul de familie și medicul specialist ftiziopneu-

molog, rolul cărora constă în obiectivizarea dereglărilor funcționale, investigarea complexă și calitativă a persoanelor îndreptate pentru aprecierea corectă a dizabilității, apărarea intereselor bolnavului, cât și reabilitarea și integrarea pacientului în societate și viața cotidiană.

Scopul studiului. Studiarea deficiențelor funcționale respiratorii în cadrul aprecierii dizabilității la pacienții cu astm bronșic.

Material și metode: În studiu au fost incluși 164 pacienți cu astm bronșic cu diferite grade de severitate. Diagnosticul a fost stabilit după criteriile GYNA, 2009. Pacienții au avut vârsta cuprinsă între 29 și 58 ani (vârsta medie $48,3 \pm 1,4$ ani), dintre care 71 (43,3%) bărbați și 93 (56,7%) femei, care s-au adresat după asistență specializată pe motiv de exacerbare în IFP. AB persistent ușor a fost diagnosticat la 66 pacienți, AB persistent moderat – la 70 pacienți, AB persistent sever – la 28 pacienți. Gradul de severitate al AB a fost estimat după criteriile spirometrice convenționale date de clasificarea GINA (2009). Pacienții incluși în studiu au fost examinați prin metoda spirometriei computerizate și bodypletismografiei, recomandată de ERS (Societatea Europeană de Respirologie) și ATS (Societatea Americană a Toracaliștilor). Spirometria și bodypletismografia au fost efectuate pe un dispozitiv Master Screen-Body (Erich Jaeger GmbH, Germania, 2011) utilizând valorile corespunzătoare după standardele Societății Europene a Cărbunelui și Oțelului.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost realizată cu ajutorul programelor Microsoft Excel. Pentru a determina semnificația statistică a diferențelor a fost calculat testul t-Student.

Rezultate obținute: La pacienții cu astm bronșic ușor până la tratament au fost depistate tulburări moderate ale permeabilității bronșice: $FVC=89,1 \pm 2,6\%$; $FEV_1=76,3 \pm 2,7\%$; $IT=71,6 \pm 1,4\%$; $PEF=56,6 \pm 2,2\%$; $V_{25-75}=57,1 \pm 3,2\%$; $V_{25}=51,8 \pm 2,6\%$; $V_{50}=49,7 \pm 2,6\%$; $V_{75}=51,3 \pm 2,8$. Au fost depistate astfel de modificări a ERV: redus semnificativ la $53,2 \pm 2,6\%$ cu creșterea ușoară a IC la $107,4 \pm 3,0\%$. Schimbări ale mecanicii respirației au fost apreciate ca o stare de hiperreactivitate a bronșilor, care evoluează în obstrucție răspândită cu accese de sufocare. După tratament micșorarea obstrucției bronșice a fost însoțită de ameliorarea parametrilor ventilatorii: $PEF=67,7 \pm 1,9\%$; $V_{25-75}=70,03 \pm 2,6\%$; $V_{25}=63,8 \pm 2,1\%$; $V_{50}=62,1 \pm 2,2\%$; $V_{75}=64,2 \pm 2,2\%$. Volumele pulmonare au revenit la valori normale: $FVC=98,1 \pm 1,9\%$; $FEV_1=88,1 \pm 1,9\%$; $IT=76,8 \pm 1,1\%$. Variabilitatea obstrucției bronșice la pacienții cu astm bronșic ușor a fost pozitivă și constituie $21,6 \pm 3,7\%$, acest fenomen vorbește despre restabilirea și permeabilizarea bronhiilor.

La pacienții cu astm bronșic persistent moderat până la tratament rezultatele obținute reflectau prezența obstrucției bronșice într-o măsură mai mare, nu doar la nivelul bronhiilor de calibru mare, dar și de calibru mic: $FVC=71,6 \pm 2,1\%$; $FEV_1=56,5 \pm 1,9\%$; $IT=65,4 \pm 1,4\%$; $PEF=41,4 \pm 2,1\%$; $V_{25-75}=37,5 \pm 2,1\%$; $V_{25}=35,9 \pm 1,7\%$; $V_{50}=32,1 \pm 1,7\%$; $V_{75}=34,8 \pm 1,9\%$ cu un grad pronunțat de hiperinflație pulmonară: $ERV=43,5 \pm 2,1\%$; $IC=94,2 \pm 3,02\%$. După tratament diminuarea obstrucției bronșice a fost însoțită de ameliorarea debitelor ventilatorii: $PEF=52,6 \pm 2,2\%$; $V_{25-75}=50,7 \pm 2,3\%$; $V_{25}=47,7 \pm 1,9\%$; $V_{50}=43,5 \pm 1,9\%$; $V_{75}=47,8 \pm 2,4\%$ și volumelor pulmonare: $FVC=81,3 \pm 2,1\%$; $FEV_1=69,6 \pm 1,8\%$; $IT=71,5 \pm 1,4\%$. Variabilitatea obstrucției bronșice la pacienții cu astm bronșic persistent moderat până la tratament a fost pozitivă și a constituit $26,1 \pm 3,5$. În AB persistent moderat s-a confirmat deteriorarea pronunțată a permeabilității bronșice cu prezența sindromului bronhoobstructiv la toate nivelele arborelui bronhial – bronhiilor mari și mici. După tratament s-au înregistrat modificări pozitive veridice a indicilor mecanicii respirației și schimbări veridice PEF ($p < 0,01$). Tendința spre creșterea CVP și FEV_1 a contribuit la modificarea pozitivă a raportului FEV_1/CVP (IT).

La pacienții cu AB persistent sever până la tratament permeabilitatea bronhiilor este redusă sever: $FVC=58,1 \pm 3,9\%$; $FEV_1=38,6 \pm 2,6\%$; $IT=56,9 \pm 2,5\%$; $PEF=28,4 \pm 1,9\%$; $V_{25-75}=22,6 \pm 1,8\%$; $V_{25}=20,1 \pm 1,7\%$; $V_{50}=18,5 \pm 1,7\%$; $V_{75}=21,6 \pm 2,1\%$; $ERV=45,1 \pm 2,7\%$; $IC=94,4 \pm 5,1\%$. În AB persistent sever s-a înregistrat obstrucție persistentă generalizată (la nivelul bronhiilor de calibru mare și mic) cu o reducere a tuturor indicatorilor dinamici. După tratament la pacienții cu AB sever micșorarea obstrucției bronșice a fost însoțită de ameliorarea debitelor ventilatorii: $PEF=38,7 \pm 3,2\%$; $V_{25-75}=36,2 \pm 4,5\%$; $V_{25}=32,2 \pm 3,9\%$; $V_{50}=30,9 \pm 4,4\%$; $V_{75}=35,4 \pm 4,6\%$ și volumelor pulmonare: $FVC=69,2 \pm 3,4\%$; $FEV_1=52,8 \pm 4,2\%$; $IT=63,4 \pm 2,9\%$. Variabilitatea obstrucției bronșice la pacienții cu astm bronșic sever a fost pozitivă și a constituit $21,9 \pm 5,3\%$. La pacienții cu AB sever până la tratament rezultatele spirometrice pun în evidență sindrom bronhoobstructiv sever cu hiperinflație pulmonară pronunțată. Inhalarea aerosolilor bronhodilatatoare produce modificări semnificative în parametrele spirometrice. Ameliorarea funcțională respiratorie după tratament este însoțită de ameliorare clinică: reducerea dispneei, dispariția sau diminuarea acceselor de sufocare, ameliorarea somnului, reducerea necesității în medicație „de criza” etc.

Explorările ventilației pulmonare, efectuate până la tratament la pacienții cu AB, au confirmat prezența sindromului bronhoobstructiv la toți pacienții. După

tratament micşorarea obstrucţiei bronşice a fost însoţită de ameliorarea volumelor pulmonare şi a capacităţii pulmonare dependente de permeabilitatea căilor respiratorii. S-au remarcat diferenţe statistic semnificative între indicatorii permeabilităţii bronşice şi funcţiei pulmonare ventilatorii până şi după tratament în toate trei grupuri de pacienţi cu AB ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$).

Tabelul 1

Indicii spirometrici la pacienţii cu AB

Indicii	AB persistent uşor, n=66 M±m	AB persistent moderat, n=70 M±m	AB persistent sever, n=28 M±m
FVC,% până la tratament după tratament	89,1±2,6 98,1±1,9 p<0,001	71,6±2,1 81,3±2,1 p<0,01	58,1±3,9 69,2±3,4 p<0,01
FEV ₁ % până la tratament după tratament	76,3±2,7 88,1±1,9 p<0,001	56,5±1,9 69,6±1,8 p<0,001	38,6±2,6 52,8±4,2 p<0,001
IT,% până la tratament după tratament	71,6±1,4 76,8±1,1 p<0,01	65,4±1,4 71,5±1,4 p<0,01	56,9±2,5 63,4±2,9 p<0,01
PEF,% până la tratament după tratament	56,6±2,2 67,7±1,9 p<0,01	41,4±2,1 52,6±2,2 p<0,01	28,4±1,9 38,7±3,2 p<0,01
V ₂₅ ,% până la tratament după tratament	51,8±2,6 63,8±2,1 p<0,001	35,9±1,7 47,7±1,9 p<0,001	20,1±1,7 32,2±3,9 p<0,001
V ₅₀ ,% până la tratament după tratament	49,7±2,6 62,1±2,2 p<0,001	32,1±1,7 43,5±1,9 p<0,01	18,5±1,7 30,9±4,4 p<0,001
V ₇₅ ,% până la tratament după tratament	51,3±2,8 64,2±2,2 p<0,01	34,8±1,9 47,8±2,4 p<0,001	21,6±2,1 35,4±4,6 p<0,001
V ₂₅₋₇₅ ,% până la tratament după tratament	57,01±3,1 70,03±2,6 p<0,001	37,52±2,1 50,7±2,3 p<0,001	22,6±1,8 36,2±4,5 p<0,001
IC,% până la tratament după tratament	107,4±3,0 110,9±2,8 p<0,05	94,2±3,02 97,6±2,9 p<0,05	94,4±5,1 97,5±5,3 p<0,05
ERV,% până la tratament după tratament	53,2±2,6 56,4±2,4 p<0,05	43,5±2,1 45,7±2,1 p<0,05	45,1±2,7 47,0±2,6 p<0,05
Variabilitatea,%	21,6±3,7	26,1±3,5	21,9±5,3

Discuţii. Programul de explorare funcţională necesar pentru stabilirea gradului de alterare a funcţiei pulmonare şi pentru aprecierea dizabilităţii cuprinde măsurarea următorilor parametri funcţionali pulmonari în mod obligator: FVC, FEV₁, IT, PEF, V₂₅₋₇₅ prin metoda spirografică, teste farmacodinamice, în unele cazuri se asociază teste suplimentare de explorare funcţională pulmonară – determinarea volumului rezidual (RV) pentru evidenţierea hiperinflaţiei pulmonare, capacităţii pulmonare totale (TLC) prin metoda pletismografică şi măsurarea factorului de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară (DLCOc).

Severitatea disfuncţiei ventilatorii nu urmează automat spre încadrarea într-un anumit grad de dizabilitate. În stabilirea deficienţei funcţionale se ţine cont de întreg complexul de date clinice, radiologice, funcţionale, dar şi criteriile funcţionale.

Pentru aprecierea statutului funcţional al sistemului respirator la pacienţii cu AB se utilizează următoarele criterii funcţionale: 1. nivelul controlului astmului bronşic, 2. gradul severităţii obstrucţiei bronşice, 3. variabilitatea şi reversibilitatea obstrucţiei bronşice, 4. gradul de severitate a insuficienţei respiratorii.

Parametrile indicilor funcţionali se evaluează până şi după tratament conform Protocolului Clinic Naţional („Astmul bronşic la adult”) cu aprecierea ulterioară a nivelului de control AB. Evaluarea se face în raport cu aprecierea gradului şi reversibilităţii obstrucţiei bronşice.

Valorile funcţionale, tulburările funcţionale pulmonare în funcţie de care se apreciază gradul de dizabilitate, sunt următoarele:

1. Tulburări funcţionale uşoare: FVC<85%, FEV₁<75%, IT<65%, PEF<65%, V₂₅₋₇₅<65%. Ventilaţia maximă mai mare de 65% faţă de valorile prezise; aceşti pacienţii au capacitatea de muncă păstrată. Se contraindică însă solicitări energetice mari sau expunerea la intemperii, umeditate, noxe respiratorii.

2. Deficit funcţional mediu: FVC<75%, FEV₁<65%, IT<59%, PEF<59%, V₂₅₋₇₅<55%. Ventilaţia pulmonară maximă are valori cuprinse între 60-65% din prezis şi se poate asocia cu hipoxemia arterială la eforturi de intensitate mare; aceşti pacienţi au capacitatea de muncă redusă.

3. Deficit funcţional accentuat: FVC<69%, FEV₁<54%, IT<49%, PEF<54%, V₂₅₋₇₅<50%. Ventilaţia maximă este sub 50% din prezis; pacienţii prezintă insuficienţă respiratorie manifestă la eforturi de intensitate redusă, au capacitatea de muncă pierdută.

4. Deficit funcţional sever: FVC<49%, FEV₁<35%, IT<40%, PEF<40%, V₂₅₋₇₅<40%. Insuficienţa respiratorie severă, obstrucţia ireversibilă, caracterizată prin valori ale FEV₁ sub 30% faţă de prezis; aceşti pacienţi necesită îngrijire permanentă de către alte persoane deoarece au capacitatea de autoservire pierdută.

Ulterior se supraveghează deciziile emise de Consiliul pentru determinarea dizabilității și capacității de muncă pentru pacienții investigați, inclusiv termenele incapacității funcționale, precum efectele economice și sociale ale acestor decizii.

Concluzii. Studierea deficiențelor funcționale respiratorii permite documentarea, aprecierea, monitorizarea sindromului bronhoobstructiv reversibil, ce este foarte importantă pentru aprecierea dizabilității și a capacității de muncă pacienților cu AB.

Bibliografie

1. Botnaru V. *Astmul bronșic. Pneumologie*.// Chișinău, 2009; 307-350.
2. Botnaru V., Rusu D., Procopisin L., Munteanu O. *Protocol clinic național „Astmul bronșic la adult”*. Chișinău, 2008.
3. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*.// The GINA, 2009.
4. Hannaway P.J. *Demographic characteristics of patients experiencing near-fatal and fatal asthma*. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105(1, 2): 94.
5. Le. Margine, T. Grejdeanu, I. Grossu, Lu. Margine *Expertiza medicală a vitalității în activitatea medicului de familie*. Materialele Congresului III al Medicilor de Familie. Curierul Medical nr.3 (327), 2012, p. 237-239. ISSN 1875-0666.
6. *Ordinul Ministerului Sănătății nr.490 “Cu privire la Consiliile Medicale Consultative”*, din 15.07.2010.

Rezumat

Au fost studiate gradele de exprimare a deficiențelor funcționale respiratorii în cadrul aprecierii dizabilității la pacienții cu astm bronșic. Cu ajutorul metodei spirometrice a fost apreciată severitatea obstrucției bronșice, variabilitatea, reversibilitatea ei și nivelul controlului astmului bronșic.

Cuvinte-cheie: Astm bronșic, dizabilitate, obstrucție bronșică, spirometrie.

Summary

Were studied levels of expression of functional impairments in assessing respiratory disability in patients with asthma. Using the method spirometric bronchial obstruction severity was assessed, variability, its reversibility and asthma control level.

Keywords: Asthma, disability, bronchial obstruction, spirometry.

Резюме

Были изучены степени выраженности функциональных респираторных нарушений в контексте определения нетрудоспособности у пациентов с бронхиальной астмой. С помощью метода спирометрии были определены степень тяжести бронхиальной обструкции, ее обратимость, вариабельность и уровень контроля бронхиальной астмы.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, нетрудоспособность, бронхиальная обструкция, спирометрия.

PARAMETRII HEMODINAMICII CENTRALE ȘI PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin Martiniuc, dr. în med., conf. cercetător; *Ana Moscovciuc*, dr. med., conf. cercetător; *Sergiu Pisarenco*, dr. hab. med., conf. cercetător; *Iurie Simionică*, dr. în med., conf. cercetător; *Valentina Scaletchi*, dr. în med., conf. cercetător; *Tatiana Colun*, cercetător științific; *Aliona Chicu*, medic-imagist
IMSP Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău,
E-mail: kim612003@mail.ru

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) constituie una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate în societatea actuală, se prezintă ca o problemă economică și socială importantă, fără vre-o tendință spre ameliorare (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, updated 2011). Conform unor cercetări, răspândirea BPOC în lume la persoanele cu vârste peste 40 de ani constituie 10% (11,8% bărbați și 8,5% femei) [1,2,3]. Apariția semnelor de hipertenzie pulmonară la pacientul cu BPOC certifică despre o progresare severă de BPOC, iar supraviețuirea acestor pacienți scade semnificativ [4,5,6]. Posibilitățile măsurării non-invasive a tensiunii în artera pulmonară cu aplicarea Doppler-echocardiografiei efectiv a lărgit diapazonul cercetărilor în această direcție. Totodată, mecanismul patofiziologic, care provoacă apariția hipertenziei pulmonare și care duce la progresarea insuficienței ventriculului drept nu e studiat definitiv [7,8,9]. Prezintă un interes practic cercetarea stării funcționale a aparatului cardiovascular la pacienții cu BPOC pentru evitarea complicațiilor ulterioare și profilaxia apariției insuficienței cardiace congestive.

Scopul studiului. Estimarea parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu diverse grade de severitate.

Material și metode. Au fost cercetați 104 pacienți cu BPOC conform criteriilor GOLD (vârsta medie 54,8±0,91 ani) cu diverse grade de severitate, dintre care – 3 femei cu vârsta cuprinsă între 18 – 57 de ani (vârsta medie 54,81 ± 0,91 ani) și 101 bărbat cu vârsta de la 18 ani până la 62 (vârsta medie 55,11 ± 0,58 ani). În dependență de gravitatea stării de bază pacienții au fost divizați în patru loturi: I lot - evoluție

Tabelul 1

Modificările electrocardiografice la pacienții cu BPOC

	BPOC ușor n = 10		BPOC moderat n = 36		BPOC sever și foarte sever n = 57		Total n=104		X ²	P
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Unda P uzoelectrică în D1	1	0,96	1	0,96	1	0,96	3	2,88	1,36	>0,05
Aspect P - pulmonar	1	0,96	4	3,85	27	25,96	32	30,77	18,63	<0,001
Axa QRS devieri la dreapta, în medie la +110	4	3,85	4	3,85	5	4,81	13	11,5	3,1	>0,05
Amplitudinea R/S în V ₆ <1	1	0,96	1	0,96	3	2,88	5	4,81	1,82	>0,05
Amplitudinea R/S în V ₁ >1	2	1,92	2	1,92	2	1,92	6	5,77	1,84	>0,05
Aspect S _I Q III sau S _I ; S _{II} ; S _{III} ;	2	1,92	2	1,92	2	1,92	6	5,77	3,08	>0,05
Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet	3	2,88	6	5,77	14	13,46	23	22,11	1,71	>0,05
Rotația electrică a axei în sensul acelor de ceas	1	0,96	1	0,96	1	0,96	3	2,88	1,88	>0,05
Microvoltaj al complexelor QRS	1	0,96	1	0,96	2	1,92	4	3,85	1,82	>0,05
Amplituda R>S și amplitude R>S în V ₁ cu micșorarea R/S spre stânga de la V ₁	5	4,81	23	22,11	45	43,27	73	70,19	4,93	>0,05

ușoară (n =10; 9,7%); lotul a II – evoluție moderată (n =36; 34,6 %); lotul III evoluție gravă (n = 41; 39,4%) și lotul IV - cu evoluție foarte gravă (n = 17; 16,3%). Indicii calitativi și cantitativi ai ECG au fost analizați conform codului Minnesota. Starea funcțională a cordului și indicii hemodinamicii centrale și pulmonare au fost studiați prin metoda Ecocardiografiei cu Doppler la aparatul „Phillips HD-11XE”, în poziția pacientului culcat pe partea stângă după metoda tradițională Teicholtz [10]. Au fost înregistrați: diametrul telesistolic (DTS) a ventriculului stâng (VS) și diametrul telediastolic (DTDvs), fracția de ejeție (FE), grosimea septului interventricular (GSIV), diametrul aortei (Dao), diametrul atriului stâng (Das). Pentru ventriculul drept (VD) au fost determinați: diametrul telediastolic a ventriculului drept (DTDvd), grosimea peretelui anterior (GPAvd), viteza maximă de ejeție în tractul ascendent al arterei pulmonare (VEAPmax), presiunea sistolică, diastolică și medie în artera pulmonară (PAPs, PAPd și PAPm). Artera pulmonară (AP) a fost vizualizată din accesul parasternal stâng în secțiunea transversală la nivelul aortei. Volumul eșantion era situat în artera pulmonară, imediat distal de valva pulmonară sau în conul de ejeție al VD în apropierea valvei pulmonare (în felul acesta evidențiindu-se eșantionarea de curgere turbulentă postvalvulară). A fost estimat timpul de

accelerare (TAFP) și de decelerare (TDFP) a fluxului pulmonar, timpul relaxării izovolumetrică a ventriculului drept (TRI), viteza medie și maximală a fluxului pulmonar, gradientul sistolic a presiunii între VD și AP. Presiunea sistolică în AP (PAPs) a fost calculată după formula, dedusă din nomograma lui L. Burstn [3]: $PAPs = TRI + FCC - 107,5$, unde TRI - timpul relaxării izometrice a VD, m/sec; FCC - frecvența contracțiilor cardiace, băt/min.

Rezultate și discuții

Analiza modificărilor electrocardiogramei standard (ECG) la 104 pacienți cu formele ușoare, moderate și grave a evoluției a relevat următoarele schimbări:

1. Aspect de P-pulmonar (DII, DIII, AVF) - 20 pacienți (30,8%); 2. Axa QRS deviată la dreapta, în medie la +110 - 13 pacienți (11,5%); 3. Amplitudinea R/S în V₆<1 - 5 pacient (4,8%); 4. Amplitudinea R/S în V₁>1 - 6 pacienți (5,8%); 5. Aspect S_IQ_{III} sau S_IS_{II}S_{III} - 6 pacienți (5,8%); 6. Bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet - 23 pacienți (22,1%); 7. Microvoltaj al complexelor QRS - 4 pacienți (2,8%); 8. Amplitudinea R>S și amplituda R>S în V₁ cu micșorarea R/S spre stânga de la V₁ (creșterea undei S spre stânga) - 73 pacienți (70,2%); 9. Semne de hipertrofie ventriculară stân-

gă - 30 pacienți (28,8%); 10. Semne de **hipertrofie biventriculară** - 32 pacienți (30,8%).

Cele mai răspândite modificări ale ECG (tab.1) au fost: prezența semnelor de hipertrofie ventriculară dreaptă (S-tip de hipertrofie dreaptă), amplitudinea R/S în $V_6 < 1$ și semne calitative de hipertrofie ventriculară stângă (la pacienții cu hipertensiune arterială asociată).

Cercetarea modificărilor electrocardiografice în dependență de gradul severității maladiei a arătat, că răspândirea aspectului de P-pulmonar mai mult de două ori era mai mare la pacienții cu formele grave a bronhopneumopatiilor obstructive cronice în comparație cu formele ușoare și moderate (0,96% vs. 3,8 și 26,0%, $p < 0,05$). Tendințele similare s-au observat și la analiza amplitudei $R > S$ și amplitudei $R > S$ în V_1 cu micșorarea R/S spre stânga de la V_1 (semne calitative de hipertrofie ventriculară dreapta conform codului din Minnesota): practic la jumătate din pacienți, din fiecare lot (50,0 %, 50% și 78,9 % respectiv) au avut semne de hipertrofie ventriculară dreapta la ECG, care, și în lotul cu astm bronșic, ulterior nu s-a confirmat prin metoda ecocardiografică. Alte modificări electrocardiogramelor standard nu au atins pragul statistic semnificativ (tab.1), au fost observate unele tendințe mici. Rezultatele dobândite ne permit să considerăm, că la formele ușoare și moderate al BPOC

în diagnosticarea hipertrofiei ventriculare drepte electrocardiograma standard este puțin informativă sau practic este inutilă, cele mai frecvent au fost depistate semne de suprasolicitarea atrială dreapta și bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet și semne cantitative de hipertrofie ventriculară dreapta.

2. Analiza parametrilor hemodinamicii centrale și pulmonare (utilizând *Ecocardiografie cu Doppler*) a demonstrat (tab. 2), concomitent cu dimensiunile normale ale ventriculului stâng ($48,12 \pm 2,53 / 35,20 \pm 1,57$ mm) numai la pacienți cu formele ușoare a evoluției bronhopneumopatiilor obstructive cronice se observa tendința spre dilatarea atriului stâng (AS) ($44,7 \pm 0,77$ mm) și dimensiunile practic normale ventriculului drept (VD) (DTDvd a constituit $25,91 \pm 0,32$ mm și varia între 18,2 și 28,0 mm). La 40 (38,5%) pacienți din grupul cercetat diametrul AS depășea 40 mm, iar la 90 (90,4%) s-a determinat diametrul telediastolic a VD > 26 mm. În subgrupul cu bronhopneumopatiile obstructive cronice grave și foarte grave DTDvd a constituit în mediu $32,01 \pm 0,78$ mm, variind pe larg între 28,5 și 42,0 mm.

Paralel cu tendințele sus-numite s-a observat parametrii practic normali a grosimii miocardului VD ($5,39 \pm 0,43$ mm, $5,48 \pm 0,16$ mm și $6,26 \pm 0,17$ mm respectiv, cu variațiile între 4,2 și 8,4 mm) cu hiper-

Tabelul 2

Parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare la pacienții cu BPOC

	BPOC ușor			BPOC moderat			BPOC sever și foarte sever			Total			X ²	P
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Diametrul telediast. VD, mm	10	23,49	1,46	36	28,34	0,66	58	32,01	0,78	104	28,91	0,43	10,52	<0,001
Peretele anterior VD, mm	10	5,39	0,43	36	5,48	0,16	58	6,26	0,17	104	5,66	0,10	2,83	<0,05
Diametrul telediastolic VS, mm	10	48,12	2,53	36	47,56	0,75	58	51,95	1,40	104	49,63	0,57	3,51	<0,05
Presiunea sistolică în AP, mmHg	10	41,80	3,14	36	40,03	1,01	58	52,88	2,65	104	44,07	0,93	9,10	<0,001
Timpul de accelerare a fluxului pulmonar, m/sec	10	114,80	5,67	36	111,08	2,04	58	93,58	4,54	104	104,32	1,70	6,99	<0,001
Fracția de ejeție a VS, %	10	67,86	1,38	36	65,54	1,22	58	60,24	1,49	104	63,63	0,84	2,76	<0,05
Diametrul AP, mm	10	21,54	0,32	36	21,62	0,52	58	22,79	0,46	104	21,89	0,27	0,78	>0,05

trofie ușoară a miocardului VS (grosimea peretelui posterior a VS - $11,88 \pm 0,45$ mm, grosimea septului intraventricular - $12,54 \pm 0,72$ mm). Practic nu s-a observat diferența în grosimea miocardului VD între pacienții în dependență de severitatea evoluției a bronhopneumopatiilor obstructive cronice ($p > 0,05$). Numai în subgrupul cu bronhopneumopatiile obstructive cronice grave și foarte grave grosimea miocardului VD a atins $6,26$ mm, variind între $5,8$ și $8,6$ mm ($p < 0,005$).

Datele medii a presiunii sistolice în artera pulmonară în lotul cercetat considerabil depășeau valorile normale ($44,07 \pm 0,93$ mm Hg), variind pe larg între $40,5$ și $66,0$ mmHg. Cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară sau relevat la pacienții cu forme grave și foarte grave - $52,88 \pm 2,65$ mmHg ($p < 0,001$). Presiunea medie în artera pulmonară și timpul accelerării fluxului pulmonar au fost respectiv $27,9 \pm 0,92$ mmHg și $104,3 \pm 1,70$ m/sec. Timpul accelerării fluxului pulmonar < 100 m/sec ($93,58$ m/sec) a fost înregistrat la formele foarte grave a bronhopneumopatiilor obstructive cronice, ce este tipic pentru prezența hipertensiunii pulmonare severe și poate fi utilizat ca criteriu predictiv în diagnosticarea hipertensiunii pulmonare avansate.

Dimensiunile arterei pulmonare în cele trei loturi de bază nu depășeau limitele normei, valorile medii au constituit $21,89 \pm 1,27$ mm, numai la 4 pacienți cu formele foarte grave a maladiei de bază diametrul a pulmonare a depășit 26 mm. Funcția de contractilitate a miocardului VS era păstrată la toți pacienții, inclusiv formele grave și foarte grave ($FE = 63,63 \pm 0,84\%$, $Vcf = 1,78 \pm 0,4$ sec⁻¹). Regurgitarea tricuspida de gr. I s-a relevat la $20,5\%$ de pacienți, gr. 2 - $55,5\%$, gr. 2-3 - la $14,0\%$, gr. 3 - la 10% din pacienți.

Datele obținute ne permit să facem o concluzie, că la pacienții cu forme ușoare, moderate și grave a evoluției bronhopneumopatiilor obstructive cronice (ca și în lotul cu astm bronșic) *momentul de bază* în aprecierea stării funcționale a sistemului cardiovascular este ridicarea presiunii sistolice și medie în artera pulmonară, dimensiunile ventriculului drept sunt considerabil mărite numai în formele foarte severe a bronhopneumopatiilor, rămânând în limitele normale la formele ușoare, moderate și grave.

Concluzii

1. La pacienții cu formele ușoare și moderate ale bronhopneumopatiilor obstructive cronice în diagnosticarea hipertrofiei ventriculare drepte electrocardiograma standard este puțin informativă sau practic este inutilă, cel mai frecvent au fost depistate semne de suprasolicitare atrială dreapta și bloc de ramură

dreaptă incomplet sau complet și semne cantitative de hipertrofie ventriculară dreapta.

2. Momentul de bază în aprecierea stării funcționale a sistemului cardiovascular la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice cu diverse grade de severitate este ridicarea presiunii sistolice severe și foarte severe în artera pulmonară, dimensiunile ventriculului drept sunt considerabil mărite numai în formele foarte severe a bronhopneumopatiilor, rămânând în limitele normale la formele ușoare, moderate și grave.

Bibliografie

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1 - 100. Updated 2007.*
2. American Thoracic Society. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Am.Rev.Dis.1987,(136): 225- 224.*
3. Woodhead M., Blasi F., Ewing S. et al. *ERS Task Force in collaboration with ESCMID: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections . Eur. Respir. J. 2005, (26): 1138-1180.*
4. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J. et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43 912, (supple. S): 5S -12S.*
5. Wizenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. *Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1981,(36): 752-758.*
6. Zelinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. *Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997, (52): 43-47.*
7. Naeije R. *Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. Monaldi Arch. Chest Dis. 2003, (59): 250-253.*
8. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005, (172): 189-194.*
9. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. Respiration 2002; 7: 3-13.*
10. Morpugo M., Denolin H., Jezek V. *Characteristics of Pressure in the Pulmonary Artery in Patients with Chronic Cor Pulmonary // Europ. Heart J.-1987.-Vol.39, N6.-P.564-568.*
11. Ștefan I. Drăgulescu. *Ecocardiografia Doppler Cantitativă.-Timișoara, 1993.-143p.*

Rezumat

Au fost cercetați parametrii hemodinamicii centrale și pulmonare la 104 pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică conform criteriilor GOLD (vârsta medie $54,8 \pm 0,91$ ani) cu diverse grade de severitate la aplicarea

ECG standard și Ecocardiografiei cu Doppler. S-a constatat, că la formele ușoare și moderate ale bronhopneumopatiilor obstructive cronice în diagnosticarea hipertrofiei ventriculare drepte electrocardiograma standard este puțin informativă sau practic este inutilă, cel mai frecvent au fost depistate semne de suprasolicitare atrială dreapta și bloc de ramură dreaptă incomplet sau complet și semne cantitative de hipertrofie ventriculară dreapta. Cele mai înalte valori ale presiunii sistolice în artera pulmonară sau relevat la pacienții cu forme grave și foarte grave a maladiei - $52,88 \pm 2,65$ mmHg ($p < 0,001$). Momentul de bază în aprecierea stării funcționale a sistemului cardiovascular la pacienții cu bronhopneumopatii obstructive cronice cu diverse grade de severitate este ridicarea presiunii sistolice severe și foarte severe în artera pulmonară, dimensiunile ventriculului drept sunt considerabil mărite numai în formele foarte severe a bronhopneumopatiilor, rămânând în limitele normale la formele ușoare, moderate și grave.

Cuvinte-cheie: Hemodinamica centrală și pulmonară, bronhopneumopatie obstructivă cronică, presiunea în artera pulmonară.

Summary

There were investigated 104 patients (mean age $54,8 \pm 0,91$ years) with different grades of severity of chronic obstructive pulmonary disease using standard electrocardiogram and Ecocardiography with Doppler. There were noted that in mild and moderate forms of chronic obstructive pulmonary disease ECG is less informative or practice unutil in right ventricle hypertrophy diagnostic. The most frequent we have registered such changes as right atrium overload, S - type of right ventricle hypertrophy and right bundle branch block. Highest values of pulmonary artery systolic pressure were observed in patients with severe forms of disease ($58,88 \pm 2,65$ mmHg, $p < 0,001$). The basic moment in cardio-vascular system functional status determination in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different grades of severity is stable increasing of pulmonary systolic and mean pressure, right ventricle dimensions were considerable increased only in patients with severe forms of disease, remained in normal limits in mild and moderate forms.

Key words: Central and pulmonary hemodynamic, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary artery pressure.

Резюме

Было обследовано 104 больных (средний возраст - $54,8 \pm 0,91$ лет) хроническими обструктивными заболеваниями лёгких с различной тяжестью заболевания с использованием стандартной электрокардиограммы и Допплер - ЭхоКГ. Было отмечено, что при лёгких и умеренных формах заболевания ЭКГ для диагностики гипертрофии правого желудочка мало или практически неинформативна. Из наиболее часто зарегистрированных ЭКГ - изменений были отмечены: систолическая перегрузка правого предсердия, блокада правой ножки пучка Гиса и S - тип гипертрофии правого желудочка. Наиболее высокие показатели систолического давления в легочной артерии были отмечены в группе

больных с тяжёлыми и очень тяжёлыми формами течения заболевания ($58,88 \pm 2,65$ mmHg, $p < 0,001$). Основным моментом в определении нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких является стойкое повышение систолического давления в легочной артерии, увеличение правых отделов сердца было отмечено лишь у пациентов с тяжёлыми и очень тяжёлыми формами течения заболевания, оставаясь в нормальных пределах при лёгких и умеренных формах.

Ключевые слова: Центральная и легочная гемодинамика, хронические обструктивные заболевания лёгких, давление в легочной артерии.

PARTICULARITĂȚILE BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE LA PACIENTI DE DIFERITE VÂRSTE

Diana Condrățchi, cercetător științific,
Serghei Pisarenco, dr. hab. în medicină
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
"Chiril Draganiuc"
diana7.7@mail.ru

Actualitatea. În condițiile stării ecologice nefavorabile și a încordării sociale, se atestă creșterea incidenței maladiilor aparatului respirator, îndeosebi în rândurile populației vârstnice, care după răspândire concurează cu patologiile cardiovasculare [3, 9]. Dintre patologiile nespecifice ale aparatului respirator în topul maladiilor se află BPOC, evoluția căreia este cert agravată de modificările de vârstă a funcției pulmonare și de acțiunea îndelungată a viciilor (tabagismul), poluanților atmosferici și noxelor profesionale [2, 8].

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) se prezintă ca o patologie frecventă la pacienții vârstnici, fapt explicat prin acțiunea îndelungată a factorilor de risc (tabagismul, poluanți atmosferici) asupra căilor respiratorii, în asociere cu modificările involutive de vârstă a organelor sistemului respirator (emfizem senil) [5, 6]. BPOC este o patologie cu acțiune importantă asupra tabloului clinic, evoluției și tratamentului patologiilor asociate (cardiovasculare, digestive, endocrine, neurologice, urinare etc.) [1, 7]. Totodată, tratamentul patologiilor asociate multiple la bolnavii de BPOC poartă și acțiune asupra evoluției, pronosticului BPOC [4].

Scopul studiului. Studierea particularităților bronhopneumopatiei cronice obstructive la pacienții de diferite vârste.

Material și metode. Au fost analizate materialele cu privire la 208 pacienți de BPOC examinați și tratați în clinica Institutului de Ftiziopneumologie în anii 2011-2012. Diagnosticul BPOC și monitorizarea evoluției bolii au fost stabilite în conformitate cu recomandările strategiei GOLD. Divizarea bolnavilor în funcție de grupuri de vârste s-a realizat pe baza recomandărilor OMS despre repartizare pe vârste.

În toate cazurile rezultatele studiilor au fost supuse analizei statistice.

Rezultate. Eșantionul analizat a inclus pacienți cu BPOC cu evoluție moderată, severă și foarte severă, dintre care 173 (83,2%) bărbați și 35 (16,8%) femei (raport 5:1). După categorii de vârste pacienții au fost repartizați astfel: pacienții cu vârstă medie – 90 (43,3%), vârstnicii – 90 (43,3%) și cu vârstă senilă – 28 (13,4%) pacienți. Cu avansarea în vârstă se observă o tendință de agravare a evoluției BPOC. Astfel, în grupul pacienților de vârstă medie prevală pacienții cu BPOC evoluție moderată 34 (40%) și severă – 39 (45,9%); în grupul pacienților vârstnici menționăm predominarea pacienților cu evoluție severă – 56 (62,2%) și o pondere semnificativă de pacienți cu evoluție foarte severă – 24 (26,7%). Deja grupul pacienților senili îl formează în majoritate bolnavii cu evoluție foarte severă – 22 (78,6%), grupul îl completează 6 (21,4%) pacienți cu evoluție severă.

Identificarea numărului mediu de patologii diagnosticate (indicator de polimorbiditate) asociate BPOC, a depistat că acesta este direct proporțional severității și vârstei pacienților cu BPOC. Așa, la bolnavii vârstnici și senili în stadiul II și III acest indicator constituie 3,3 și este mai mare decât același indicator în grupul pacienților de vârstă medie (2,2). Printre bolnavii vârstnici și senili în stadiul III indicatorul de polimorbiditate crește până la 3,9 și la fel este mai mare decât indicatorul corespunzător în grupul pacienților de vârstă medie. În fine, cel mai mare indicator de polimorbiditate – 5,3 este determinat în grupul pacienților cu BPOC stadiul IV, el este de 1,2 ori mai mare decât indicatorul de polimorbiditate din grupul pacienților cu BPOC de vârstă medie în stadiul similar (4,6).

Ultimele cercetări clinico-epidemiologice pun în evidență un fenomen de „acumulare” a bolilor, astfel, în vârste peste 60 de ani practic la fiecare om se înregistrează aproximativ 4-6 maladii și cu ascensiune în vârstă numărul lor crește.

Cea mai frecventă patologie asociată BPOC la un pacient vârstnic este hipertensiunea arterială. Asocierea acestor boli este dată de factorii de risc comune (tabagismul, surplus de masă corporală, deficit de activitate fizică). Pe al doilea loc se plasează cardiopatia ischemică, răspândirea căreia la bolnavii vârstnici cu BPOC este ~ 37,2%.

În afara patologiilor sistemului cardiovascular pentru fenomenul de îmbătrânire sunt caracteristice infecțiile, diabetul zaharat, maladiile cerebrale și viscerale degenerative, neoplazmele etc.

Fiecare exacerbare BPOC agravează evoluția procesului patologic, reduce funcția pulmonară și pronosticul maladiei. În practica clinică din cauza polimorbidității, caracteristică pacienților, exacerbarea uneia din maladii agravează evoluția alteia, până la decompensarea patologiilor asociate. Deaceia, depistarea precoce și tratamentul adecvat al BPOC și exacerbărilor ei este foarte actuală.

Dacă tratamentul pacienților tineri cu BPOC are ca scop reconșanța maximală a disfuncțiilor, în cazul pacienților vârstnici și senili se recurge la diminuarea expresivității semnelor clinice și compensarea funcțiilor alterate. Orientarea medicului clinician se axează pe păstrarea și ameliorarea calității vieții, care este considerat obiectivul strategic al managementului pacientului.

Tratamentul BPOC asociată cu multiple comorbidități importante a necesitat administrarea medicamentelor din mai multe grupuri farmaceutice (polipragmazia inevitabilă). Așa, pacienților în stadiul II s-au administrat medicamente din 8,9 grupuri farmaceutice, bolnavilor în stadiul III – 10,5 și pacienților în stadiul IV – 11,5. Starea severă a bolnavilor a condiționat necesitatea de aplicare a oxigenoterapiei de lungă durată la toți (100%) pacienții internați cu stadiul IV și la 58% pacienți în stadiul III.

Considerând polipragmazia inevitabilă, este necesar de amintit despre acțiunea negativă a unor medicamente asupra țesutului bronhopulmonar, funcției respiratorii (β -blocatori, sedative, corticosteroizi, citostatice etc.), asupra funcției de conductibilitate și automatism a cordului (verapamil și diltiazem).

Iscușința medicului constă în aptitudini de alegere a terapiei optimale, a dozei adecvate în scopul obținerii rezultatelor clinice benefice cu complicații minime. Patologiile asociate, limitarea capacității de autodeservire, disfuncțiile cognitive necesită abordare multidisciplinară în tratamentul bolnavilor.

Complianța terapeutică redusă este fenomenul întâlnit în practica terapeutică mondială. Vârstei senile îi sunt caracteristice memorie scăzută, creșterea anxietății și incertitudinii, irascibilitatea, apariția sau agravarea disfuncțiilor depresive. Modificările menționate deseori împiedică realizarea unui regim medicamentos suficient și adecvat. Aproximativ 50% pacienți vârstnici incorect respectă indicațiile medicilor sau chiar nu le respectă. Factorii principali care diminuează complianța terapeutică sunt modificările cognitive, comunicare insuficientă medic – pacient, dorința de a evita reacțiile adverse legate de medica-

ment, frica de supradozare, necunoașterea tehnicii corecte de utilizare a aerazolului. 56 (27%) bolnavi din eșantionul studiat au fost calificați ca pacienți „naivi” – cei, care în ciuda severității maladiei, niciodată n-au administrat tratament de fond, nu cunosc tehnica de utilizare a inhalatoarelor. 158 (78%) pacienți din mai multe motive întrerup tratamentul de fond sau nu iau medicamentele atunci, când se simt bine.

În acest context menționăm că profilul psihologic și comportamental al persoanelor vârstnice și senile nu neapărat este explicat prin maladii psihice, ci de potențialul intelectual și educațional al pacienților, la fel și de modificările de vârstă, afectarea cerebrală vasculară, condiționată inclusiv de BPOC sau de acțiunea medicamentelor.

Pentru creșterea complianței terapeutice se recurge la suportul din partea membrilor familiei, asistenților sociali, se recomandă evitarea polipragmaziei, alegerea schemelor simple de tratament, utilizarea medicamentelor cu acțiune prelungită.

Particularitățile BPOC la persoanele de diferite vârste nu se limitează doar la probleme clinice, dar și la cele psihologice, deontologice, sociale etc.

Evaluând durata medie de aflare la tratament în condiții de staționar a fost apreciată dependența de severitatea BPOC – cu agravarea evoluției bolii crește numărul zilelor/pat. Pacienții cu BPOC în stadiul II s-au aflat la tratament în mediu 8,9 zile/pat, bolnavi în stadiul III – 10,5, pacienții în stadiul IV – 11,5.

Concluzii. Printre bolnavii de BPOC aflați la tratament în staționarul specializat, rata persoanelor vârstnice și senile constituie 53,3%. La bolnavii vârstnici de regulă menționăm o evoluție mai severă a maladiei, cu mai multe co-morbidități, complianță terapeutică mai redusă și durată mai lungă de tratament. Evaluarea reușită a cazurilor clinice pacienților vârstnici și senili cu BPOC și patologii asociată multiplă presupune cunoașterea modificărilor de vârstă, farmacodinamicii medicamentoase, particularităților tabloului clinic și necesității în administrarea tratamentului corespunzător. Alegerea schemei terapeutice pentru tratamentul BPOC la așa categorii de bolnavi necesită o abordare individuală.

Bibliografie

1. Anzueto, A. *Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: review of therapeutic interventions* / A. Anzueto // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119, №10, P. 46-53.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated, 2010. (www.goldcopd.com).
3. Pisarenco Serghei, Condrățchi Diana, Haidarî Ion. *Aspectele epidemiologice și medico-sociale ale BPOC în contextul îmbătrînirii populației.* / *Arta medica.* 2012., nr.2 (49), p. 42
4. Гуревич, М.В. *Принципы терапии ХОБЛ у*

пожилых / М.В. Гуревич // *Фарматека.* 2005., №10 (105), С. 11-14.

5. Дворецкий, Л.И. *Ведение пожилого больного ХОБЛ* / Л.И. Дворецкий., М.: Литтерра, 2005. 215 с.

6. Жестков, А.В., Устинов М.С. *Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов пожилого и старческого возраста: научно-практическое пособие для врачей.* - Самара: Издательство “Волга-Бизнес”, 2008. 104 с.

7. *Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего?* (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А.Г. Чучалин и др. // *Пульмонология.* 2006., № 5. С. 19-27.

8. Кокосов, А.Н. *Пневмология в пожилом возрасте: руководство для врачей* / под общ. ред. А.Н. Кокосова. СПб: МЕДМАССМЕДИА, 2005. 712 с.

9. Лазебник, Л.Б. *Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых* / Л.Б. Лазебник, З.Ф. Михайлова // *Consilium medicum.* 2004., Т. 6, № 12. С. 12-16.

Rezumat

În scopul studierii particularităților BPOC la bolnavii de diferite vârste au fost analizate materialele cu privire la 208 pacienți de BPOC examinați și tratați în clinica Institutului de Ftiziopneumologie în anii 2011-2012. A fost constatat că printre pacienții de BPOC rata pacienților vârstnici și senili este de 53,3%. La vârstnici și senili, de regulă, s-a menționat evoluție mai severă a maladiei, cu un număr mai mare de co-morbidități, complianță terapeutică mai redusă și termeni mai mari de tratament. Managementul pacientului vârstnic necesită o abordare individuală.

Cuvinte-cheie: BPOC, particularitățile tabloului clinic, evoluției și tratamentului, grupuri de vârstă.

Summary

To study the characteristics of COPD patients of all ages examined material relating to 208 patients with COPD who have been screened and treated in the Institute of Phthisiopneumology in 2011-2012. Found that in a specialized hospital in patients with COPD of elderly and old people is 53.3%. The elderly and the old, as a rule, there is a more severe course of the disease, an increasing number of associated diseases, decreased adherence to treatment and longer terms of the latter. Doing age patient requires an individual approach.

Keywords: BPOC, features clinics, evolution and treatment, age groups.

Резюме

С целью изучения особенностей ХОБЛ у больных разного возраста проанализированы материалы, относящиеся к 208 больным ХОБЛ, прошедшим обследование и получившим лечение в клинике Института Фтизиопневмологии в 2011-2012 гг. Установлено, что в специализированном стационаре доля пожилых и стариков среди больных ХОБЛ составляет 53,3%. У пожилых и стариков, как правило, отмечается более тяжелое

течение заболевания, большее число сопутствующих болезней, сниженная приверженность к лечению и более длительные сроки последнего. Ведение возрастного пациента требует индивидуального подхода.

Ключевые слова: BPOC, особенности клиники, течения и лечения, возрастные группы.

CALITATEA VIEȚII LA PACIENȚII CU BPOC ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ ȘI SEVERITATEA BOLII

Serghei Pisarenco, dr. hab. în medicină,
Diana Condrățchi, cercetător științific
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
"Chiril Draganiuc"
serghei.pisarenco@gmail.com

Introducere. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) – maladie, caracterizată prin limitarea persistentă progresivă a fluxului aerian, asociată cu un răspuns inflamator cronic anormal pulmonar la particule și gaze nocive [5].

Estimativ, în anul 2004 aproximativ 64 milioane de oameni pe mapamond au suferit de BPOC [4]. Boala este destul de răspândită printre persoane vârstnice și senile [10, 11].

Împreună cu semnele pulmonare, BPOC se manifestă cu co-morbidități și maladii concomitente - manifestări care agravează evoluția ei [2]. Limitând capacitatea de muncă BPOC reduce independența pacienților, activitatea socială, respectul de sine. Acestea la rândul său declanșează apariția depresiei, iar dificultățile de respirație – anxietatea [3, 7].

BPOC este incurabilă, tratamentul însă, permite încetinirea evoluției bolii [2]. Astfel, este importantă evaluarea adecvată a stării pacientului, semnele maladii și indicatorii funcționali nu reflectă integral starea sănătății și dezadaptarea lui [8]. Totodată, rezultatele evaluării subiective a stării sănătății de către pacient frecvent sunt fiabile și importante pentru el. În acest context, problema studierii calității vieții în BPOC se prezintă ca fiind foarte actuală [9].

Scopul studiului. Studiarea calității vieții pacienților cu BPOC în funcție de vârsta și severitatea bolii cu utilizarea testului de evaluare BPOC (CAT), mini-scalei de evaluare a statutului mental (MMSE) și scalei anxietății și depresiei de spital (HADS).

Material și metode. În studiu au fost incluși 81 pacienți cu BPOC examinați și tratați în clinica Institutului de Ftiziopneumologie în anii 2011-2012. Vârsta bolnavilor a variat de la 38 până la 78 de ani, constituind în mediu 59,1±8,2 ani.

Diagnosticul BPOC și monitorizarea evoluției bolii au fost stabilite în conformitate cu recomandările strategiei GOLD. Divizarea bolnavilor în funcție de grupe de vârstă s-a realizat în baza recomandărilor OMS despre repartizarea pe vârste: pacientul a fost calificat vârstnic dacă se includea în 60–74 de ani, respectiv senil, dacă avea vârstă egală sau mai mare de 75 de ani. După vârste pacienții au fost repartizați în 2 loturi: maturi 62 pacienți (vârsta medie 51,2±3,3), vârstnici și senili – 19 pacienți (vârsta medie 67,5±2,3). Durata bolii a variat de la 3,5 ani până la 23, constituind în mediu 13,8±7,5 ani. La 16 (19,7%) bolnavi s-a constatat BPOC cu evoluție ușoară, la 15 (18,5%) – evoluție moderată, 25 (30,9%) – severă și la 25 (30,9%) – foarte severă. Au declarat diferite istorice de fumat 84,7% pacienți, indicele fumătorului a constituit în mediu 31,7±2,1. Semnele de exacerbare a bolii au fost minimale.

În calitate de instrument pentru evaluarea calității vieții în BPOC a fost utilizat chestionarul COPD Assessment Test (CAT). Pentru evaluarea rezultatelor studiului au fost folosite scalele psihometrice Mini-Mental State Examination (MMSE) și Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

În toate cazurile rezultatele studiului au fost supuse analizei statistice.

Rezultate și discuții. Studiarea rezultatelor testului de evaluare BPOC (CAT), a arătat că calitatea vieții la bolnavii de diferite vârste este neuniformă și este determinată de severitatea maladii. Astfel, la toți (100%) bolnavii vârstnici și senili BPOC a avut impact foarte mare pe calitatea vieții. Cu toate acestea, la tineri și maturi impactul n-a fost atât de mare: în 11,3% cazuri nu s-a înregistrat, în 27,4% a fost nesemnificativ, în 35,5% - mare și doar în 25,8% - foarte mare (fig. 1).

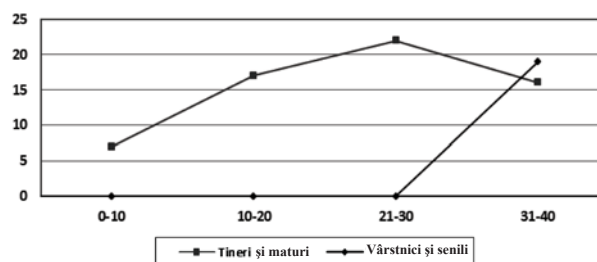


Fig. 1. Impactul BPOC (conform testului CAT) pe calitatea vieții bolnavilor de diferite vârste

Influența BPOC pe calitatea vieții bolnavilor a fost direct proporțională cu severitatea maladii. Așa, în 82,5% cazuri impact mare și foarte mare pe calitatea vieții s-a depistat în BPOC evoluție severă și foarte severă, fapt caracteristic exclusiv pentru bolnavii vârstnici și senili (fig. 2).

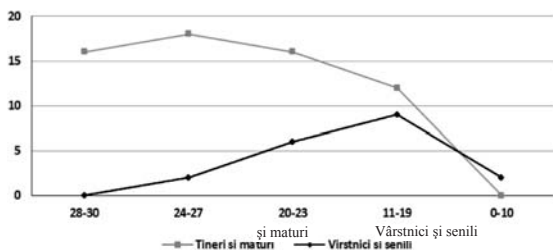


Fig. 2. Calitatea vieții (conform testului CAT) în funcție de vârsta și severitatea BPOC

Pentru reflectarea integrală a impactului BPOC pe calitatea vieții a fost studiat profilul psihologic a bolnavilor de BPOC. Studiarea statutului psihic cu utilizarea MMSE a arătat că starea funcțiilor cognitive este în dependență de vârstă și severitatea BPOC. Astfel, la toți bolnavii vârstnici și senili s-a înregistrat deficit cognitiv, de regulă, sub formă de demență (89,5%). Cu toate acestea, în structura disfuncțiilor cognitive au predominat cele moderate (52,9%) și ușoare (35,3%), iar pre-demența și disfuncțiile cognitive severe au fost depistate în măsură egală rar. În același timp, la tineri și maturi deficitul cognitiv s-a depistat mai rar (74,2%), în 29,0% cazuri a rămas la nivelul pre-demenței. De fapt, disfuncțiile cognitive sub formă de demență au fost diagnosticate în mai puțin de jumătate cazuri (45,2%), cu predominanța disfuncțiilor ușoare (57,1%) și lipsa stărilor de demență severă (fig. 3).

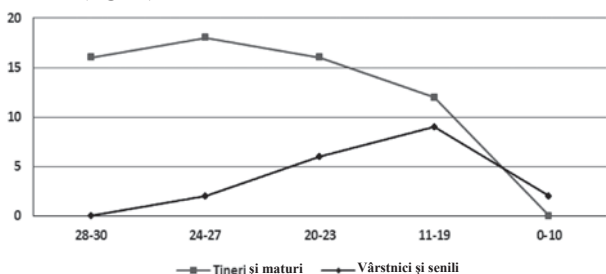
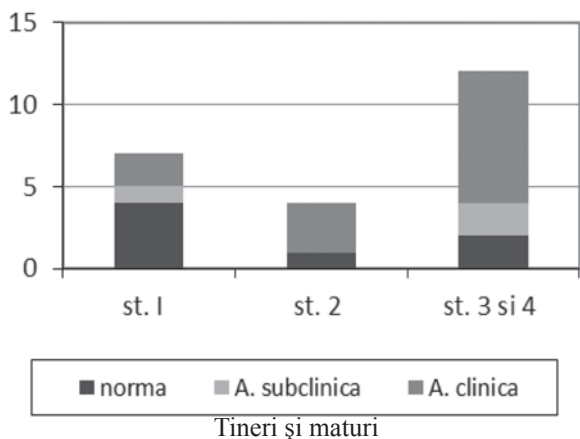


Fig. 3. Impactul BPOC (conform MMSE) pe starea funcției cognitive la bolnavii de diferite vârste



Frecvența și gradul de expresivitate a deficitului cognitiv au crescut cu avansarea severității BPOC. Așa, 61,7% din cazurile de disfuncții cognitive au fost apreciate la bolnavii cu evoluție severă și foarte severă, predominant în grupul bolnavilor vârstnici și senili. Cu toate acestea, gradul de expresivitate a deficitului cognitiv era direct proporțional cu severitatea BPOC (fig. 4).

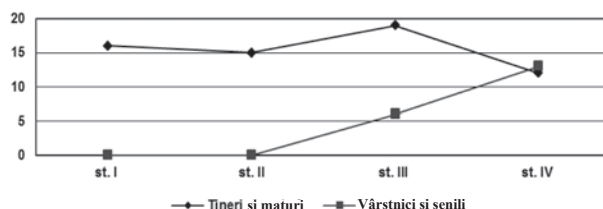


Fig. 4. Starea funcției cognitive (conform MMSE) în funcție de vârstă și severitatea BPOC

Studierea statutului psihic cu utilizarea HADS a arătat, că la tineri și maturi s-a observat tendința de creștere a frecvenței și expresivității stărilor anxioase corespunzător severității maladii. Astfel, dacă în stadiul I semnele anxietății s-au depistat la mai puțin de jumătate (42,8%) bolnavi, care mai frecvent rămân clinic neexprimate, deja în stadiile II și III-IV anxietatea s-a înregistrat la majoritatea (75-83,3%) bolnavilor și, ca regulă, manifestată clinic (80%) (fig. 5).

În același timp la toți bolnavii de BPOC vârstnici și senili s-au înregistrat disfuncții psihologice cu predominarea exclusivă a dereglărilor anxio-depresive clinice semnificative. Astfel, anxietatea clinică a fost apreciată în 100% cazuri, iar depresia clinică în 84,2% (fig. 6).

Concluzii. BPOC manifestă impact negativ pe calitatea vieții. Cu toate acestea, dezadaptarea fizică, psihoemoțională și socială crește cu severitatea și vâr-

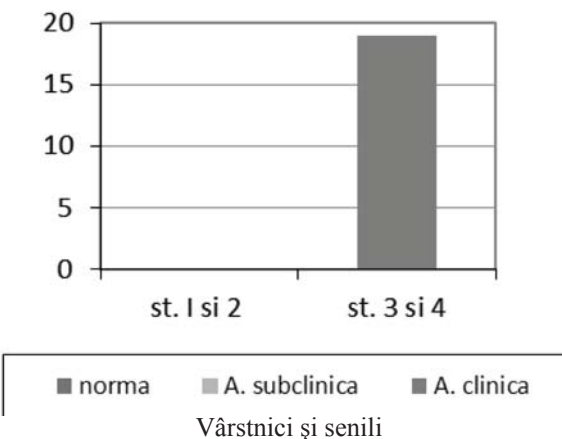


Fig. 5. Starea anxietății la bolnavii de BPOC (conform HADS)

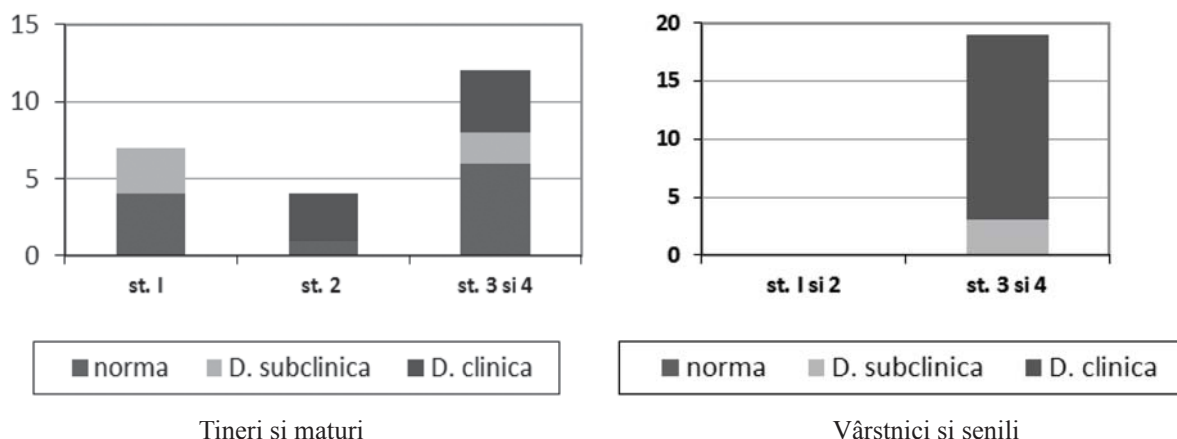


Fig. 6. Starea depresiei la bolnavii de BPOC (conform H ADS)

sta pacienților. Chestionarele CAT, MMSE și HADS se prezintă ca instrumente simple și disponibile, utilizarea comună a lor permite obiectivizarea evaluării calității vieții în BPOC.

Bibliografie

1. *COPD Assessment Test*. ©2009 GlaxoSmithKline group of companies. Last Updated: July 20, 2012. (<http://www.catestonline.org>).
2. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Updated, 2010. (www.goldcopd.com).
3. Jones P.W. *Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease* // *Thorax*. 2001. Vol. 56., P. 880-887.
4. OMS. *Buletin informațional nr. 315*, noiembrie 2011. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/index.html>).
5. Protocol clinic național „*Bronhopneumopatia cronică obstructivă*”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. - Chișinău, 2008. c. 67.
6. Белевский А.С. *Новый тест для оценки течения ХОЗЛ: CAT-тест*. Пульмонология и аллергология. 2010, № 1., с. 27.
7. Белялов Ф.И., Хамаева А.А. *Тревога, депрессия и качество жизни у пациентов со стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких*. Психические расстройства в общей медицине. 2010, №3., с. 25-27.
8. *Качество жизни у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких* / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2004. 256 с.
9. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. СПб.: Нева, М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002., 321 с.
10. Трофименко И.Н. *Клинико-функциональный статус и качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких*. Дисс. канд. мед. наук. - Иркутск, 2006. 101 с.
11. *Хроническая обструктивная болезнь легких у пожилых: научное издание* / Л. Б. Лазебник, З. Ф. Михайлова // *Справочник поликлинического врача*. 2006, №2., с. 66-72 .

Rezumat

În scopul studierii calității vieții în BPOC a fost realizată studierea clinică a 81 pacienți cu utilizarea chestionarelor CAT, MMSE și HADS. S-a constatat că BPOC are un impact negativ pe calitatea vieții. Cu toate acestea, nivelul dezadaptării fizice, psihoemoționale și sociale crește cu severitatea maladiei și vârsta. Chestionarele CAT, MMSE și HADS se prezintă ca instrumente simple și disponibile, utilizarea comună a lor obiectivizează evaluarea calității vieții în BPOC.

Cuvinte-cheie: BPOC, calitatea vieții, CAT, MMSE, HADS, vârsta pacientului, severitatea maladiei.

Summary

In order to study the quality of life in COPD a clinical studies 81 patients with the use of questionnaires CAT, MMSE and the HADS. Found that COPD has on the quality of life adversely affected. The level of physical, psychological and emotional and social dysfunction increases with the severity of COPD and the age of patients. Questionnaires CAT, MMSE and HADS are simple and accessible tools, sharing which objectifies the quality of life in COPD.

Keywords: COPD, quality of life, CAT, MMSE, HADS, the patient's age, the severity of the disease.

Резюме

С целью изучения качества жизни при ХОБЛ проведено клиническое исследование 81 больных с использованием опросников CAT, MMSE и HADS. Установлено, что ХОБЛ оказывает на качество жизни негативное влияние. При этом уровень физической, психоэмоциональной и социальной дезадаптации возрастает со степенью тяжести ХОБЛ и с возрастом больных. Опросники CAT, MMSE и HADS являются простыми и доступными инструментами, совместное использование которых объективизирует оценку качества жизни при ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, качество жизни, CAT, MMSE, HADS, возраст пациента, тяжесть болезни.

**EVALUAREA CALITĂȚII DE VIAȚA CU
COPD ASSESSMENT TEST
LA PACIENȚII BPCO**

Alexandru Corlăteanu

conf. univ., Clinica Medicală nr. 2,
Departamentul Medicină Internă,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău

Actualitatea temei

Abordarea complexă a afecțiunilor respiratorii cronice a impus apariția cuantificării calității vieții în condițiile în care evaluarea strict funcțională nu se corelează cu gradul de dispnee și calitatea vieții de zi cu zi a pacienților [1].

Există multe chestionare, care pot fi folosite pentru cuantificarea calității vieții, atât ca instrumente generice, care se aplică la mai multe grupuri de subiecți, pentru evaluarea tuturor tipurilor de patologii sau afecțiuni, aplicabile în orice unitate medicală sau chiar și în populația generală [2]. Chestionarele generice sunt elaborate pentru aprecierea statutului de sănătate a populației independent de o nosologie concretă, se pot utiliza la persoanele sănătoase sau bolnave. Mai des sunt folosite în studii epidemiologice [3]. Chestionarele specifice sunt folosite pentru aprecierea statutului de sănătate a pacienților cu o patologie concretă [4]. Rațional de utilizat chestionarele specifice pentru aprecierea eficacității tratamentului unei nosologii concrete.

Testul CAT (*COPD Assesment Test*) reprezintă un chestionar simplu, compus din 10 întrebări ușor percepute de pacient, la rândul său este ușor de interpretat și ne vorbește despre calitatea vieții a pacienților cu BPCO [5].

Obiectivele lucrării

Evaluarea impactului BPCO asupra statutului funcțional și calității vieții la pacienții cu BPCO cu ajutorul diferitor chestionare: CAT (*COPD Assesment Test*), CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*) și SGRQ (*St. George Respiratory Questionnaire*).

Material și metode de cercetare

Studiul a fost realizat pe 60 de pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) de diferită severitate. Cei 60 de pacienți bolnavi cu BPCO, cu vârstă cuprinsă între 39 și 74, vârsta medie fiind 60,2±7,2 ani. Criterii de includere pentru pacienții cu BPCO: vârsta > 40 de ani, diagnosticul pozitiv de BPCO a fost stabilit conform clasificării GOLD, 2008.

Au fost analizate datele spirometriei, toleranța la efort fizic și CAT, CCQ și SGRQ. Analiza statistică - corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R).

Rezultatele obținute

Calitatea vieții evaluată cu chestionarele CAT, SGRQ, CCQ a fost afectată semnificativ la pacienții cu BPCO (tabelul 1). Astfel scorul total al testului CAT la cei cu BPCO era 31,7±5,76. Scorul total al chestionarului CCQ la fel era mai afectat la persoanele ce sufereau de BPCO 36,6±11,51.

Tabelul 1

Evaluarea calității vieții cu ajutorul chestionarelor CAT, SGRQ, CCQ

	Pacienții cu BPCO (N=60)	
	Media	SD
CAT Total, puncte	31,7	5,76
CCQ Total, puncte	36,6	11,51
SGRQ SIM, %	66,4	26,97
SGRQ ACT, %	62,9	15,6
SGRQ IMP, %	85,3	13,19
SGRQ Total, %	70,2	15,16

Din cei 60 de pacienți cu BPCO (GOLD/ATS/ERS) 14 au stadiu II de severitate, 28 stadiu III de severitate și 18 stadiu IV. Indicile de masă corporală scade semnificativ odată cu avansarea gradului de severitate al BPCO (GOLD/ATS/ERS) de la 34,4±9,99 până la 31,5±4,24 (p<0,05).

Toleranța la efort scade odată cu agravarea BPCO st. II 254±145, st.III 200±70 până la st.IV 107±84 (p<0,05). Rata exacerbărilor se mărește semnificativ odată cu creșterea severității BPCO în stadiul II 2,00±0,7 exacerbări pe an, stadiul III 2,71±0,83, stadiul IV 3,78±1,7 (p<0,05) tab. 2.

Tabelul 2

Dinamica calității vieții pacienților cu BPCO în funcție de stadiul bolii (ANOVA)

Parametri	BPCO st. II (n=14)	BPCO st. III (n=28)	BPCO st.IV (n=18)
CAT Total	27,5±10,6	30,7±6,2	34,1±3,1
CCQ Total	31,5±19,1	35,6±11,4	38,4±11,6
SGRQ SIM,%	64,4±12,7	65,6±27,1	68,0±31,0
SGRQ ACT,%	54,0±6,1	60,9±16,0	67,9±15,9
SGRQ IMP,%	79,7±0,1	84,0±13,7	88,5±14,0
SGRQ Total	63,6±1,2	68,7±15,8	74,1±15,9

Notă: p <0,05

Tabelul 3

Predictorii calităţii vieţii (evaluată prin chestionarul CAT) evidenţiaţi prin regresia multiplă la pacienţii cu BPCO

	Beta	SE	B	SE	-95%	95%	R	t	p
Interceptor			32,9	19,24	1,71	72,9		8,6	
Vârsta	0,4	0,10	4,3	0,2	0,65	0,57	0,58	0,13	0,03
SaO ₂ în repaus	-39,8	17,7	-2,2	0,04	-76,6	-2,9	0,58	0,32	0,01
Dispneea	2,4	0,98	2,42	0,03	0,3	4,43	0,58	0,14	0,17

Notă: R² total=0,58

Calitatea vieţii evaluată cu chestionarele CAT, SGRQ și CCQ a fost afectată semnificativ în funcție de stadiul bolii. Astfel testul CAT Total la pacienții cu stadiu II BPCO (GOLD/ATS/ERS) era 27,5±10,6 în comparație cu pacienții cu stadiul IV 34,1±3,1 (p <0,05) ceea ce ne denotă că calitatea vieții este afectată semnificativ. Scorul total al chestionarului CCQ de asemenea era alterat semnificativ odată cu agravarea stadiului BPCO de la 31,5±19,1 stadiu II(GOLD/ATS/ERS) comparativ cu stadiu III BPCO) 35,6±11,4 și stadiu IV 38,4±11,6 (p <0,05). Scorul total al chestionarului SGRQ la fel era mai afectat la persoanele cu o severitate mai avansată a BPCO stadiu IV 74,1±15,9 (p <0,05).

Analizând asocierea între calitatea vieții, măsurată cu CAT și CCQ, și unele variabile, s-a constatat că din punct de vedere statistic există o corelație liniară slabă între scorurile CAT total și statul de fumător (r = 0,37, p > 0,05); la fel o corelație modestă, există între saturația sângelui cu oxigen în repaus și testul CAT (r=43 p<0,05).

Analiza statistică arată o corelație slabă între testul CAT și stadiul BPCO (r=0,35, p > 0,05). Se observă o corelație moderată între testul CAT total și vârsta (r=0,6, p<0,05). Corelație în sens pozitiv slabă este între testul CAT și indicii spirometrici CVF (r=0,28, p>0,05); absența corelației se observă între CVF/VEMS și testul CAT(r=0,05, p >0,05).

Scopul regresiei multiple este de a evidenția relația dintre o variabilă dependentă și o mulțime de variabile independente. Pentru chestionarul CAT modelul statistic multivariat de regresie logistică a selectat că factorii de risc independenți sunt vârsta, saturația sângelui cu oxigen înainte de 6MWT și dispneea. Coeficientul de determinare R² este 0,58 ceea ce înseamnă că 58% din testul CAT este determinată prin variabila vârsta, SaO₂ în repaus și dispneea tab. 3.

Discuții

În studiul nostru calitatea vieții a fost afectată puternic la pacienții cu BPCO, ceea ce confirmă impactul major al maladiei asupra calității de viață și la pacienții vârstnici. În alte studii impactul important al obstrucției bronșice asupra calității vieții a fost de-

mostrat prin relația între VEMS din valorile prezise și chestionarul SGRQ și confirmat prin regresia logistică.

Datele noastre sugerează că BPCO 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 severitatea obstrucției bronșice. A fost demonstrată înrăutățirea calității vieții și diminuarea activității fizice cu progresarea bolii: pacienții cu stadiul mai avansat BPCO (foarte sever după GOLD/ATS/ERS) au avut calitatea vieții mai deteriorată în comparație cu pacienții cu stadiul moderat BPCO.

Testul CAT reprezintă un chestionar, care a fost elaborat relativ recent (în 2009) și nu este așa de bine studiat și evaluat ca chestionarul SGRQ [4, 6]. Din păcate până când acest chestionar nu a fost utilizat în studiile mari populaționale, fapt care nu reduce semnificația folosirii a acestui chestionar în practica clinică pentru evaluarea calității de viață.

În procesul validării și elaborării testul CAT a fost comparat prin analiza corelațională cu chestionarul SGRQ, ce a permis de a demonstra corelațiile de intensitate bună și statistic semnificative între domeniile acestor chestionare [6].

Concluzii

Testul CAT reprezintă un chestionar simplu pentru evaluarea impactului bolii. Predictorii calității vieții evaluați cu chestionarul CAT evidențiați prin regresia multiplă sunt vârsta, saturația în repaus și dispneea.

Bibliografie

1. Stahl E. J. S., Jonsson A., Svensson K. *Health-related quality of life, utility, and productivity outcomes instruments: ease of completion by subjects with COPD*. Health and Quality of Life Outcomes. 2003; 1: 1-7.
2. Bellia V. F., Giannini D. *Questionnaires, spirometry and PEF monitoring in epidemiological studies on elderly respiratory patients*. Eur Respir J. 2003; 21, Suppl. 40: 21-27.
3. Yohannes M. R. J., Waters K., Connolly M. *Quality of life in elderly patients with COPD: measurement and predictive factors*. Respiratory Medicine. 1998; 92: 1231-1236.

4. Jones P.W Q. F. H., Baveystock C A. *self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire*. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 1321-1327.

5. Jones P. W., Harding G., Berry P., et al. *Development and first validation of the COPD Assessment Test*. European Respiratory Journal. 2009; 34(3): 648-654.

6. Jones P. W., Brusselle G., Dal Negro R. W., et al. *Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study*. European Respiratory Journal. 2011; 38(1): 29-35.

Rezumat

COPD Assessment Test (CAT) este un chestionar scurt, simplu pentru evaluarea și monitorizarea pacienților cu BPOC. A fost demonstrat că are proprietăți bune de măsurare, este sensibil la diferențele de stare și ar trebui să ofere datele valabile, de încredere și standardizate despre calitatea vieții pacienților cu BPOC. Scopul acestui studiu a fost de a studia factorii care pot prezice calitatea vieții pacienților cu BPOC. 60 de pacienți consecutivi cu BPOC au fost incluși în studiu. Calitatea vieții a fost evaluată cu CAT test și Chestionar Respirator Sf. Gheorghe (SGRQ). Vârsta medie a pacienților a fost de $60,2 \pm 7,2$ ani, VEMS a fost $34,6\% \pm 11,3\%$. CAT test este un instrument util pentru a evalua impactul bolii asupra BPOC. Vârsta, dispnee și saturația de oxigen la pacienții cu BPOC sunt factori de risc independenți pentru agravarea calității de viață.

Cuvinte-cheie: COPD Assessment Test, BPCO, chestionar, factori de risc.

Summary

COPD Assessment Test (CAT) is a short, simple questionnaire for assessing and monitoring COPD patients. It was demonstrated that it has good measurement properties, is sensitive to differences in state and should provide a valid, reliable and standardised measure of COPD health status. The aim of this study was to investigate the factors that can predict HRQL in patients with COPD. 60 consecutive COPD patients were enrolled into the study. Health-related quality of life was assessed by the CAT and the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ). 60 COPD patients were studied, mean age was 60.2 ± 7.2 years, mean FEV1% was $34.6 \pm 11.3\%$. CAT is a useful instrument to assess disease impact in COPD. Age, dyspnoea and oxygen saturation in patients with COPD are independent risk factors for worsening of HRQL.

Keywords: COPD Assessment Test, COPD, questionnaire, risk factors.

Резюме

CAT тест представляет собой короткую, простую анкету для оценки и мониторинга пациентов с ХОБЛ. Было доказано, что он имеет хорошие свойства измерения, чувствительный к различиям в состоянии и представляет действительный, надежный и стандартизированный метод оценки качества жизни у пациентов с ХОБЛ. Целью данного исследования было изучение факторов, которые могут предсказать качество жизни

ни у пациентов с ХОБЛ. 60 пациентов с ХОБЛ были включены в исследование. Качество жизни оценивали с помощью САТ теста и респираторного вопросника Святого Георгия (SGRQ). Средний возраст пациентов составил $60,2 \pm 7,2$ лет, средний ОФВ1% составил $34,6 \pm 11,3\%$. Возраст, одышка и насыщение крови кислородом у пациентов с ХОБЛ являются независимыми факторами риска для ухудшения качества жизни.

Ключевые слова: САТ тест, ХОБЛ, анкета, факторы риска.

ASPECTE DE TRATAMENT AL PACIENȚILOR CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Aliona David, ftiziopneumolog
Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”

Actualitatea temei. Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în lumea întreagă [1,4]. Mai frecvent pentru BPCO este caracteristică evoluția progresivă a obstrucției bronșice cu dezvoltarea și progresarea insuficienței respiratorii cronice și cordului pulmonar, inclusiv cu acțiuni sistemice a bolii asupra organismului, care pun probleme deosebite sub aspect diagnostic, terapeutic și sub aspect socio-economic, cu un impact direct asupra calității vieții bolnavilor.

Chiar dacă scopul tratamentului în BPCO este de ameliorare a simptomatice, de a îmbunătăți toleranța de efort, profilaxia și tratamentul complicațiilor, prevenirea progresării bolii, scăderea mortalității [5], dar viața cotidiană și calitatea ei sunt ceea ce îl preocupă pe pacient, care suportă limitări considerabile legate de boală.

Ținta tratamentului în BPCO este axat pe diminuarea inflamației și scăderea tonusului crescut al căilor aeriene, cu menținerea funcțiilor pulmonare pe termen îndelungat [5]. Farmacoterapia BPCO vizează mai mult obiectivele: bronhodilatarea, facilitarea expectorației, reducerea inflamației, combaterea infecției. Medicația bronhodilatatoare este elementul central al managementului simptomatic în BPCO. Alegerea tratamentului depinde de severitatea bolii, de disponibilitatea medicamentelor pe piața farmaceutică și de răspunsul individual la tratament, în termeni de remitere a simptomelor și efecte adverse. Între timp, medicii din diferite țări au dovedit o mai mare eficiență și siguranță a anticolinergicilor, față de β_2 -agoniști, metilxantine.

Obiectiv. Ne-am propus să apreciem eficiența tratamentului cu tiotropium la pacienții cu BPCO.

Material și metode. Studiul a fost realizat în cadrul secției consultative a Institutului de Ftiziopneumologie “Ch. Draganiuc”. În cercetare au fost selecțate 32 pacienți cu BPCO în faza stabilă. Diagnosticul de BPCO a fost stabilit în baza criteriilor GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2008).

A fost studiată eficacitatea tratamentului cu tiotropium, ce prezintă un anticolinergic inhalator de durată lungă de acțiune. Doza de administrare constituind 18 mg pe zi, primită într-o singură priză, sub formă de capsule pentru inhalare. Eficiența tratamentului a fost evaluată după 30 de zile de administrare, evaluând în dinamică indicii clinici, funcționali spirometrici și ai calității de viață. Estimarea cantitativă a simptomaticii BPCO s-a efectuat prin aprecierea scorului de severitate a simptomelor având la bază scara propusă de B. Lursac și col. [6]. Ca metodă de apreciere a calității vieții au fost utilizate chestionarul generic, forma scurtă Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) și chestionarul specific pentru BPCO – chestionarul spitalului „Sfântul Gheorghe” (SGRQ). Chestionarea s-a realizat prin metoda de interviu. Datele obținute au fost prelucrate statistic luându-se în calcul diferențele de fiabilitate.

Rezultate. În structura pacienților cu BPCO au predominat bărbații (cu 93,7%) cu vârsta cuprinsă de la 46 la 80 ani, vârsta medie fiind $57,9 \pm 1,6$ ani (tab. 1). La toți pacienții s-au identificat prezența factorilor de risc, printre care fumatul fiind prezent la 27 (84,4%) bolnavi, iar 50% din aceștia continuau să fie utilizatori de tutun. Indicele fumătorului a constituit $44,9 \pm 5,7$ pachet/an. Rata exacerbărilor la acești pacienți a fost apreciată în medie cu $2,52 \pm 1,8$ pe an.

Pacienții ce au primit tratament cu tiotropium au fost în 4 cazuri cu BPCO ușor, în 22 cazuri cu BPCO moderat, în 4 cazuri cu BPCO sever și în 2 cazuri cu BPCO foarte sever conform clasificării GOLD/ATS/ERS.

Tabelul 1

Caracteristica pacienților cu BPCO tratați cu tiotropium

	Pacienți cu BPCO (GOLD) n=32 M±m
Vârsta, ani	57,9±1,6
Bărbați	93,7%
Femei	6,3%
Fumători	27 (84,4%)
IF-pachet/an	44,9±5,7
Rata exagerărilor/an	2,5±1,8
Durata bolii, ani	19,79 ±1,8
IMC,kg/m ²	28,8±1,1

Explorările ventilației pulmonare, realizate până la inițierea tratamentului au dovedit prezența sindromului bronhoobstructiv cu diferit grad de dereglare a permeabilității bronhiilor conform criteriilor GOLD [5]. Valorile medii ale indicilor ventilației pulmonare au corespuns dereglărilor de grad important [7] cu valoarea medie a volumului expirator maxim pe secundă (VEMS), egală cu $51,6 \pm 2,1\%$ din valoarea prezisă, a capacității vitale forțate (CVF) egală cu $66,7 \pm 2,2\%$, iar valoarea indicelui Tiffneau a constituit $60,8 \pm 1,04\%$.

Principalele date clinice prezentate de pacienți până la inițiere de tratament sunt oglindite în tabelul 2.

Peste 30 de zile de tratament cu tiotropium s-a reevaluat simptomele clinice (tusea, expectorațiile cronice, dispneea cu chestionarul MRC (Medical Research Council), tabloul auscultativ al pulmonilor, necesitatea utilizării bronhodilatatorilor de scurtă durată, indicii ventilației pulmonare, saturația hemoglobinei cu oxigen și calitatea vieții cu ajutorul chestionarelor SGRQ și SF-36. Tratamentul cu tiotropium a contribuit la ameliorarea semnelor clinice. În debutul tratamentului 16 (50%) pacienți prezentau tuse permanentă, iar 16 (50%) aveau tuse periodică, în 100% de cazuri a fost prezentă expectorația de spută, la 16 (50%) pacienți în cantități abundente, la 16 pacienți s-a remarcat expectorațiile scunde, la 13(40,6%) bolnavi fiind de caracter muco-purulent.

La finele tratamentului la 31 (96,9%) pacienți tusea a devenit rară, periodică, iar la 21 (65,6%) pacienți a fost o tuse preponderent seacă. Spre finele tratamentului expectorațiile au dispărut la 7 (21,9%) pacienți, iar restul bolnavilor prezentau expectorații unice de spută muco-seroasă. Până la inițiere dispneea evaluată cu scala MRC (Medical Research Council) în mediu a fost apreciată cu 3,1 puncte. După tratament am constatat ameliorarea dispneei, reflectată prin micșorarea scorului MRC cu 0,34 puncte ($p < 0,001$) (tab. 2).

Dinamica simptomelor clinice în puncte (fig. 1), la pacienții cu BPCO tratați cu tiotropium, a relevat diminuarea tusei cu 45%. De două ori au diminuat expectorațiile. Pasajul de aer prin căile respiratorii s-a îmbunătățit, reflectat de micșorarea numărului de raluri sibilante și ronflante în pulmoni cu 43,5% și a weezing-ului cu 46%.

Analizând dinamica dispneei, apreciem ameliorarea acesteia cu 0,34 puncte, deși statistic semnificativ, a fost mai neînsemnată (cu 11,2%) în comparație cu restul semnelor clinice. Suma cumulativă de puncte s-a micșorat cu 36,5%.

La acești pacienți s-a redus de două ori necesitatea în administrarea bronhodilatatoarelor de scurtă

Tabelul 2

Dinamica parametrilor evaluați la pacienții tratați cu tiotropium

	<i>Inițial</i>	<i>După 30 de zile de tratament</i>	<i>p</i>
Tusea, puncte	1,9±0,2	1,03±0,03	<0,001
Expectorația, puncte	2,03±0,2	1,0±0,01	<0,001
Dispneea, puncte	3,03±0,2	2,7±0,1	<0,001
Raluri pulmonare, puncte	2,3±0,1	1,3±0,2	<0,001
Weezing, puncte	1,5±0,1	0,8±0,1	<0,001
Suma cumulativă, puncte	10,8±0,4	6,8±0,3	<0,001
Utilizarea bronhodilatatoarelor, puf/zi	2,2±0,2	1,1±0,1	<0,001
CVF,%	66,7±2,2	72,6±2,1	<0,01
VEMS,%	51,6±2,1	56,5±2,2	<0,01
CVF/ VEMS,%	60,9±1,1	57,0±2,1	>0,05
FEF25-75,%	33,5±1,7	39,8±2,6	0,001
SaO2 în repaus,%	92,5±0,3	93,9±0,2	<0,001
SF-36 PF, puncte	48,1±2,8	53,8±2,2	<0,001
SF-36 RP, puncte	25,8±6,5	64,1±5,7	<0,001
SF-36 BP, puncte	65,2±3,4	86,9±1,1	<0,001
SF-36 SF, puncte	67,2±4,0	87,1±1,6	<0,001
SF-36 MH, puncte	48,3±2,0	63,3±1,5	<0,001
SF-36 RE, puncte	22,9±5,9	77,0±4,8	<0,001
SF-36 GH, puncte	35,2±1,7	45,4±1,2	<0,001
SF-36 VT, puncte	39,8±1,6	47,9±1,5	<0,001
SGRQ SIM,%	89,3±1,6	55,4±1,5	<0,001
SGRQ ACT,%	62,5±3,1	52,3±2,6	<0,001
SGRQ IMP,%	56,2±2,8	47,4±2,2	<0,001
SGRQ Total,%	63,6±2,3	50,2±1,8	<0,001

Notă: SF-36 PF - scala funcționalității fizice; SF-36 SF - scala funcției sociale; SF-36 GH- scala sănătății generale; SF-36 RP - scala problemelor cauzate de afecțiunile fizice; SF-36 MH - scala sănătății mintale; SF-36 VT - scala de vitalitate; SF-36 BP- scala durerilor somatice; SF-36 RE - scala problemelor cauzate de stări emoționale.

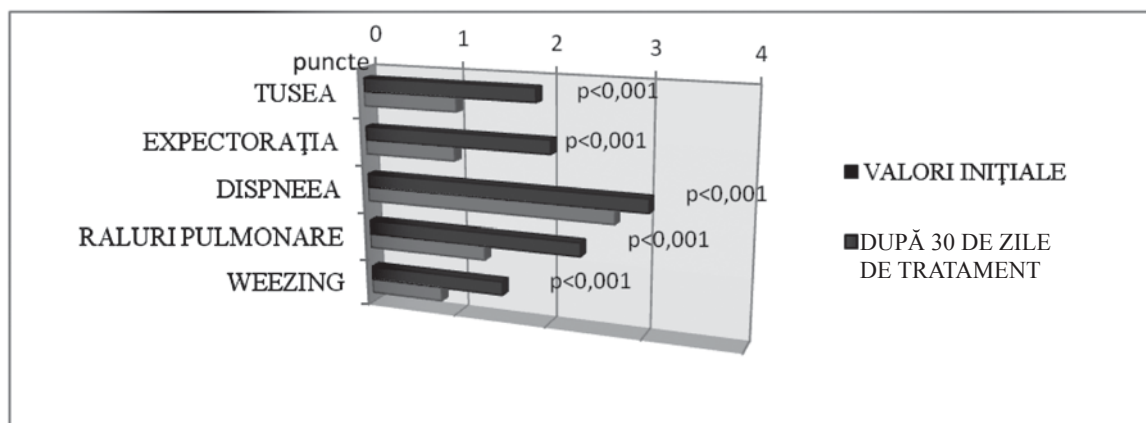


Figura 1. Dinamica principalelor semne clinice ale bolnavilor cu BPCO tratați cu bromură de tiotropium

durată, îmbunătățindu-se semnificativ saturația sângelui cu oxigen (tab.2).

Valorile medii ale indicatorilor ventilației pulmonare până și după tratamentul cu tiotropium au înregistrat o îmbunătățire deși modestă, dar totuși semnificativă statistic, a permeabilității bronșice, modificând toate constantele dinamice (tab. 2).

Valoarea medie a VEMS a crescut mai modest cu 8,5%, iar valoarea medie a debitului expirator me-

diu între 25 și 75% din capacitatea vitală a urcat mai mult, mărindu-se cu 15,8%, a debitului expirator maxim instantaneu la 25%, 50%, 75% din capacitatea pulmonară - cu 18,3% și corespunzător cu 19,2%, și cu 15,4%. Ușurarea pasajului de aer prin căile de respirație a permis creșterea ușoară a valorii medii ale CVF cu 8,0%.

Important de remarcat este că administrarea de tiotropium s-a asociat cu îmbunătățire semnificativa

statistic a calității de viață (*tab.2*), cuantificată atât în baza chestionarului SF-36, cât și în baza chestionarului SGRQ, prin modificarea sumei punctajului în baza chestionarului SGRQ ce a depășit diferența minimă cu semnificație clinică de 4 puncte, la fel și majorarea punctajului pentru fiecare din cele opt domenii ale chestionarului SF-36.

În baza chestionarului SF-36 am constatat că după tratamentul cu tiotropium, scorul mediu al indicatorilor componentelor calității de viață, ce caracterizează atât statutul fizic (creștere cu $4,2 \pm 5,7$ puncte; $p < 0,001$), cât și cel psihosocial (creștere cu $11,5 \pm 1,2$ puncte; $p < 0,001$) au fost semnificativ mai bune.

Creșterea indicatorului scalei ce caracterizează posibilitatea fizică (PF) deși semnificativă statistic, nu a fost remarcabilă, creșterea fiind cu $5,6 \pm 1,5$ puncte ($p < 0,001$), însă aceasta a fost asociată cu creșteri importante a indicatorului domeniului „funcționalității fizice” (RP) (cu $38,2 \pm 7,9$ puncte, $p < 0,001$), al „rolului emoțional” (RE) (cu $54,1 \pm 7,1$ puncte, $p < 0,001$), al scalei funcționalității sociale (SF) (cu $19,9 \pm 3,3$ puncte, $p < 0,001$) și cel al vitalității (VT) (cu $8,1 \pm 1,2$ puncte, $p < 0,001$). Fapt ce dovedește beneficiul tratamentului cu tiotropium prin îmbunătățirea funcției fizice (PF), activității sociale (SF), cu diminuarea problemelor

de ordin emoțional (RE), cu îmbunătățirea stării de spirit, remediarea sănătății generale (SG) (creștere cu $10,2 \pm 1,4$ puncte, $p < 0,001$), chiar dacă performanțele fizice (PF) au crescut cel mai puțin (*fig. 2*).

Îmbunătățirea calității de viață este reflectată prin ameliorarea tuturor parametrilor calității de viață evaluați și cu chestionarului SGRQ: domeniile simptome, activitate și impact. Scorul mediu total al chestionarului SGRQ s-a redus cu $13,4 \pm 1,1\%$ față de valorile inițiale (*fig. 3*). Cel mai mult a diminuat indicatorul domeniului „simptome” cu $33,9 \pm 7,9\%$, urmat de reducerea indicatorului domeniului „activitate” cu $10,2 \pm 1,7\%$ și cel al „impactului” cu $8,7 \pm 1,3\%$.

Rezultatele acestui tratament demonstrează că tiotropium, administrat pacienților cu boala pulmonară obstructivă cronică a determinat îmbunătățiri ale funcției pulmonare, ameliorarea simptomelor bolii, cu îmbunătățire semnificativă a calității vieții, evaluată prin intermediul chestionarelor SGRQ și SF-36.

Discuții. S-au efectuat numeroase cercetări de apreciere a eficacității tiotropium în BPCO. Datorită efectului prelungit al acestui preparat se permite un regim de administrare de o priză pe zi, iar această opțiune terapeutică poate fi mai convenabilă pentru pacienți, comparativ cu regimul de multidozări necesară



Figura 2. Dinamica valorilor indicatorilor calității vieții în baza chestionarului SF-36 ($p < 0,001$)

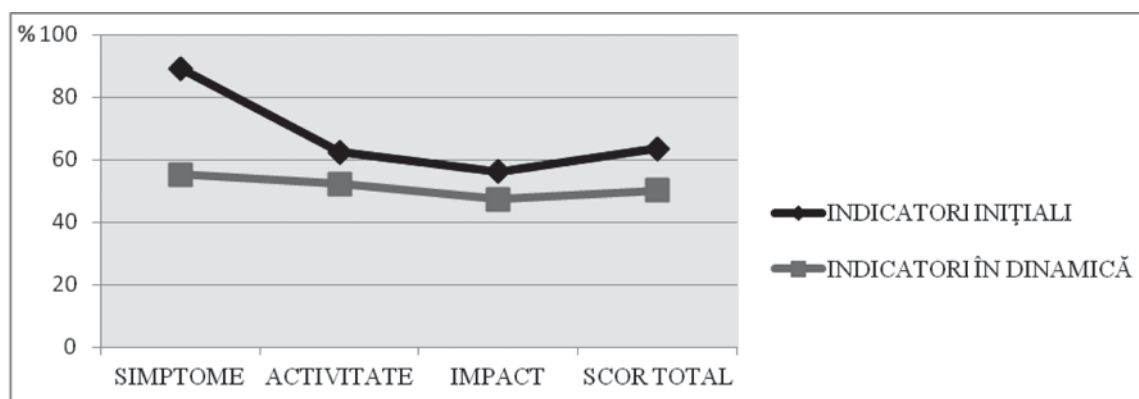


Figura 3. Dinamica valorilor indicatorilor calității vieții în baza chestionarului SGRQ ($p < 0,001$)

În cazul utilizării anticolinergicilor de scurtă durată inhalator [5], cu un impact pozitiv asupra evoluției clinice a BPCO și asupra calității vieții pacienților, fiind cele mai prescrise medicamente pentru tratamentul BPCO la nivel mondial, începând cu pacienții BPCO stadiul II, conform ghidului terapeutic GOLD [5]. ATS recomandă anticolinergicele ca tratament de primă linie în terapia a BPCO [1]. Folosirea regulată de durată lungă a anticolinergicilor îmbunătățește calitatea vieții [3,8], fapt dovedit și în studiul nostru. Tratamentul cu un medicament inhalat de durată lungă cu acțiune anti-colinergică a demonstrat efecte bronhodilatatoare semnificative și de durată precum și efecte de reducere a hiperinflației, reduce rata de exacerbări a BPCO și îmbunătățește eficiența pulmonară [9]. Acești pacienți au necesitat mai rar medicație de urgență și au suferit mai puține exacerbări și spitalizări datorate BPCO.

În raportul CCOHTA (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment) nu s-a dovedit beneficiul superior asupra sănătății a beta-agoniștilor față de ipratropium sau tiotropium și nici o toleranță mai superioară față de tiotropium [10].

În studiile lui Barr și colegii [2] s-a ajuns la concluzia că tiotropium reduce rata exacerbărilor a BPCO și a spitalizărilor legate de această boală, comparativ cu placebo și ipratropium. Îmbunătățiri similare au fost evidente și pentru calitatea de viață și simptomatică. S-a constatat creșteri mai mari a volumelor VEMS și CVF față de momentul inițial în comparație cu placebo, ipratropium și beta-agoniștii de lungă durată, a redus declinul VEMS peste un an.

Rezultatele din studiul UPLIFT [8] reflectă că tratamentul cu tiotropium îmbunătățește semnificativ funcția pulmonară și calitatea vieții, date ce au fost reconfirmate și în studiul nostru. Tot în acest studiu s-a înregistrat o întârziere semnificativă în timp a exacerbărilor, cu o medie de 4,1 luni ($p < 0,001$), precum și o reducere semnificativă de 14% a numărului de exacerbări per pacient-ani ($p < 0,001$) și o îmbunătățire a supraviețuirii. În plus, tiotropium a redus riscul de exacerbări ce necesită internare cu 14% ($p < 0,002$) comparativ cu grupul de control. Rezultatele nu au constatat o creștere a evenimentelor cardiovasculare, confirmând siguranța acestor droguri.

Eficiența anticolinergicilor de lungă durată asupra diminuării exacerbărilor în BPCO a fost elucidată și în studiul POET-COPD (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD), ce a fost un studiu de un an, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a inclus 7376 pacienți cu BPCO. Obiectivul principal al studiului a fost compararea efectului Spirivei (18 mg) și al salmeterolului (50 mg) asupra exacerbărilor din BPCO. Spiriva a redus riscul exacerbărilor moderate

cu 14% ($p < 0,001$) și a celor severe care necesită spitalizare cu 28% ($p < 0,001$), comparativ cu salmeterol [12].

Concluzie. Rezultatele studiului demonstrează că tiotropium bromid, administrat pacienților cu BPCO determină îmbunătățirea funcției pulmonare, ameliorează semnificativ simptomele bolii, reduce necesitatea utilizării bronhodilatatoarelor de scurtă durată la acești pacienți. Tiotropium a demonstrat de asemenea că o schimbare modestă a funcției pulmonare pot fi asociate cu o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, evaluată prin intermediul chestionarelor SGRQ și SF-36.

Bibliografie

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. *Standards for the diagnosis and management of patients with COPD*. Available at: <http://www.thoracic.org/sections/copd/index.html>. 2004
2. Barr R., Bourbeau J., Camargo C., et al. *Tiotropium for stable COPD*. În: The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2.
3. Barnes P. *The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease*. În: Am J Med 2004, vol.117(Suppl 12A), p.24–32.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. MCR VISION, Inc., 2006, 88 p.
5. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, Management, and prevention of COPD: Guidelines*. Available at: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>. 2008.
6. Lursac B., Benezet O., Dansin E., Nouvet G., Stach B., Voisin C. *Evaluation du traitement symptomatique des poussées de surinfection de BPCO : étude préliminaire Pneumorel 80 mg versus placebo en association avec une antibiothérapie*. Revue de pneumologie clinique 2000; 56: 17-24.
7. Matcovschi S., Țernă E. *Exploarările funcționale ale sistemului respirator: Elaborare metodică*. Chișinău, 2004. 30 p.
8. Miravittles M., Anzueto A. *Insights into interventions in managing COPD patients: lessons from the TORCH and UPLIFT® studies*. În: International Journal of COPD. 2009;4:192-193.
9. O'Donnell D., Fluge T., Gerken F., et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea, and exercise tolerance in COPD. În: Eur Respir J 2004, vol. 23, p.832–840.
10. Shukla V., et al. *Long-acting beta2-agonists for the maintenance treatment of COPD in patients with reversible and non-reversible airflow obstruction*. CCOHTA Technology Report Issue 65, 2006.

11. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD*. În: N Engl J Med 2011, vol.364, p.1093-1103.

12. Wedzicha J., Calverley P., Seemungal T. et al. *The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide*. În: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008, vol. 177, p.19-26.

Rezumat

Medicația bronhodilatatoare este elementul central al managementului simptomatic în BPCO. În studiile recente de căutare a noi opțiuni terapeutice optime a fost dovedită eficiența înaltă a bromurii de tiotropium pe termen lung, îmbunătățind rata de supraviețuire, funcția pulmonară, rata exacerbărilor și calitatea vieții pacienților, reconfirmând un profil de siguranță favorabil. Bromura de tiotropium poate oferi pacienților un pronostic mai bun și poate influența cursul BPCO.

Cuvinte-cheie: BPCO, bronhodilatatoare, management simptomatic.

Summary

Bronhodilatory remedies represent a great importance in the COPD symptomatic management. In the search recent studies of the optimal therapeutically option a long - time efficiency of thiotropium bromide has been established. The improvement of the survival and exacerbation rate and quality life patients has been demonstrated. It has a favorable safety and prognostic at the sometime having a good prognostication and influence in the COPD course.

Keywords: COPD, Bronhodilatory remedies, symptomatic management.

Резюме

Бронхолитики занимают центральное место в лечении больных страдающих ХОБЛ. В научных исследованиях последних лет в поиске новых терапевтических оптимальных вариантов лечения, была доказана высокая эффективность М-холиноблокаторами, с улучшением качество жизни повышением активности снижением одышки уменьшением потребности в симптоматических лекарственных средствах урежением частоты тяжелых обострений. Тиотропиум бромид обладает высоким профилем безопасности и высокоэффективен при ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, бронхолитики, симптоматическое лечение.

UNELE ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ÎN DIAGNOSTICAREA CANCERULUI PULMONAR

Ion Țibîrnă, dr.hab. în medicină, prof. univ.,
Maria Feghiu, dr. în medicină, conf. univ.,
dr. **Anatol Vornicescu**, USMF “Nicolae Testemițanu”, Catedra Medicină Internă nr. 3,
SCM or. Bălți
iontibirna @ yahoo.com

Incidența cancerului pulmonar (CP) este crescută în întreaga lume și ratele cele mai mari le au țările industrializate. În SUA se depistează anual 175.000 cazuri noi, în Ucraina și Polonia > 100/100.000/an, cea mai mică incidendă este în Senegal și Nigeria > 1/100.000/an [5]. CP este responsabil pentru cel mai mare număr de ani pierduți din viață și în ultimii ani necătând la tratamentul agresiv ratele supraviețuirii nu s-au modificat – 85% din pacienți decedează în primul an de la depistare [4,9].

În structura mortalității generale din Republica Moldova tumorile maligne se situează pe locul doi, după maladiile cardiovasculare. În pofida metodelor contemporane diagnosticul precoce al CP rămâne o problemă nerezolvată. La momentul depistării cancerului pulmonar în 20% cazuri boala este localizată, în 25% sunt prezente metastaze regionale și în 55% sunt metastaze la disatanță [9]. Cele relatate atestă actualitatea diagnosticării cât mai timpurii a cancerului pulmonar.

Scopul lucrării. De a studia unele aspecte clinico-paraclinice ale depistării cancerului pulmonar.

Material și metode

Materialul acestui studiu a fost reprezentat de foile de observație și cartelele de ambulator ale 309 pacienți care s-au aflat la tratament în SCM „Sf. Arhanghel Mihail” or. Chișinău și în SCM Bălți în perioada 2007 – 2011 la care a fost depistat cancerul pulmonar. Dintre acești pacienți bărbați au fost 257 cu vârsta medie 58,7 ± 0,4 ani, iar femeii 52 cu vârsta medie 62,3 ± 0,3 ani. S-a studiat atent anamnestical bolii, semnele clinice cu evoluția lor, periodicitatea examenelor radiologice anterioare, contactul cu pacienții bolnavi de tuberculoză, condițiile de trai, deprinderile nocive, patologiile concomitente, diagnosticile stabilite și eficacitatea tratamentului administrat anterior.

La toți pacienții s-a apreciat analiza generală a sângelui, ureea, creatinina, ionograma, transaminazele, proteina generală și fracțiile ei, analiza urinei,

analiza sputei și a revărsatului pleural, radiografia repetată cu analiza radiografiilor anterioare, spirometria, în unele cazuri tomografia radiologică. La toți pacienții s-a efectuat bronhoscopia cu prelevarea biopsatului și cu analiza histologică. La unii pacienți s-a prelevat biopsat din ganglionii măriți.

Pentru stabilirea cât mai exactă a localizării cancerului pulmonar cu precizarea ariei de deseminare anatomică a procesului și stadializarea exactă a cancerului și nu în ultimul rând pentru relevarea maladiilor concomitente și a gradului lor de compensare s-a indicat ultrasonografia organelor abdominale și la o parte din pacienți tomografia computerizată, tomografia cu rezonanță magnetică.

Rezultate și discuții

Pacienții studiați au avut următoarea structură a diagnosticilor clinice de trimitere în staționar:

- Pneumonii comunitare, evoluție severă - 64 (23,6%)
- Pneumonii comunitare, evoluție trenantă - 96 (31,5%)
- BPOC acutizare - 60 (19,4%)
- Astm bronșic - 38 (12,1%)
- Bronșite cronice obstructive - 51 (16,4%)

Analizând durata aproximativă a bolii de la apariția primelor semne clinice cu stabilirea altor diagnostice până la stabilirea cancerului pulmonar s-a stabilit o întârziere: ≈ 1-1,5 luni la 93 pacienți, ≈ 3-5 luni la 164 pacienți, ≈ 1-1,5 ani la 52 pacienți.

Cel mai numeros grup îl constituie pacienții cu diagnosticele: pneumonii comunitare, evoluție trenantă, pneumonii comunitare repetate. Acești pacienți au fost supuși terapierilor antibacteriene repetate cu ameliorări nesemnificative – 168 (54,7%), 64 (26,7%) pacienți cu BPOC acutizare au fost tratați în condiții de ambulator cu bronholitice, mucolitice, antibiotice. Tratament antituberculos au primit 42 (13,5%) de pacienți după care diagnosticul de TBC pulmonar a fost suspendat. Pacienții cu diagnosticele bronșite cronice și astm bronșic 35 (11,3%) pacienții au fost tratați cu solbutamol, prednizalon, antibiotice. În tabelul de mai jos prezentăm principalele semne clinice prezente la pacienții studiați.

Tabelul 1

Semne clinice	Frecvența semnelor clinice
Dispneea	309 (100%)
Tusea uscată	207 (67,8%)
Tusea uscată „lătrătoare”	48 (15,5%)
Tusea productivă	76 (24,7%)
Hemoptizia	63 (23,1%)
Colecție lichidiană în cavitatea pleurală	79 (25,5%)

Sindrom dolo	168 (54,7%)
Sindrom hemoragic	39 (12,6%)

Semne clinice și frecvența lor la pacienții cu cancer pulmonar.

Pentru aprecierea sindromului dolo s-a folosit ancheta simplă „de lucru” gradată de la 0 baluri până la 4 baluri, unde: 0 baluri – nu sunt dureri, 1 bal – discomfort în hemitoracele afectat, 2 baluri – durere moderată în hemitorace, 3 baluri – durere puternică, 4 baluri – durere foarte puternică, chinuitoare. Analizând datele din foile de observație și cartelele de ambulator s-a depistat prezența durerii la 120 (38,8%) pacienți – 1 bal, la 62 (20,6%) pacienți – 2 baluri, și la 42 (13,5%) pacienți – 3 baluri.

Manifestările clinice sistemice sunt expuse în tabelul 2.

Tabelul 2

Manifestări clinice sistemice	Frecvența
Anorexie	82 (20,3%)
Scădere ponderală > de 5% din greutatea corporală în ultimele 3-6 luni	164 (50,3%)
Astenie	110 (30,05%)
Febră	49 (1,5 %)
Anemie	46 (1,4%)

Semnele clinice sistemice depistate la pacienții cu cancer pulmonar.

La pacienții studiați s-au depistat următoarele semne clinice caracteristice pentru extindere regională a cancerului pulmonar: disfagie (din compresia esofagului) – 54 (17,4%) pacienți, răgușeala (paralizia nervului laringian recurent) – 82 (26,5%) pacienți, ascensiunea hemidiafragmului în partea afectată (la examenul radiologic) – 92 (29,7%) pacienți.

Analizând datele examenului radiologic s-au depistat următoarele modificări:

- umbră intensă fără semne de distrucție cu contur iregular cu „cărărușă” mai mult de 6 mm spre hil – 126 (40,8%) pacienți;
- opacități cu forma rotundă (2-5 cm) fără distrucție cu conturi certe – 38 (12,2%) pacienți;
- opacități cu formă rotunjită cu contururi șterse – 49 (10,58%) pacienți;
- semne certe de colecție lichidiană de partea afectată – 18 (5,8%) pacienți;
- opacitate cu ascensiunea hemidiafragmului în partea afectată – 21 (6,67%) pacienți;
- cu ajutorul tomografiei radiologice s-a depistat cancerul pulmonar cu localizare în lobii superiori – 56 (18,1%) pacienți.

Tabelul 3

Plămânuł drept				Plămânuł stâng		
173 (55,9%)				136 (44,1%)		
Bronhul primar	Lobul superior	Lobul mediu	Lobul inferior	Bronhul primar	Lobul superior	Lobul inferior
45 (20,6%)	54 (32,4%)	32 (18,5%)	42 (24,4%)	43 (31,6%)	57 (41,9%)	36 (21,4%)

Localizarea procesului canceros pulmonar depistată endoscopic.

În examinarea complexă a pacienților o mare importanță diagnostică a avut-o bronhoscopia efectuată sub anestezie locală. Analizând datele bronhoscopice obținute s-a constatat predominarea procesului canceros în plămânuł drept - 173 (55,9%), și în plămânuł stâng respectiv - 136 (44,1%).

Localizarea cancerului diagnosticat endoscopic este expusă în tabelul 3.

Endoscopic s-au depistat semne indirecte ale cancerului peribronhial: îngustarea și deviația bronhului la 80 (26,1%) pacienți. Prelevarea biopiatului pentru examenul histologic a fost obținut cu bronhoscopul la 216 pacienți și prin biopsia unui ganglion limfatic mărit - 32 pacienți. Nu a fost posibilă recoltarea biopiatului la 61 pacienți din cauza riscului major de hemoragie. Reultatele examenului histologic au fost următoarele: adenocarcenom - 74 (29,4%), carcenom cu celule scaumoase - 69 (28,2%), carcenom cu celule mici - 56 (21,9%), carcenom cu celule mari - 47 (15,2%), sarcom - 2 (0,6%). Analizând rezultatele examenului histologic s-a depistat frecvența crescută a adenocarcinomului și a carcinomului cu celule scaumoase, urmate de carcinomul cu celule mici și mari. Cu părere de rău, numai 38 (12,3%) au fost diagnosticați cu cancer pulmonar I stadiu. Majoritatea pacienților au fost depistați cu cancer pulmonar stadiul II - 152 (49,2%) urmați de cancer pulmonar stadiul III - 80 (21,5%) și stadiul IV - 39 (12,6%). Rezultatele obținute confirmă datele unor autori [1,3,4,8] care remarcă diagnosticarea tardivă a cancerului pulmonar. Studiile altor autori [4,6,8,10] efectuate în ultimii ani demonstrează, că aplicarea comună a câtorva tehnici de intervenție bronhoscopică (biopsia bronhoscopică și periere, biopsia bronhoscopică ultrasubțire și periaj ghidat de radiografie, biopsie bronhoscopică autofloriscentă și periaj) măresc simțitor rata diagnosticării precoce a cancerului pulmonar. Unii autori, insistă pe noile nanotehnologii, care ar putea facilita vizualizarea la nivel celular și chiar molecular a cancerului pulmonar pentru a-l diagnostica în stadiile începătoare [2,3,5].

Concluzii:

1. Debutul cancerului pulmonar nu este specific și evoluează sub „masca” altor patologii bronhopulmonare: pneumonii comunitare cu evoluție trenantă,

pneumonii comunitare repetate, BPCO acutizări, tuberculoză pulmonară, astm bronșic ș. a.

2. Pacienții supuși tratamentului ambulatoriu inefficient, cu patologii bronhopulmonare, timp de 3 săptămâni necesită investigare timpurie fibrobronhoscopică pentru excluderea cancerului pulmonar.

3. Pentru stabilirea precisă a ariei de extindere a procesului canceros cu stadializarea exactă, e necesară o abordare diagnostică complexă: pe lângă tehnicile de rutină (examenul radiologic, fibrogastroscoopia) trebuie de folosit TC, tomografia cu rezonanță magnetică.

4. De perspectivă este rezolvarea diagnosticului precoce de cancer bronhopulmonar prin studii genetice, care vor scoate în evidență markerii depistării cancerului pulmonar la etapa precancer.

Bibliografie

1. Cetinkaya E., Veyseller B., Yildirim Y.S., Akcoy F., Ozgiil M.A., Gençoğlu A., Altin S. *Value of autofluorescence bronchoscopy in patients with laryngea I cancer* J Larijngol otol. 2011 Feb; 125 (2); 181-7. Epub 2010 Nov 9.
2. Imyanitov E.N., Togo A.N., Hanson K.P. *Sear ching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and abstacles*. Cancer Lett. 2004.204.3-14.
3. Janne P.A., Engelman I.A., Johnson B.E. *Epidermal growth factor receptor mutations în non-small-cell lung cancer: implication for treatment and tumor biology*, J. Clin. Oncol., 2005. 23. 3227-3234.
4. Jin F.G., Li W.P., Mii D.G., Chu D.L., Fu E.Q., Xie Y.H., Lu J.L., Sun Y.H. *Joint application of 7 interventional pulmonology methods in early diagnosis of lung cancer* Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2009 Jun 23; 89 (24): 1667-71.
5. Lerman C., Berretini W. *Elucidating the role of genetic factors în smoking behavior and nicotine dependence*. Am I. Med. Genet B Neuropsychiat. Genet. 2003. 118. 48-54.
6. Li Y., Li X., Sui X.Z., Bu L., Zhou Z.L., Yang F., Liu Y.G., Zlao H., Li J.F., Liu I., Jiang G.C., Wang I. *Comparison of the autofluorescence bronchoscope and the wite light bronchoscope in airway examination* Chin J Cancer. 2010 Dec; 29 (12): 1018-22.
7. Lynch T. *Advanceb NSCLC. Tradițional chemoterapy meets novel biologic agents*. Medscape Conference Coverage, based on sele sessions at the ASCO 2001.
8. Sanz-Santos J., Andreo F., Sanchez D., Castella E.,

Llatjos M., Bechini J., Guarsch I., Lopez De Castro P., Roca J., Parra I., Monso E. *Usefulness of a lung cancer rapid diagnosis specialist clinic. Contribution of ultrasoundbronchoscopy*. Arch Bronconeumol. 2010 Dec; 46 (12): 6405.

9. Трахтемберг А.Х., Чиссов В.И. *Клиническая онкопульмонология* М., 2000.

10. Thiberville L., Salaiin M. *Bronchoscopic advances: on the way to the cells*. Respiration 2010; 79 (6): 441-9 Epub 2010 May 12.

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele unui studiu retrospectiv a unor aspecte clinico-paraclinice la pacienții depistați cu cancer pulmonar. Debutul cancerului pulmonar frecvent evoluează sub „masca” altor patologii bronhopulmonare și în majoritatea cazurilor se depistează tardiv.

Cuvinte cheie: Cancer pulmonar, patologii bronhopulmonare, depistare tardivă.

Summary

This article presents the results of a retrospective study of clinical and paraclinical aspects in patients with lung cancer. The onset of the lung cancer often develops under the guise of the other lung diseases.

Keywords: Lung cancer, lung diseases, late detection.

Резюме

В статье представлены результаты ретроспективного исследования пациентов с раком легких. Установлено, что дебют рака легких часто протекает „под маской” другой патологии бронхиальной системы.

Ключевые слова: Рак легких, патологии бронхиальной системы, позднее выявление.

ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL AL TUMORILOR MEDIASTINALE

Valentin Martalog¹, Ina Popa², Rodica Tarnaruțcaia², Olga Ceban³

¹Conferențiar universitar
Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie
de Campanie

USMF „Nicolae Testemițanu”

²Medic rezident Catedra Hematologie,
Oncologie și Terapie de Campanie
USMF „Nicolae Testemițanu”

[.vmartalog@mail.ru](mailto:vmartalog@mail.ru)

Introducere

Formațiunile mediastinului (tumorile și chisturile) constituie 3-7% în structura maladiilor oncologice. Mai frecvent ele sunt depistate la persoanele în

vârstă de 20-40 de ani. Din toate tumorile mediastinului 80% sunt benigne, iar 20 – maligne [6, 8].

În general, tumorile mediastinale sunt rare. Locul amplasării lor în mediastin, depinde de vârsta pacientului. La copii, tumorile se întâlnesc în mediastinul posterior, sunt de origine neurogenă și de obicei benigne.

La adulți de cele mai multe ori tumorile sunt situate în mediastinul anterior și sunt de regulă, limfoame maligne sau timoame depistate mai frecvent la persoanele între 30 și 50 de ani.

Aproximativ 50-70% din tumorile benigne și chisturile mediastinului, constituie descoperiri radiologice ocazionale. Simptomatologia tumorilor este dictată de evoluția și topografia lor. În tumorile benigne cu creștere lentă mediastinul se adaptează la volumul tumorii, chiar și în cazurile tumorilor de dimensiuni mari. Tumorile maligne în majoritatea cazurilor au o evoluție mai agresivă.

În ultimele decenii au fost realizate progrese esențiale în unul din cele mai tinere domenii ale chirurgiei toracelui – chirurgia mediastinului. Perfecționarea tehnicilor chirurgicale a contribuit la creșterea operabilității și ameliorarea rezultatelor postoperatorii în tumorile mediastinului. Deseori stadiul tumorilor maligne este stabilit numai în timpul intervenției chirurgicale și după examenul morfologic al biopsatului recoltat intraoperator [1,2,8].

În tumorile benigne, chisturile mediastinului și în tumorile maligne operabile tratamentul de elecție este cel chirurgical – extirparea tumorii. Însă în unele cazuri volumul intervenției chirurgicale depinde nu numai de răspândirea procesului patologic, dar și de starea generală a bolnavului [3,4,6,7].

Tratamentul chirurgical este indicat pentru tumorile localizate care îndeplinesc condițiile de operabilitate (absența metastazelor, afectarea doar a ganglionilor limfatici regionali). În unele cazuri, bolnavii cu tumori mediastinale în stadiu avansat pot fi operați după tratamentul chimioterapic preoperator.

Scopul lucrării

Evaluarea metodelor diagnostice și ale intervențiilor chirurgicale utilizate la bolnavii cu tumori mediastinale.

Material și metode de cercetare

Lucrarea include analiza rezultatelor tratamentului chirurgical a 82 de pacienți, cu tumori mediastinale, tratați în secția chirurgie toraco-abdominală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2005-2010. Din 82 de pacienți cu tumori mediastinale au fost 27 bărbați (32,92%) și 55 femei (67,08%) (Fig.1).

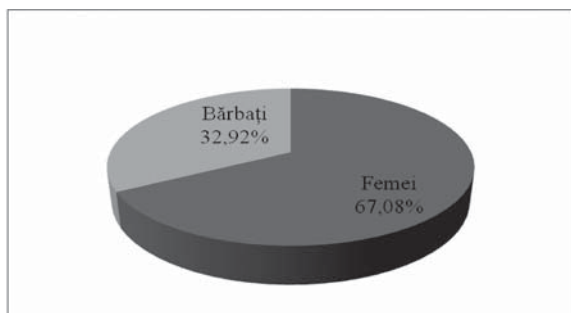


Fig. 1. Repartizarea bolnavilor după sex

Repartizarea bolnavilor după sex relevă o incidență mai înaltă a tumorilor mediastinale la femei în comparație cu bărbații, raportul fiind 2:1.

Vârsta bolnavilor investigați a fost între 14 – 68 ani, media constituind 36,4 ani.

Repartizarea bolnavilor cu tumori mediastinale în dependență de vârstă este prezentată în fig. 2.

Din imagine se vede că tumorile mediastinale se întâlnesc mai frecvent la vârsta cuprinsă între 21 și 50 de ani.

La toți bolnavii spitalizați în secție au fost efectuate explorări clinice și paraclinice cum ar fi: analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma, spirometria, radiografia toraci-

că în două proiecții (față + profil), radioscopia polipozițională și tomografia mediastinului.

La 10 bolnavi cu tumori mediastinale a fost efectuată fibrobronhoscopia (FBS). Tomografia computerizată (TC) a toracelui și mediastinului a fost efectuată la 45 de pacienți. La necesitate au fost efectuate USG organelor cavității abdominale, fibroesofagogastroduodenoscopia (FEGDS), echocordului, radioscopia și radiografia baritată a esofagului și stomacului. La 15 pacienți cu miastenie a fost efectuată electromiografia (EMG) preoperatorie.

Rezultate proprii și discuții

Pentru a trata o tumoră mediastinală este necesar de a cunoaște date importante privind sediul, forma, dimensiunile ei, concreșterea acesteia cu structurile și organele adiacente și structura morfologică a tumorii.

Diagnosticul tumorilor mediastinale începe cu examenul radiologic, fiind metoda de bază în depistarea opacităților din mediastin. Metodele imagistice utilizate în diagnosticul tumorilor mediastinale sunt: radiografia toracică din față și profil, radioscopia polipozițională și TC a toracelui. Concluzia radiologică a bolnavilor cu tumori mediastinale este prezentată în figura 3.

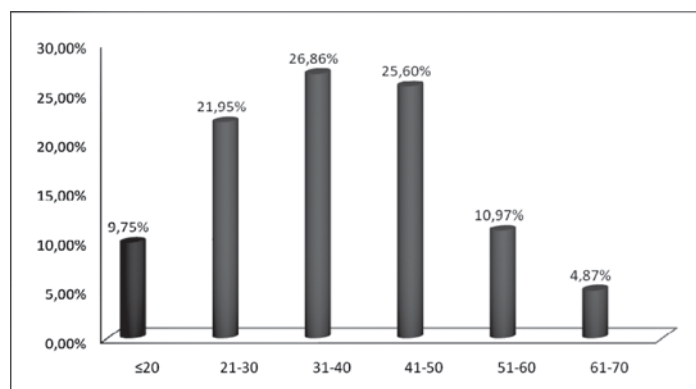


Fig. 2. Repartizarea bolnavilor cu tumori mediastinale în dependență de vârstă

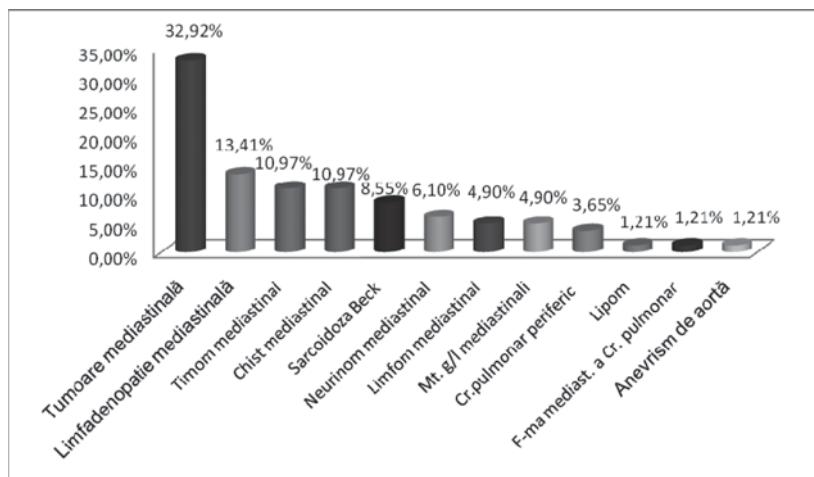


Fig. 3. Reprezentarea grafică a concluziilor radiologice

Tabelul 1

Căile de acces utilizate în intervențiile chirurgicale la compartimentele mediastinului

Căile de acces chirurgicale	Localizarea tumorii						Total	
	Mediastinul anterior		Mediastinul mediu		Mediastinul posterior		Nr. bolnavilor	%
	Nr. bolnavilor	%	Nr. bolnavilor	%	Nr. bolnavilor	%		
Sternotomie mediană incompletă	9	10,98	1	1,21	-	-	10	12,19
Sternotomie mediană totală	2	2,44	3	3,65	-	-	5	6,09
Toracotomie antero-laterală	36	43,92	1	1,21	10	12,19	47	57,32
Toracotomie laterală	13	15,87	5	6,09	2	2,44	20	24,40
Total	60	73,21	10	12,16	12	14,63	82	100

În baza examenului radiologic au fost descrise următoarele concluzii:

- Tumoare mediastinală – 27 pacienți (32,92%);
- Limfadenopatie mediastinală – 11 pacienți (13,41%);
- Timom mediastinal – 9 pacienți (10,97%);
- Chist mediastinal – 9 pacienți (10,97%);
- Sarcoidoza Beck – 7 pacienți (8,55%);
- Neurinom mediastinal – 5 pacienți (6,10%);
- Limfom mediastinal – 4 pacienți (4,90%);
- Metastaze în g/l mediastinali – 4 pacienți (4,90%);
- Cancer pulmonar periferic – 3 pacienți (3,65%);
- Lipom – 1 pacient (1,21%);
- Forma mediastinală a Cr. pulmonar – 1 pacient (1,21%);
- Anevrism de aortă – 1 pacient (1,21%).

Tomografia computerizată a toracelui a fost efectuată la 51 (62,19%) din 82 de pacienți cu tumori mediastinale. Rezultatele TC sunt prezentate în fig. 4.

Concluziile tomografiei computerizate a toracelui au fost următoarele: tumoare mediastinală – 15 pacienți (29,41%), timom mediastinal – 14 pacienți

(27,45%), limfadenopatie mediastinală – 8 pacienți (15,68%), sarcoidoza Beck – 4 pacienți (7,86%), Mt. g/l mediastinali – 3 pacienți (5,88%), neurinom mediastinal – 2 pacienți (3,92%), chist mediastinal – 2 pacienți (3,92%), hemangiom cavernos, cancer pulmonar periferic, anevrism de aortă a câte un pacient, respectiv 1,96%.

Determinarea căilor de acces chirurgical spre mediastin este de mare folos la efectuarea intervenției chirurgicale. De regulă, calea de acces chirurgical este aleasă în conformitate cu localizarea, dimensiunile și caracterul tumorii [5]. Căile de acces chirurgical utilizate spre diferite compartimente ale mediastinului sunt prezentate în tabelul 1.

În tumorile cu sediu în mediastinul anterior calea de acces prin toracotomie antero-laterală a fost utilizată la 36 pacienți (43,92%), la 13 bolnavi (15,87%) – toracotomie laterală și în 11 cazuri (13,43%) calea de acces a fost prin sternotomie mediană. În tumorile localizate în mediastinul mediu abordul chirurgical prin toracotomie laterală a fost utilizat la 5 pacienți (6,09%), sternotomie mediană – la 4 bolnavi (4,86%) și într-un caz (1,21%) calea de acces a fost prin toracotomie laterală. La bolnavii cu tumori în mediastinul posterior a fost utilizată calea de acces prin toracotomie antero-laterală la 10 pacienți (12,19%), iar în

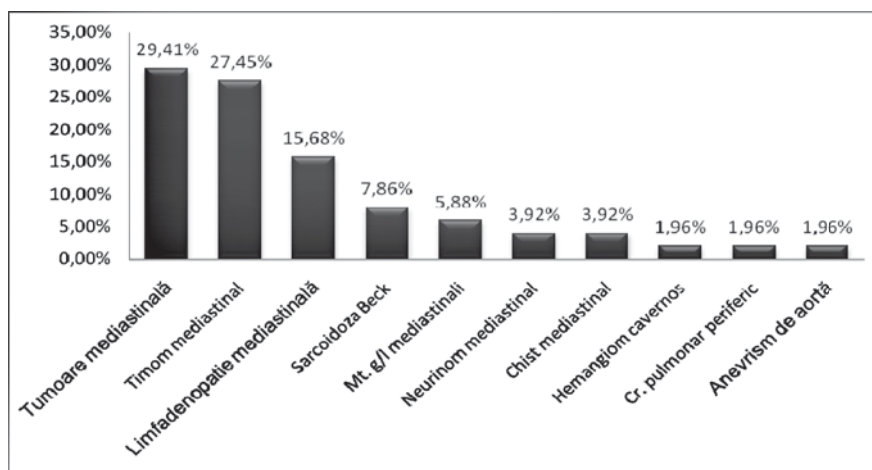


Fig. 4. Concluziile TC a toracelui

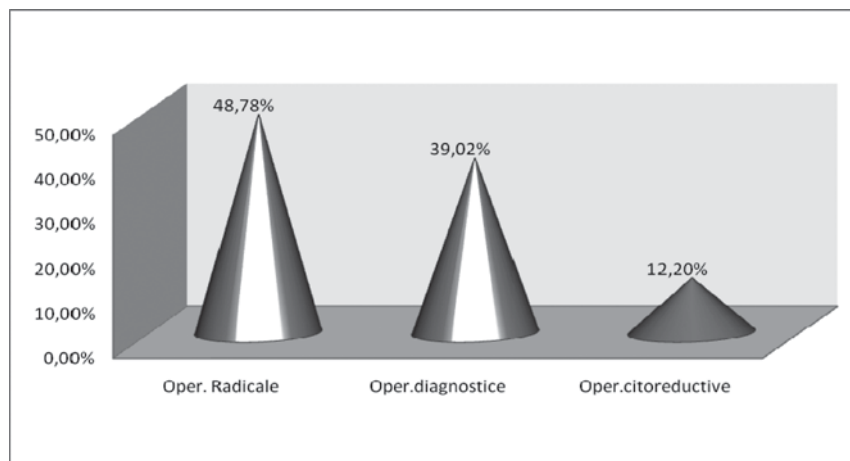


Fig. 5. Tipurile de intervenții chirurgicale

două cazuri abordul chirurgical a fost prin toracotomie laterală efectuat la 2 bolnavi (2,44%).

Dezvoltarea vertiginoasă din ultimele decenii a anesteziologiei și terapiei intensive au făcut posibile intervenții chirurgicale complicate la mediastin axate spre extirparea tumorii. Însă în unele cazuri, din motivul proceselor inflamatorii paratumorale, infiltrării tumorii în organele adiacente, operațiile radicale (extirparea tumorii) nu au fost posibile. În aceste cazuri au fost efectuate operații citoreductive, care includ exereza parțială a tumorii și intervenții chirurgicale diagnostice cu colectarea unui fragment din tumoră pentru analiza morfologică.

Tipurile intervențiilor chirurgicale utilizate la pacienții cu tumori mediastinale sunt prezentate în figura 5.

Cele mai multe intervenții chirurgicale au fost radicale și efectuate la 40 de pacienți (48,78%), cu tumori mediastinale urmate de operații diagnostice – 32 bolnavi (39,02%) și citoreductive utilizate la 10 pacienți (12,20%).

În rezultatul intervențiilor chirurgicale la bolnavii cu tumori mediastinale a fost stabilită morfologia tumorilor care a stat la baza diagnosticului clinic definitiv, iar în procesele maligne a determinat aplicarea tratamentului combinat sau complex.

Structura histologică a tumorilor mediastinale operate este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Divizarea după origine și structura morfologică a tumorilor mediastinale în urma intervențiilor chirurgicale

Rezultat histologic	Nr. abs.	%
Timom	23	29,49
Sarcoidoza Beck	15	19,27
Chist mediastinal	6	7,69
Limfom Hodgkin	6	7,69
Tumoră malignă	6	7,69

Neurinom	5	6,41
Lipom	3	3,84
Teratom	3	3,84
Țesut limfoid	2	2,56
Țesut fibros	2	2,56
Neurosarcom	1	1,28
Fibrosarcom	1	1,28
Fibrom	1	1,28
Ganglioneurofibrom	1	1,28
Proces nediferențiat	1	1,28
Seminom	1	1,28
Mt. de melanom malign	1	1,28
Total	78	100

Utilizarea intervențiilor chirurgicale a permis verificarea morfologică la 78 (95,12%) din 82 de pacienți cu tumori mediastinale. Cea mai frecventă tumoră depistată în mediastin a fost timomul – 29,49%, urmat de sarcoidoza – 19,27%, limfomul Hodgkin și chistul mediastinal a câte 7,69% și neurinomul stabilit în 6,41% din cazuri.

Concluzii:

1. Metodele imagistice utilizate în diagnosticul tumorilor mediastinale, stau la baza depistării lor și oferă date importante despre localizarea, forma și dimensiunile tumorii.

2. A fost stabilit abordul chirurgical în conformitate cu compartimentul mediastinului, care în mare măsură determină succesul intervenției chirurgicale.

3. Evaluarea intervențiilor chirurgicale în tumorile mediastinului a permis stabilirea caracterului operațiilor cum ar fi: operații radicale, citoreductive și diagnostice.

4. Verificarea morfologică a tumorii prin metoda chirurgicală, a permis stabilirea spectrului de tumori mediastinale și a diagnosticului clinic definitiv.

Bibliografie

1. David J. Sugarbaker, Raphael Bueno, "Adult Chest Surgery", Ediția 2009, capitolul 8, subcapitolele 67 și 68.
2. Holman Craston W. - *Diseases and tumors of the mediastin*. In: Bronhopulmonary diseases and related disorders, Ed. Harper-Row, New York, 1972.
3. Carpinisan C., Stan A. - *Patologia chirurgicală a toracelui*, Ed. Medicală, București, p. 15-33.
4. Coman Gh. C., Coman C. B. - *Patologie chirurgicală toracică în Tratatul de patologie chirurgicală, (sub redacție Proca E.)* vol. V., partea a III-a, Ed. Medicală, București, 1991, p. 11-18.
5. Horvat T., Oancea T. Cordos L. *Tumorile mediastinale*. Căi de abord, dificultăți, Jurnalul de chirurgie toracică vol. I, nr. 1, 1996, pag. 33-37.
6. Oancea T., Cojocea V. *Timusul*, Ed. Militară, București, 1986.
7. Romeo-Milea Cotulbea, Fane Ghelase. *Chirurgie toracică*. Ed. didactică și pedagogică București 1999. P. 223-256.
8. А.А.Вишнеvский, А.А.Адамян. *Хирургия средостения*, "Медицина" Москва, 1977, стр. 32-41.

Rezumat

În articol sunt expuse unele aspecte ale diagnosticului și tratamentului chirurgical a 82 de pacienți cu tumori mediastinale. Este demonstrată importanța examenului radiologic în depistarea tumorilor mediastinale. Autorii prezintă căile de acces chirurgical spre compartimentele mediastinului și tipurile de operații efectuate în tumorile mediastinului. De asemenea în articol este prezentată structura morfologică a tumorilor mediastinale stabilită prin utilizarea metodelor chirurgicale. Verificarea morfologică a permis stabilirea spectrului de tumori mediastinale și a diagnosticului clinic definitiv.

Cuvinte-cheie: Tumori mediastinale, structură morfologică, metode chirurgicale.

Summary

In this article are presented some issues of diagnosis and surgical treatment of 82 patients with mediastinal tumors. The importance of radiological examination is proved in the detection of mediastinal tumors. Also in this article is presented the morphological structure of mediastinal tumors identified through the surgical method. Morphological testing allowed us to establish the spectrum of mediastinal tumors and the clinical final diagnosis.

Keywords: Mediastinal tumors, morphological structure, surgical methods.

Резюме

В статье описаны некоторые аспекты диагностики и хирургического лечения 82 больных с опухолями средостения. Представлена необходимость рентгенологического исследования в диагностике опухолей средостения. Авторы указывают на хирургические доступы к средостению и операции выполняемые при опухолей средостения. В работе представлена гисто-

логическая структура опухолей средостения, которая лежит в основе заключительного диагноза.

Ключевые слова: Опухоли средостения, гистологическая структура, хирургические доступы.

PROFILUL DE RISC CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII SUPUȘI PROCEDURII DE REVASCULARIZARE CORONARIANĂ

Iea Grosul, doctorand,
Institutul de Cardiologie
e-mail: i_grosul@yahoo.com

Introducere. Patologiile cardiovasculare (PCV) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, fiind una din cauzele cele mai frecvente de morbiditate și mortalitate, iar incidența lor este în continuă creștere. Tratamentul cardiopatiei ischemice (CI) include managementul factorilor de risc, tratamentul farmacologic și intervențional [1-4].

Factorii de risc modificabili contribuie esențial la riscul cardiovascular total. Luând în considerație că nivelele majorate ale tensiunii arteriale (TA), dislipidemiile, tabagismul, obezitatea, diabetul zaharat (DZ) și sedentarismul rămân factorii de risc principali ai PCV, determinarea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu CI ar putea contribui la stabilirea unor tactici mai eficiente în prevenția secundară a afecțiunilor cardiovasculare. Pacienții cu patologie cardiovasculară deja constituită au un risc considerabil pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare ulterioare în comparație cu pacienții cu risc cardiovascular major, dar fără patologie cardiovasculară manifestă. Deci, în cazul pacienților cu patologie cardiovasculară este necesară o abordare serioasă a factorilor de risc modificabili prin măsuri mai eficiente ale prevenției secundare [4].

Scopul studiului. Evaluarea profilului de risc cardiovascular la pacienții supuși procedurii de revascularizare coronariană prin stentare.

Material și metode. În studiu au fost incluși 440 pacienți cu cardiopatie ischemică supuși procedurii de angioplastie coronariană prin stentare pe parcursul perioadei 2005-2010 în Institutul de Cardiologie. Evaluarea factorilor de risc a cuprins următorii parametri: lipidograma determinată înaintea procedurii de revascularizare – include nivelul colesterolului total (CT), trigliceridelor (TG), HDL-colesterolul (HDL-C) și LDL-colesterolul (LDL-C); indicele masei corporale (IMC); tabagismul; anamneza erodocolaterală și DZ tip 2. Datele obținute au fost supuse analizei statistice.

Tabelul 1

Repartizarea pe grupe de vârstă a pacienților supuși stentării

Vârsta, ani	Bărbați		Femei		Total		P<0,01
	N	%	N	%	N	%	
≤40	11	2,9	0	0	11	2,5	
40-50	83	22,1	8	12,3	91	20,7	
50-60	175	46,7	23	35,4	198	45	
>60	106	28,3	34	52,3	140	31,8	
Total	375	100	65	100	440	100	

Rezultate. Din totalul pacienților înrolați în studiu 375 (85,2%) au constituit bărbați și 65 (14,8%) femei. Numărul bărbaților a fost de 5,8 ori mai mare ca cel al femeilor. 270 (61,4%) pacienți au fost locuitori urbani și 170 (38,6%) locuitori rurali. Vârsta medie a pacienților a constituit 56,4±0,44 ani (diapazonul de vârstă a fost 25-82 ani), iar structura pe grupe de vârstă se prezintă în felul următor: până la 40 de ani au fost 2,5% (11) pacienți, 40-50 de ani – 20,7% (91), 50-60 de ani – 45% (198) și peste 60 de ani – 31,8% (140) (Tabelul 1).

Numărul cel mai mare de pacienți supuși angioplastiei în cazul bărbaților a fost cuprins în grupa de vârstă 50-60 de ani – 46,7% (175) pacienți, iar în cazul femeilor – peste 60 ani – 52,3% (34) pacienți. Vârsta medie a bărbaților supuși stentării a fost 55,75±0,48 ani, cu aproximativ 4,5 ani mai mică comparativ cu cea a femeilor – 60,14±0,98 ani (p<0,01).

Hipertensiunea arterială (HTA). Din lotul general de pacienți 87 (19,8%) au fost non-hipertensivi, 353 (80,2%) – hipertensivi: 15 (3,4%) – au avut HTA gr. I; 151 (34,3%) – HTA gr. II; 187 (42,5%) – HTA gr. III. Durata HTA anterior efectuării procedurii de angioplastie coronariană a constituit 10,38±0,55 ani (a variat între 1 an și 46 de ani). Tratament antihipertensiv anterior procedurii au administrat 70,9% (253) pacienți. Incidența HTA a crescut cu vârsta (p<0,001) (Tabelul 2).

Dislipidemie. Din lotul general de studiu 159 (39,4%) pacienți cunoșteau că aveau dislipidemie anterior internării în spital. Valorile medii ale fracțiilor lipidice au fost următoarele: CT - 5,25±0,06 mmol/l; TG - 1,93±0,05 mmol/l; HDL-C - 1,23±0,01 mmol/l și LDL-C - 3,08±0,05 mmol/l. Deși statistic nesemnificativ, valorile CT, TG și LDL-C au fost mai mici la pacienții cu vârsta până la 40 de ani (Tabelul 3).

Valori ale CT ≥ 4,5 mmol/l au fost determinate la 233 (56,3%) pacienți, iar la 181 (41,1%) - CT a fost mai mic de 4,5 mmol/l.

Nivele ale TR ≥ 1,7 mmol/l s-au înregistrat la 205 (48,8%) pacienți și mai mici de 1,7 mmol/l – la 215 (51,2%). Nivele ale HDL-C ≥ 1,0 mmol/l la bărbați și ≥ 1,2 mmol/l la femei s-a notat la 359 (85,9%) pacienți și nivele ale HDL-C < 1,0 mmol/l la bărbați și < 1,2 mmol/l la femei – la 59 (14,1%) pacienți.

Obezitatea. Din lotul general pacienții supraponderali au constituit 43,6% (178 pacienți) și cei obezi – 41,2% (168), iar pacienții normoponderali au constituit doar 15,2% (62). IMC mediu a fost 29,14±0,19 kg/m². S-a notat o diferență statistic semnificativă a IMC în conformitate cu grupele de vârstă: până la 40 ani IMC mediu a fost 30,69±1,63 kg/m²; între 40-50 ani – 30,24±0,48 kg/m²; 50-60 ani – 29,29±0,29 kg/m² și peste 60 ani - 28,18±0,94 kg/m² (p<0,01).

Rata pacienților obezi s-a diminuat cu vârsta: până la 40 de ani 50% pacienți erau obezi; între 40-50

Tabelul 2

Repartizarea pacienților cu HTA în conformitate cu grupele de vârstă

HTA	Vârsta, ani								Total	
	≤40		40-50		50-60		>60		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Lipsa HTA	6	54,5	28	30,8	41	20,7	12	8,6	87	19,8
Prezența HTA	5	45,5	63	69,2	157	79,3	128	91,4	353	80,2

Tabelul 3

Lipidograma în funcție de grupele de vârstă

	Vârsta, ani								P
	≤40		40-50		50-60		>60		
	N	mmol/l	N	mmol/l	N	mmol/l	N	mmol/l	
CT	10	4,67±0,15	83	5,29±0,12	189	5,31±0,09	132	5,19±0,1	>0,05
TG	10	1,71±0,25	85	1,97±0,11	189	2,01±0,08	136	1,83±0,1	>0,05
HDL-C	10	1,21±0,03	84	1,24±0,02	188	1,24±0,01	136	1,21±0,02	>0,05
LDL-C	10	2,66±0,13	83	3,02±0,11	184	3,15±0,07	135	3,05±0,07	>0,05

Tabelul 4

Repartizarea pacienților în dependență de IMC și vârstă

		Vârsta, ani								P<0,01
		≤40		40-50		50-60		>60		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
IMC, kg/m ²	18-<25	1	12,5	7	8,7	24	13	30	22,2	
	25-<30	3	37,5	28	35	84	45,4	63	46,7	
	≥30	4	50	45	56,3	77	41,6	42	31,1	
Total		8	100	80	100	185	100	135	100	

de ani – 56,3%; între 50-60 de ani – 41,6% și peste 60 de ani – 31,1% (p<0,01). IMC mediu la bărbați a constituit 29,04±0,21 kg/m² și la femei 29,66±0,55 kg/m² (p>0,05).

La pacienții înrolați în studiu se evidențiază o relație direct proporțională între IMC și nivelele CT și TG. În cazul IMC între 18 și 25 kg/m² nivelul CT a fost 5,07±0,16 mmol/l, iar al TG 1,57±0,11 mmol/l; pentru IMC 25-30 kg/m² – CT a fost 5,25±0,08 mmol/l și TG – 1,9±0,08 mmol/l; în cazul IMC ≥30 kg/m² - valoarea CT a constituit 5,29±0,1 mmol/l și TG - 2,11±0,1 mmol/l. În cazul nivelelor de TG diferența între grupe a fost statistic semnificativă (p<0,05) (Tabelul 4).

Diabetul zaharat. Din totalul pacienților înrolați în studiu, 93 (21,1%) au fost diabetici. Incidenței DZ tip 2 a crescut odată cu vârsta: până la 40 de ani nu a fost nici un pacient diabetic, în grupa de vârstă 40-50 de ani 17 (18,7%) pacienți au avut DZ, între 50-60 de ani – 44 (22,2%) pacienți și peste 60 ani – 32 (22,9%) pacienți. CT și TG la pacienții fără DZ au fost 5,24±0,06 mmol/l și respectiv 1,81±0,05 mmol/l, iar la pacienții cu DZ aceste cifre au fost 5,32±0,13 mmol/l și respectiv 2,39±0,15 mmol/l. Nivelul LDL-C la pacienții cu DZ a fost mai mic comparativ cu pacienții fără DZ, din cauza că valoarea lui a fost determinată conform formulei Friedewald (2,9±0,1 mmol/l vs 3,13±0,05 mmol/l) (Tabelul 5).

Tabagismul. Tabagismul a fost mai frecvent în rândul persoanelor tinere: până la 40 de ani – 40% pacienți au fost fumători, peste 60 de ani – 7,9%. În lotul general de studiu, 80 (20,1%) pacienți erau fumători activi, 147 (40,6%) au fost ex-fumători. Durata medie a fumatului a constituit 24,72±0,83 ani, iar numărul mediu de țigări folosite pe zi – 16,94±1,3.

Numărul maximal mediu de țigări folosite pe zi de către pacienți a fost 25,76±1.

Anamneza eredocolaterală. Anamneza eredocolaterală agravată s-a notat în cazul a 218 (58,3%) pacienți. HTA în rândul rudelor s-a înregistrat în cazul a 165 (46,2%) pacienți; CPI la rude – 101 (28,3%); AVC la rude – 56 (15,7%). Anamneza eredocolaterală pentru DZ tip 2 s-a notat la 52 (14,7%) pacienți. În cazul analizei datelor de la 304 pacienți, moartea subită în rândul rudelor acestor pacienți s-a notat la 32 (10,5%) pacienți; deces al rudelor ca rezultat al AVC – 43 (14,1%); ca rezultat al IM – 33 (10,9%). Istoric familial de afecțiune CV prematură (bărbați <55 ani, femei <65 ani) în rândul rudelor pacienților s-a înregistrat la 61 (17,3%) pacienți. La pacienții mai tineri de 40 ani mai frecvent s-a determinat anamneza eredocolaterală agravată (la 77,8% pacienți), comparativ cu cei cu vârsta peste 60 de ani (52,6%).

La femei comparativ cu bărbații s-a determinat o incidență mai mare a HTA – 61 (93,8%) vs 292 (77,9%) (p<0,001), o frecvență mai mare a anamnezei eredocolaterale agravate – 38 (71,7%) vs 180 (56,1%) (p<0,05), o incidență mai mare la rude a HTA – 32 (66,7%) vs 133 (43%) (p<0,01) și CPI – 21 (43,7%) vs 80 (26%) (p<0,05). Tabagismul a fost mai frecvent în rândul bărbaților – 78 (23,1%) vs 2 (3,3%) (p<0,001). Concomitent la femei nivelele CT și LDL-C au fost semnificativ mai mari comparativ cu bărbații – CT: 5,57±0,16 mmol/l vs 5,2±0,06, mmol/l (p<0,05) și LDL-C: 3,3±0,13 mmol/l vs 3,04±0,05 mmol/l (p<0,05).

Discuții. HTA reprezintă un factor de risc cardiovascular major, incidența căruia este în creștere în legătură cu îmbătrânirea populației și, la nivel mondial,

Tabelul 5

Nivelele colesterolului și trigliceridelor în dependență de prezența DZ

	DZ						Total			P
	Nu			Da			N	M	m	
	N	M	m	N	M	m				
CT, mmol/l	326	5,24	0,06	88	5,32	0,13	414	5,25	0,06	>0,05
TG, mmol/l	331	1,81	0,05	89	2,39	0,15	420	1,93	0,05	<0,001
HDL-C, mmol/l	329	1,23	0,01	89	1,25	0,02	418	1,23	0,01	>0,05
LDL-C, mmol/l	327	3,13	0,05	85	2,9	0,1	412	3,08	0,05	<0,05

aproximativ 62% din accidentele vasculare cerebrale (AVC) și 49% din cauzele PCV sunt atribuite nivelului suboptimal al TA [5]. În studiul de față incidența HTA a crescut cu vârsta – până la 40 ani 45,5% (5) pacienți au fost hipertensivi, iar după 60 ani 91,4% (128) erau hipertensivi ($p < 0,001$).

Nivelul seric al lipidelor este unul din factorii de risc majori ai aterosclerozei, în general, și a patologiei coronariene, în particular. Managementul dislipidemiilor reduce atât mortalitatea cardiovasculară (CV), cât și cea generală [3,5]. Studiile populaționale transversale au determinat existența unei relații între nivelele serice ale colesterolului și mortalitatea CV, iar micșorarea nivelului LDL-colesterolului (LDL-C) seric prin diverse metode (ex. statine, secheștranti de acizi biliari, intervenții chirurgicale de by-pass intestinal) au determinat reducerea evenimentelor CV [6,7,8]. În acest studiu nivele țintă ale LDL-C (mai mici de 1,8 mmol/l) s-au înregistrat doar la 32 (7,8%) pacienți. Valori ale LDL-C între 1,8 – 2,5 mmol/l au fost determinate la 82 (19,6%) pacienți și mai mari de 2,5 mmol/l – la majoritatea pacienților – 299 (72,6%).

Studiile prospective de cohortă au demonstrat o corelație invers proporțională între nivelul seric al HDL-colesterolului (HDL-C) și riscul de evenimente CV. Majoritatea cazurilor de reducere a HDL-C rezultă din majorarea nivelului de trigliceride (TG) sau nivelului apo B și deseori se asociază cu alți indici ai sindromului metabolic. La pacienții înrolați în studiu nivele mai mari ale TR de 1,7 mmol/l s-au determinat la 205 (48,8%) pacienți și nivele ale HDL-C $< 1,0$ mmol/l la bărbați și $< 1,2$ mmol/l la femei – la 59 (14,1%) pacienți. În contrast cu dovezile convingătoare ce demonstrează rolul LDL-C în aterogeneză, datele referitor la TG rămân controversate. Unele studii au raportat că TG colectate non – à jeun prezic evenimentele CV, independent de factorii de risc tradiționali, comparativ cu nivelele TG colectate à jeun. În baza acestor date, prezicerea riscului CV s-ar putea baza pe testul oral de toleranță la trigliceride, analog testului de toleranță la glucoză în diagnosticul diabetului. Recent s-a determinat că TG determinate non – à jeun au prezis AVC, în contrast cu TG à jeun [3].

Câteva studii au sugerat că determinarea apolipoproteinelor A-I și B100 ar prezice mai bine riscul CV în practica clinică. Determinarea colesterolului non-HDL (calculat CT minus HDL-C) permite evaluarea riscului CV aproape la fel ca în cazul determinării nivelului apolipoproteinei B100. Raportul CT/HDL-C rămâne un predictor puternic în evaluarea riscului, superior chiar raportului apoB100/apoA-I [3,6]. În acest studiu valori ale raportului LDL-C/HDL-C mai mari de 3 s-au notat la majoritatea pacienților – 404 (98,3%); valoarea normală < 3 a fost obținută doar

la 7 (1,7%) pacienți. Valori ale non-HDL-C (TC – HDL-C) $\geq 0,8$ mmol/l s-au înregistrat la toți pacienții – 411 (100%) (valoarea țintă a non-HDL-C fiind $< 0,8$ mmol/l).

Majoritatea dislipoproteinemiilor rezultă din totalitatea dereglărilor metabolice observate de ex. la pacienții cu sindrom metabolic, DZ. În studiul de față valorile CT și TG a fost mai mari la pacienții cu DZ tip2. DZ, în special tip2, frecvent determină majorarea TG și reducerea HDL-C. Aceste momente au implicații asupra prognosticului la pacienții cu DZ tip2. Controlul insuficient al diabetului, obezitatea și hiperglicemia moderat-severă pot determina hipertrigliceridemie severă cu chilomicronemie și nivel majorat al VLDL-C. Circa 90% din persoanele cu DZ sunt obeze. Pacienții cu DZ au un risc CV de 2-8 ori mai mare comparativ cu pacienții non-diabetici și aproximativ 75% din toate decesele la pacienții diabetici sunt cauzate de PCV [9].

Rata utilizării tutunului este în creștere printre adolescenți, tineri adulți și femei. În acest studiu tabagismul a fost mai frecvent în rândul persoanelor tinere: până la 40 de ani 40% pacienți au fost fumători. În comparație cu non-fumătorii, persoanele care fumează mai mult de 20 de țigări pe zi au un risc de 2-3 ori mai mare pentru PCV. Numărul de țigări utilizate corelează direct cu incidența IM, morții subite, formarea anevrismului de aortă, patologiei vasculare periferice simptomatice, AVC ischemic și hemoragic, hemoragiilor intracraniene și subarahnoidiene și IM recurent. Renunțarea la fumat reduce mortalitatea prin PCV cu 36%, o reducere a riscului care egalează sau depășește alte măsuri de prevenție secundară, inclusiv folosirea aspirinei, statinelor, beta-blocantelor și IEC [3,6].

Concluzii. În studiul de față s-a constatat că incidența factorilor de risc modificabili la pacienții cu cardiopatie ischemică supuși procedurii de stentare a fost următoarea: pacienții hipertensivi au constituit 81,2%; valori țintă ale LDL-C, mai mici de 1,8 mmol/l, au fost constatate doar la 7,8% pacienți, majoritatea pacienților având valori ale LDL-colesterolului mai mari de 2,5 mmol/l – 72,6%; normoponderali au fost doar 15,2% pacienți; diabet zaharat au avut 21,1% pacienți și 20,1% au fost fumători activi. Determinarea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu cardiopatie ischemică ar putea contribui la stabilirea unor tactici mai eficiente în prevenția secundară a afecțiunilor cardiovasculare și evaluarea riscului în cazul fiecărui pacient ar permite o abordare terapeutică individualizată.

Bibliografie

1. Murray J., Saxena S., Millett C., Curcin V., *Reductions in risk factors for secondary prevention of coro-*

nary heart disease by ethnic group in south-west London: 10-year longitudinal study (1998–2007), *Family Practice*, 2010; 27:430–438.

2. Redfern J., Briffa T., Ellis E., Freedman S.B., *Choice of secondary prevention improves risk factors after acute coronary syndrome: 1-year follow-up of the CHOICE (Choice of Health Options In prevention of Cardiovascular Events) randomised controlled trial*, *Heart*, 2009;95:468–475.

3. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 9th ed., 2012, Elsevier.

4. Vedin O., Hagström E., Stewart R., Brown R., *Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study*, *European Journal of Preventive Cardiology*, 2012; DOI: 10.1177/2047487312444995.

5. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., Albers G.W., *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*, *Stroke*, 2011;42:227–276.

6. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*, *European Heart Journal*, 2012; 33, 1635–1701.

7. Smith Jr S.C., Benjamin E.J., Bonow R.O., Braun L.T., *AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update*, *Circulation*, 2011;124:2458–2473.

8. Gielen S., Sandri M., Schuler G., Teupser D., *Risk factor management: antiatherogenic therapies*, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009 Aug;16 Suppl 2:S29–36.

9. Schnell O., Erbach M., Hummel M., *Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin*, *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2012 Oct;9(4):245–55.

Rezumat

Scopul studiului de față a fost determinarea profilului de risc cardiovascular la pacienții cu patologie cardiovasculară deja constituită, și anume, la pacienții cu cardiopatie ischemică supuși procedurii de revascularizare coronariană prin stentare. Luând în considerație că tratamentul cardiopatiei ischemice (CI) include inclusiv și managementul factorilor de risc, evaluarea factorilor de risc modificabili la acești pacienți ar putea contribui la stabilirea unor tactici mai eficiente în prevenția secundară a afecțiunilor cardiovasculare, iar evaluarea riscului în cazul fiecărui pacient ar permite o abordare terapeutică individualizată.

Cuvinte-cheie: Profil de risc cardiovascular, patologie cardiovasculară, revascularizare coronariană.

Summary

The aim of this study was to determine the cardiovascular risk profile in patients with cardiovascular diseases, namely in patients with ischemic heart disease undergoing

percutaneous coronary interventions with stent implantation. Considering that the treatment of ischemic heart disease includes also the risk factors management, evaluation of modifiable risk factors in these patients will help to establish more effective tactics in secondary prevention of cardiovascular disease and risk assessment for each patient will allow to develop an individualized therapeutic approach.

Keywords: Cardiovascular risk profile, cardiovascular disease, percutaneous coronary interventions.

Резюме

Целью данного исследования было определить профиль сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности у пациентов с ишемической болезнью сердца перенесших процедуры коронарной реваскуляризации с имплантацией стента. Учитывая, что лечение ишемической болезни сердца включает также управление факторами риска, оценка модифицируемых факторов риска у этих больных будет способствовать созданию более эффективных тактик для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и оценка риска для каждого пациента позволит разработать индивидуальный терапевтический подход.

Ключевые слова: Профиль сердечно-сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистые заболевания, коронарная реваскуляризация.

PARTICULARITĂȚILE ELECTROCARDIOGRAFICE LA COPII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESEȚIALĂ

Olga Schițco, doctor în medicină, conf. univ.;
Adela Stamati, doctor în medicină, conf. univ.;

Olga Nicolova, rezident pediatru

Departamentul Pediatrie

USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: skitko-844@rambler.ru

e-mail: adela62@mail.ru

Introducere

Problema hipertensiunii arteriale esențiale (HTAE) la copii și adolescenți prezintă o direcție actuală în cardiologia pediatrică. Valoarea tensiunii arteriale în copilărie este cel mai bun factor predictiv al tensiunii arteriale la adult și, deși valorile acesteia cresc odată cu înaintarea în vârstă și se corelează cu sexul și talia, ele tind să se mențină pe aceeași percentilă de-a lungul vieții – “efectul tracking”. Existența certă a fenomenului de tracking pentru presiunea sanguină și apariția leziunilor unor organe țintă la copilul și adolescentul cu HTAE reprezintă argumente im-

portante că bolile cardiovasculare și alte efecte asupra organelor țintă induse de HTAE își au originea în copilărie.

Afectarea cardiovasculară este cea mai importantă afectare a unor organe țintă în cadrul HTAE, la copil principalele modificări descrise fiind hipertrofia ventriculară stângă (HVS), factor de risc independent pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară și creșterea grosimii intima-media carotidiană, cert demonstrată în corelație cu importanța creșterii valorilor tensionale. Conform datelor diferitor studii, HVS se întâlnește la circa 1/3 dintre copiii cu HTAE primar depistată și crește proporțional în cazul celor cu HTAE persistentă și în asociere cu alți factori care determină HVS.

Electrocardiograma (ECG) standard continuă să fie un excelent mijloc de evaluare cardiologică neinvazivă mai ales prin largă sa accesibilitate și prin bogata susținere cu datele acumulate de-a lungul timpului.

Dezvoltarea în ultimele decade a electrofiziologiei diagnostice și intervenționale intracardiace la adult și extinderea acestor proceduri începând din anii '90 ai secolului trecut și la vârsta pediatrică, a modificat spectaculos abordarea diverselor cardiopatii la copii, inclusiv cu modificări de tip HVS, fără a minimaliza importanța ECG de suprafață.

Material și metode de cercetare

În acest studiu au fost incluși 54 de pacienți cu HTAE (42 băieți și 12 fete) cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani (vârsta medie $16,3 \pm 0,12$), și un grup de control format din 22 de pacienți normotensivi, internați în secția cardiologie a ICȘDOSMșiC în perioada februarie 2010 – martie 2012. Acești copii anterior n-au fost supuși terapiei antihipertensive. Criteriul principal de includere în studiu a fost prehipertensiunea, HTAE gradul I-II. Criterii de excludere au fost: HTAE severă (gr. III), insuficiența cardiacă cronică (gradul III-IV CF NYHA), angina pectorală, aritmiile severe. Diagnosticul de HTAE a fost stabilit când valoarea medie a TA depășea percentila 95 corespunzătoare vârstei, sexului și înălțimii [8].

La toți pacienții a fost efectuată ECG standard și Ecocardiografia (EcoCG). Pentru determinarea prezenței HVS s-a efectuat calcularea indicelui Sokolov-Lyon cu ajutorul formulei: $R (V5/V6) + S (V1/V2) > 4.5 \text{ mV}$ sau 45 mm. Toate rezultatele au fost prelucrate conform tabelelor centilice după vârstă [5,7].

EcoCG transtoracică a fost aplicată tuturor pacienților și a urmărit evaluarea prezenței/ absenței HVS. Masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) a fost apreciată după formula Devereux. $MMVS =$

$0,80 [1,04 (SIV + DtDVS + PPVS)3 - (DtDVS)3] + 0,6 [1,4]$. HVS a fost apreciată în funcție de indicile de masă al miocardului ventriculului stâng (IMMVS), după formula: $IMMVS = MMVS / \text{înălțime}^{2,7}$. HVS a fost stabilită atunci când valorile IMMVS după tabela centilică în funcție de vârstă și sex depășeau percentila 95, adică, pentru băieți $39,36 \text{ g/m}^{2,7}$, iar pentru fete $36,88 \text{ g/m}^{2,7}$ [3,8]. A fost apreciată semnificația diagnostică ECG și EcoCG a semnelor de HVS.

Având în vedere rolul sistemului nervos vegetativ în reglarea mecanismelor electrofiziologice s-a efectuat cardiointervalografia (CIG) la toți pacienții. Toate investigațiile instrumentale au fost efectuate în secția de diagnostic funcțional a IMSP ICȘDOSMC.

Rezultate și discuții

Studiind distribuția copiilor pe grupe de vârstă în lotul de studiu s-a constatat că predominau copii de 15-17 ani (70,4%), iar grupa de vârstă 11-14 ani – 24,1%. Acest rezultat poate fi pe de o parte determinat de creșterea prevalenței TA cu valori mari odată cu vârsta, fapt confirmat și de celelalte studii efectuate pe populație pediatrică, efectului de „halat alb” mai probabil în rândul copiilor de vârstă școlară decât în rândul adolescenților, precum și de existența anumitor comportamente nocive care favorizează apariția HTAE, cum ar fi alimentația nesănătoasă a copiilor de vârstă școlară, fumatul și altele.

În dependență de sex HTAE s-a depistat mai frecvent la sexul masculin și a constituit – 77.70% (42) de cazuri, iar la sexul feminin procentajul a fost mai mic – 22.30%. Acest rezultat este concordant cu datele din literatură care arată valori mai mari ale TA la sexul masculin la vârsta pubertară [1,3].

Din numărul total de pacienți cu HTAE aflați sub supraveghere 39 (72.2%) aveau gradul I (\geq de percentila 95), 12 (22.2%) bolnavi prezentau gradul II (\geq de percentila 99) și mai puțini erau cu semne de prehipertensiune (între centilele 90 și 95) – 3 (5.6%) de bolnavi. Distribuția copiilor în funcție de gradul HTAE arată o pondere mai crescută a celor cu HTAE gradul I. Rezultatele obținute trebuie să atragă atenția medicilor asupra screeningului precoce al HTAE la copii și adolescenți pentru prevenirea complicațiilor majore.

Examenul ECG standard a înregistrat ritm sinusal în 100% din cazuri, în 32 cazuri (59,3%) ritmul era neregulat. Alte dereglări de ritm înregistrate: bradicardie sinusală – 9,3% (5), tahicardie sinusală – 14,8% (8), extrasistole supraventriculare – 2 (3,7%), extrasistole ventriculare – 1 (1,85%). De asemenea s-au înregistrat tulburări de conductibilitate: bloc incomplet de ram drept a fascicolului Hiss – 3,7% (2), bloc de ram stâng anterior a fascicolului Hiss – 9,3%

(5), dereglarea proceselor de repolarizare – 11,1% (6), sindromul repolarizării precoce – 7,4% (4). Din lotul total de pacienți cu HTAE în 21 cazuri (38,9%) s-au înregistrat semne de HVS, în 2 cazuri (3,7%) semne de hipertrofie a ventriculului drept (HDV).

Analizând rezultatele datelor ECG, valorile medii ale parametrilor evaluați au fost mai mari în lotul de bază versus cel de control.

Tabelul 1

Valorile medii ale indicilor ECG

Parametrii ECG	Lotul de baza	Lotul de control	p
Durata P (sec)	0,08±0,01	0,06±0,007	<0,01
Durata QRS (sec)	0,08±0,009	0,07±0,008	<0,05
Amplitudinea P (mm)	2,2±0,27	2,0±0,18	<0,01
Durata QT	0,34±0,009	0,28±0,007	<0,05
Durata PQ	0,13±0,01	0,11±0,009	<0,01

Durata și amplitudinea undei P în lotul de bază era net superioară celor din lotul de control (p<0,01), ce poate fi la fel un criteriu în complexul semnelor de HVS. Aceiași tendință a fost observată și la durata intervalelor QRS (p<0,05), QT (p<0,05), PQ (p<0,01), ce corelează cu datele bibliografice referitoare la diagnosticul de HVS [2,6].

HVS a fost apreciată după criteriile: Sokolow-Lyon – R în V6+S în V2>45mm- la pacienții cu HTAE gr.I – 14 (35,9%), cu HTAE gr.II – 4 (33,3%), R în V6>27 mm – la copiii cu HTAE gr.I – 10 (25,6%), cu HTAE gr.II – 3 (25,0%). Raport R/S în V6 > p98 (35mm) – cu HTAE gr.I – 7 (17,9%), cu HTAE gr.II – 2 (16,7%). Hiperfuncție a ventriculului stâng a fost constatată la 18 (33,3%) copii din lotul de bază.

Sensibilitatea ECG în studiul nostru a fost 38,9%, specificitatea 35,3%, eficacitatea diagnostică-52,0%, conform datelor EcoCG respectiv 55,5%, 41,5%, 61,8%.

Sensibilitatea ECG pentru identificarea HVS este scăzută, dar, totuși, hipertrofia detectată prin indicele Sokolow-Lyon este un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare, în timp ce sensibilitatea pentru detectarea hiperfuncției VS e destul de mare.

EcoCG are o sensibilitate mai mare decât ECG în diagnosticul HVS și în predicția riscului cardiovascular și poate ajuta în stratificarea mai precisă a riscului global și în stabilirea terapiei.

Astfel, acest fenomen poate fi explicat prin aceea, că semnele ECG de HVS sunt asociate cu primele schimbări în geometria și structura ventriculului stâng, care includ: întinderea miocitelor, miocardiofibroza, reducerea numărului capilarelor coronariene, care nu sunt întotdeauna însoțite de schimbări în grosimea peretelui. Sensibilitatea metodei ECG are

pondere înaltă pentru detectarea semnelor precoce de HVS, deoarece primele schimbări în geometria și structura ventriculului stâng nu sunt întotdeauna însoțite de schimbări în grosimea peretelui.

Conform datelor CIG la lotul de bază tonusul vegetativ simpaticotonic s-a depistat la 51.9% (28), vagotonic – 13.0% (7), eutonic – 35.1% (19). Reacție vegetativă hipersimpaticotonică a fost evidențiată la 56.6% (30), normotonică – la 33.3 % (18), eutonică – la 11.1% (6). În lotul de bază și cel de control la pacienții cu semne de HVS a predominat tonus vegetativ simpaticotonic, reacție vegetativă hipersimpaticotonică. Este cert faptul, că activitatea sistemului nervos simpatic prezintă veriga centrală în dezvoltarea HVS la copii cu HTAE.

Concluzii:

1) Studiul nostru a determinat, că cea mai frecventă modificare a ECG de suprafață la copiii cu HTAE este HVS, ce denotă afectarea miocardului ca organ țintă în 38,9% cazuri.

2) Relația dintre manifestările clinice și semnele ECG de HVS a fost mai evidentă la pacienții cu HTAE gr.I și durata bolii mai puțin de 1an (35.9%), iar la cei cu HTAE gr.II – în 33,3% pacienți. S-a determinat o interdependență dintre dinamica acuzelor multiple la debutul bolii și gradul de HTAE, mai pronunțată la pacienții cu HTAE gr.II.

3) Sensibilitatea metodei ECG de apreciere a HVS a constituit 38,9%, iar EcoCG-55,5%, specificitatea, respectiv, fiind de 35,3% (pentru ECG) și 41,5% (pentru EcoCG), cu semnificația diagnostică 52,0% (pentru ECG) și 61,8% (pentru EcoCG), respectiv.

4) La copiii cu HTAE se înregistrează tulburări vegetative cu influențe simpatice excesive, care se manifestă inițial la 51,9% de cazuri, inclusiv cu reacție vegetativă hipersimpaticotonică în 56,6% de pacienți, dintre care examenul ECG a confirmat prezența HVS în 51,5%, fapt care confirmă rolul hipersimpaticotoniei în dezvoltarea HVS la copii cu HTAE.

Bibliografie

- Allen H., Gutgesell H., Clark E., Driscoll D. *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Pediatrics Book Collection, 7th ed., 2008. 1680 p.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*. The JNC 7 Report. JAMA ,2003; 289: 2560-72.
- Jancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., et al. *Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document*. J Hypertens 2009; 27:2121–58.

4. *Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007*; Eur Heart J., 2007, 28:1462- 14536.

5. Levy D., Anderson K., Savage D. *Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study*. Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.

6. Lurbe E., Cifkova Renata, Cruickshank K. și al. *Management of high blood pressure in children and adolescents recommendations of the European Society of Hypertension*. J of Hyperten, 2009; 27(9):1719-1742.

7. Lue Hung-Chi et al. *ECG in the child and adolescent: normal standards and percentile charts*. Blackwell Futura, 2007, p. 36, 72, 75.

8. *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Pediatrics, 2004, revizia 2007, 114(2): 555-576.

Rezumat

Problema hipertensiunii arteriale esențiale la copii și adolescenți prezintă o direcție actuală în cardiologia pediatrică, unde hipertrofia ventriculară stângă este factor de risc cardiovascular independent. În acest studiu au fost incluși 54 de pacienți cu HTAE (42 băieți și 12 fete) cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani (vârsta medie 16,3±0,12), și un grup de control format din 22 de pacienți normotensivi. Protocolul de studiu a inclus efectuarea ECG, EcoCG și CIG după metode unificate recunoscute. Sensibilitatea metodei ECG de apreciere a HVS a constituit 38,9%, iar EcoCG-55,5%, specificitatea, respectiv, fiind de 35,3% (pentru ECG) și 41,5% (pentru EcoCG), cu semnificația diagnostică 52,0% (pentru ECG) și 61,8% (pentru EcoCG), respectiv.

Cuvinte-cheie: Hipertensiune arterială, copii, cardiologie pediatrică.

Summary

The problem of essential hypertension in children and adolescents has a current direction in pediatric cardiology, where left ventricular hypertrophy (LVH) is an independent cardiovascular risk factor. In this study included 54 patients with essential arterial hypertension (42 boys and 12 girls) aged between 10-17 years (mean age 16.3 ± 0.12), and a control group of 22 normotensive patients. The study protocol included ECG, EcoCG and CIG after the unified recognized methods. Assessing the sensitivity of ECG LVH was 38.9%, and EcoCG-55.5%, specificity respectively, being 35.3% (for ECG) and 41.5% (for EcoCG), diagnostic significance 52, 0% (for ECG) and 61.8% (for EcoCG), respectively.

Keywords: Hypertension, children, pediatric cardiology.

Резюме

Проблема гипертонической болезни у детей и подростков в настоящее время актуальна в детской кардиологии, где гипертрофия левого желудочка является

независимым фактором сердечно-сосудистого риска. В этом исследовании наблюдались 54 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией (42 мальчика и 12 девочек) в возрасте от 10-17 лет (средний возраст 16,3 ± 0,12), и контрольная группа 22 пациента с нормальным артериальным давлением. Протокол исследования включал ЭКГ, ЭхоКГ и КИГ по общепринятым методикам. Оценка чувствительности ЭКГ при гипертрофии левого желудочка составила 38,9%, а ЭхоКГ -55,5%, специфичность, соответственно, являясь 35,3% (на ЭКГ) и 41,5% (для ЭхоКГ) с диагностическим значением 52, 0% (для ЭКГ) и 61,8% (для ЭхоКГ).

Ключевые слова: Гипертония, дети, детская кардиология.

VALOAREA ECOGRAFIEI ÎN PROGNOZAREA REZULTATELOR PERINATALE LA FETUȘII DIAGNOSTICAȚI CU RETARD DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

Petru Stratulat, dr.hab.în med., prof. univ.,
Liliana Fuior-Bulhac, doctorand imagistică,
Daniel Cozma, neonatolog.
IMSP Institutul de Cercetări Științifice în
Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și
Copilului, Chișinău, Republica Moldova.
Email: lilianafuior@yahoo.com 069178781

Introducere

Retardul de creștere intrauterină a fătului (RCIU) reprezintă o complicație severă a sarcinii, asociată des cu o morbiditate și mortalitate perinatală severă [1]. Odată diagnosticată se impune necesitatea de a calcula riscul de deces intrauterin către cel de a induce o prematuritate iatrogenă. Dopplerografia vaselor circuitului fetomaternal permite de a stabili gradul compromiterii intrauterine a fătului în sarcinile cu risc sporit. Severitatea redistribuției sangvine fetale demonstrează gradul adaptării fetale și furnizează informație referitor la faptul cât timp se mai poate prelungi sarcina [2,3].

Nașterea prematură reprezintă o problemă a sănătății asociată cu risc înalt de dizabilități intelectuale, sensoriale și de comportament [4-6].

O bună parte din feteșii prematuri o constituie feteșii cu RCIU, [7] care sunt expuși unei hipoxii cronice și subnutriției pe parcursul vieții intrauterine. Evaluarea funcției placentare prin efectuarea dopplerografiei arterei ombilicale reprezintă standardul diagnostic pentru stabilirea diagnosticului de RCIU [8]. Odată cu agravarea stării intrauterine a fătului

afectat de RCIU se activează mecanismele compensatorii care constau în redistribuția circulației sanguine către organele de importanță vitală, așa-numitul „brain-sparing effect”. Rămâne destul de controversat dacă acest fenomen indică un risc sporit de afectare a țesutului cerebral sau prezintă doar un mecanism de protecție [9,10]. Inițial, la debutul patologiei efectul de protecție cerebrală se manifestă printr-o reducere a raportului cerebro-placentar, care este prezent practic la toți feteșii cu RCIU [11]. Odată ce insuficiența placentară progresează, se produce o descreștere mai vădită a rezistenței pe artera cerebral medie (ACM), fapt ce corelează cu stabilirea stării de hipoxemie [12,13].

De asemenea nu este destul de elucidată informația științifică referitor la impactul gradului de retard fetal asupra consecințelor perinatale, deaceia s-a impus necesitatea studiului efectuat.

Scopul lucrării prezentate este de a stabili raportul dintre datele obținute la efectuarea ecografiei, cu accentul pe dopplerografie, la feteșii diagnosticați cu RCIU cu rezultatele obținute în perioada neonatală precoce.

Material și metode. Este planificat un studiu de pronostic. Pe parcursul anului 2010-2012 la Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului au fost diagnosticate 76 cazuri cu RCIU cu vârsta gestațională cuprinsă între 24.0 și 37.0 s.a. 13(17.1%) din ei au decedat intranatal, cauza fiind starea funcțională extrem de gravă a feteșilor și au fost excluși din studiul prezent.

Examenul ecografic a fost efectuat la aparatul de ecografie Esaote My Lab 40 produs în anul 2008. Pentru cercetare au fost selectați 76 de feteși cu RCIU cu vârsta gestațională cuprinsă între 24.0 și 37.0 s.a. 63 de feteși au fost repartizați în două loturi: Lotul 1 ($n_1=32$) – feteșii care au avut hipoxie intrauterină cronică și Lotul 2 ($n_2=31$) – feteșii care nu au prezentat date pentru hipoxie intrauterină cronică.

S-a efectuat fetometria prin măsurarea diametrului biparietal (BPD), circumferința craniană (HC), circumferința abdominală (AC) și lungimea femurului (FL). S-au folosit normogramele Hadlock. S-a efectuat dopplerografia arterei ombilicale, uterine și ACM. Grupele de pacienți au fost împărțite în dependență de gradul de insuficiență circulatorie. Pentru studiu s-a folosit de clasificarea insuficienței circulatorii propuse de M. Medvedev (1996) care presupune:

- Gradul I

A. dereglarea circulației utero-placentare cu flux fetoplacentar normal.

B. dereglarea circulației fetoplacentare cu indici utero-placentari păstrați.

- Gradul II – dereglarea la nivelul ambelor circulații, fără a atinge nivele critice.

- Gradul III-flux 0 sau revers flow pe a. ombilicală cu indici normali sau patologici pe aa. uterine.

Grupurile au fost divizate în modul următor: I grup – lipsa modificărilor hemodinamice, al II-lea grup – insuficiență circulatorie (IC) grad I (IA+IB), al III-lea grup – IC gradul II, al IV-lea grup – IC III.

Datele Dopplerografiei efectuate prenatal la feteșii diagnosticați cu RCIU au fost comparate cu rezultatele echilibrului acido-bazic a nou născuților (pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3 , BE), cu scopul de a stabili posibilitatea de prognozare după indicii velocimetrice efectuate pe vasele fetale a stării de hipoxie intrauterină obținute după naștere. Concomitent s-a studiat sensibilitatea și specificitatea fluxurilor Dopplerografice pe ACM pentru prognozarea stării de hipoxie intrauterină a fătului. Totodată s-a încercat de a corela gradul de retard fetal, după datele fetometriei, cu rezultatele obținute postpartum. Gradul I a fost considerat deviația de la valorile standarde a circumferinței abdomenului (AC) mai mult de 2 săptămâni, gradul II – cu 3-4 săptămâni, gradul III – mai mult de 4 săptămâni.

Veridicitatea rezultatelor obținute a fost determinată prin calcularea erorii standard (ES), testului chi-patrat (χ^2) și pragului de semnificație (p).

Rezultate

Au fost examinați 76 de feteși cu vârsta gestațională cuprinsă între 24.0 și 37.0 s.a.

Din ei 13 feteși au decedat antenatal (Tab. 1).

Tab. 1

Mortalitatea antenatală în grupul de feteși examinați

Numarul total de feteși	Născuți prematur	Decedați antenatal
76	63 (82,9%)	13 (17,1%)

Decesuri antenatale au fost înregistrate în toate grupele de vârstă, însă este de remarcat faptul că la o vârstă gestațională mai precoce gradul de retard fetal era mai mic, ceea ce denotă faptul că cu cât este mai mic termenul gestațional cu atât e mai mare riscul de deces antenatal. De asemenea am menționa că au predominat formele simetrice de RCIU, ce dovedește de un retard agresiv, ce se manifestă prin afectarea nu numai a proceselor hipertrofice dar și hiperplazice. Practic la toți feteșii decedați s-au înregistrat fluxuri avansate de IC, doar într-un singur caz asociat cu IC gradul I decesul a survenit din cauza decolării masive a placentei normal inserate. În așa mod putem constata că apariția IC la făt, și în special a IC gradul III prezintă un factor de risc sporit pentru deces antenatal (Tab. 2).

Tabelul 2

Gradul de IC și RCIU la feteșii decedați antenatal

Termenul de gestație (s.a.)	IC grad I (cazuri)	IC grad II (cazuri)	IC grad III (cazuri)	Masa (gr.)	Grad RCIU (s.a. DS AC)		Forma RCIU (simetric S, asimetric A)
					>2	2	
< 28 4 (30.77%)	-	1	3	495.25±52.23	>2	2	S 3
					3-4	1	A 1
					>4	1	
28-32 5(38.46%)	1	-	4	754.8±209.85	>2	-	S 4
					3-4	-	A 1
					>4	5	
33-37 4(30.77%)	1	-	3	1138.5±472.21	>2	-	S 4
					3-4	1	A 0
					>4	2	

Tabelul 3

Corelarea dintre termenul de gestație a feteșilor afectați de RCIU și scorul Apgar înregistrat la naștere

Termenul de gestație s.a.	Numarul feteșilor	Masa medie la naștere (gr.)	Percentila masei la naștere	Apgar 1 min (puncte)			Apgar 5 min (puncte)		
				≤3	4-6	≥7	≤3	4-6	≥7
< 28	2(3,5%)	556±191.6 (420-691)	2±2.83 (0-4)	1(50%)	1(50%)	0	0	2(100%)	0
28-32	23(36.5%)	1108±202.13 (615-1450)	6±3.1 (0-9)	2(8.7%)	14 (61%)	7 (30.3%)	0	8 (34.8%)	15 (65.2%)
33-37	38(60%)	1858±380,4 (970-2353)	5±3.1 (0-9)	0	8(21.1%)	30(78.9%)	0	3(8%)	35 (92%)

Diagnosticul de RCIU a fost mai des diagnosticat la termenul de gestație mai mare de 33 s.a. S-a observat că odată cu avansarea termenului de gestație, scorul Apgar crește, ceea ce permite să concludem că cu cât mai târziu se manifestă RCIU, cu atât starea nou-născutului la naștere este mai favorabilă (Tab. 3). Din 63 de cazuri soldate cu naștere prematură a nou-născuților vii, 6 feteși (18.8 ± 6.91%) din lotul 1 și, 12 feteși (38.1 ± 6.91%) din lotul 2 nu au avut modificări hemodinamice (p<0.05). Repartizarea feteșilor din loturile de cercetare în funcție de gradul de insuficiență circulatorie este prezentată în Tabelul 4.

Tabelul 4

Repartizarea feteșilor din loturile de cercetare în funcție de gradul de insuficiență circulatorie (abs.)

Grade	$L_1, n_1=32$	$L_2, n_2=31$
Gradul I	6	9
Gradul II	12	7
Gradul III	8	3
Total	26	19
$\chi^2=3.18, \text{gr.l.}=2, p>0.05$		

Așa dar, în lotul 1 rata feteșilor care au avut diferite grade de insuficiență circulatorie este de 83.9 ± 6.60%, iar în lotul 2 – 61.3 ± 8.61% (p<0.05).

Analizând datele Dopplerografice s-a stabilit că nou-născuții ce nu prezentau date de hipoxie intrauterină cronică (lotul 2) în grupul I au fost 11 (35.5%) cazuri, grupul II 6 (19.4%) cazuri și grupul III 14

(45.1%) cazuri, pe când nou-născuții ce aveau date pentru hipoxie intrauterină s-au divizat în modul următor: gradul I – 8 (25.0%), gradul II – 4 (12.5%) cazuri și gradul III – 20 (62.5%) cazuri ($\chi^2=1.91, \text{gr.l.}=2, p>0.05$). S-a observat că insuficiența circulatorie era prezentă atât la feteșii din lotul I cât și la cei din lotul II, dar s-a constatat că odată cu avansarea gradului de insuficiență circulatorie, rata copiilor născuți în stare de hipoxie cronică crește (Fig.1).

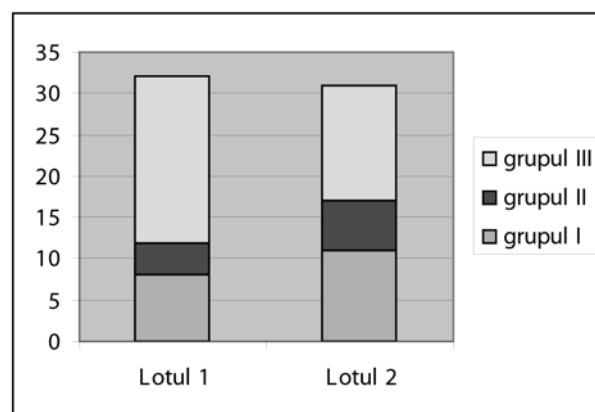


Fig.1. Structura loturilor de cercetare în funcție de hipoxie intrauterină cronică (%)

Date pentru acidoza metabolică decompensată au fost înregistrate la 3 (15.8± 8.37%) nou-născuți cu prezența gradului II IC obținut la examenul Dopplerografic intrauterin și la 1(9.9±9.0%) cu gradul III IC, ceea ce denotă faptul că starea decompensa-

Tabelul 5

Corelarea dintre rezultatele perinatale cu termenul de gestație, forma și gradul RCIU

Termenul de gestație	Gradul RCIU după deviația standard (DS) a AC	Forma retardului (numărul de cazuri) după datele fetometriei	SDR (cazuri)			Acidoză metabolică (cazuri)			Morbiditate (cazuri)	Mortalitate neonatală precoce (cazuri)	
			Debut	Mediu	Grav	compensat	subcompensat	decompensat			
< 28	>2s.a.	Simetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Asimetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	
	3-4 s.a.	Simetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Asimetrică	1	-	-	1 (50%)	-	1(50%)	-	1(50%)	1 (50%)
	>4 s.a.	Simetrică	1	1(50%)	-	-	-	1(50%)	-	1(50%)	1(50%)
		Asimetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28-32	>2s.a.	Simetrică	1	-	-	-	1(4,35%)	-	-	1(4,35%)	-
		Asimetrică	6	1(4,35%)	2(8,7%)	-	-	4(17,4%)	-	1(4,35%)	-
	3-4 s.a.	Simetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Asimetrică	2	1(4,35%)	-	1(4,35%)	-	-	1(4,35%)	1(4,35%)	1(4,35%)
	>4 s.a.	Simetrică	7	1(4,35%)	1(4,35%)	2(8,7%)	4(17,4%)	2(8,7%)	1(4,35%)	2(8,7%)	-
		Asimetrică	7	2(8,7%)	2(8,7%)	1(4,35%)	1(4,35%)	1(4,35%)	1(4,35%)	1(4,35%)	1(4,35%)
33-37	>2s.a.	Simetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Asimetrică	7	-	1(2,6%)	-	-	-	-	2(5,2%)	1(2,6%)
	3-4 s.a.	Simetrică	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Asimetrică	7	-	1(2,6%)	-	-	1(2,6%)	1(2,6%)	1(2,6%)	-
	>4 s.a.	Simetrică	8	-	1(2,6%)	-	2(5,2%)	1(2,6%)	1(2,6%)	1(2,6%)	1(2,6%)
		Asimetrică	16	-	-	1(2,6%)	3(7,8%)	2(5,2%)	3(7,8%)	2(5,2%)	1(2,6%)

tă fetală este caracteristică unui grad avansat de IC. Modificarea indicilor velocimetrice pe ACM cu stabilirea raportului cerebro-placentar subunitar a fost prezent în 10 (32.3±8.39%) cazuri în Lotul 2 și în 21 (65.6±8.39%) cazuri din lotul 1(p<0.05). Astfel, putem concluda că apariția schimbărilor fluxurilor velocimetrice pe ACM este frecvent însoțită de hipoxie intrauterină, fapt ce este frecvent menționat în literatura de specialitate [12,13].

Sensibilitatea ACM pentru prognozarea stării de hipoxie fetală constituie 67.7% și specificitatea este egală cu 64.3%. ACM în 1.1 ori majorează probabilitatea de apreciere a hipoxiei intrauterine (raportul probabilității pozitiv –RP+ este egal cu 1.1).

Examinând rezultatele perinatale a nou-născuților diagnosticați cu RCIU în raport cu termenul de gestație și gradul de retard fetal după numărul de săptămâni de întârziere în creștere conform datelor antropometrice a circumferinței abdomenului (AC) și forme RCIU s-a stabilit că, cu cât termenul de gestație este mai mic iar gradul de retard fetal mai mare, cu atât frecvența și gradul de apariție a SDR și acidozei metabolice crește. Acelaș lucru se poate constata și analizând morbiditatea nou-născuților și mortalitatea neonatală precoce. S-a constatat de asemenea că forma simetrică a RCIU este mai des diagnosticată la fetușii ce au un grad mai sever de întârziere în creștere dar fără a avea careva impact asupra rezultatelor perinatale (Tab.5).

În 55 cazuri cu RCIU a fost necesar de îngrijirea nou-născuților în secția de terapie intensivă cu durata medie de internare de 7 zile (1-15 zile).

Datele prezentate mai sus coincid cu datele literaturii, care au demonstrat că copiii născuți cu RCIU prezintă un risc înalt de a dezvolta complicații neonatal, așa ca acidoza perinatală, hipoglicemia, patologii pulmonare și enterocolită necrotizantă și de a avea o durată mai îndelungată de spitalizare. Astfel stabilirea percentilei pentru greutate și datele fetometriei pot furniza date mai reale pentru prognosticul perinatal a acestor nou-născuți [14-16].

Concluzii:

1. Dopplerografia prezintă o metodă noninvazivă informativă în scop de apreciere a stării intrauterine a fătului și gradului de compromitere a acestuia.
2. Hipoxia intrauterină a fătului este mai des înregistrată la fetusii la care este prezentă insuficiența circulatorie și în special la cei ce au gradul II-III de insuficiență circulatorie.
3. Apariția schimbărilor patologice pe ACM reprezintă un criteriu veritabil pentru prognozarea stării de hipoxie intrauterină a fătului.
4. În studiul nostru s-a observat, cu cât termenul de gestație este mai mic iar gradul de retard fetal mai mare, cu atât numărul nou-născuților compromiși crește.
5. Fetușii afectați de RCIU au o rată sporită de spitalizare în secțiile de terapie intensivă cu dezvoltarea unei morbidități și mortalități sporite.

Bibliografie

1. Marsál K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 127–135.

2. Baschat AA. *Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 111–118.
3. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. *Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 119–125.
4. Soria-Pastor S., Padilla N., Zubiaurre-Elorza L., Ibarretxe-Bilbao N., Botet F., Costas-Moragas C., Falcon C., Bargallo N., Mercader J.M., Junque C. *Decreased regional brain volume and cognitive impairment in preterm children at low risk. Pediatrics* 2009; 124: e1161–1170.
5. Kok J.H., Prick L., Merckel E., Everhard Y., Verkerk G.J., Scherjon S.A. *Visual function at 11 years of age in preterm-born children with and without fetal brain sparing. Pediatrics* 2007; 119: e1342–1350.
6. Oberklaid F., Sewell J, Sanson A., Prior M. *Temperament and behavior of preterm infants: a six-year follow-up. Pediatrics* 1991; 87: 854–861.
7. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. *Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet* 2008; 371: 75–84.
8. SOGC Clinical Practice Guidelines. *The use of fetal Doppler in obstetrics. J Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 601–607.
9. Kok J.H., Prick L., Merckel E., Everhard Y., Verkerk G.J., Scherjon S.A. *Visual function at 11 years of age in preterm-born children with and without fetal brain sparing. Pediatrics* 2007; 119: e1342–1350.
10. Roza S.J., Steegers E.A., Verburg B.O., Jaddoe V.W., Moll H.A., Hofman A., Verhulst F.C., Tiemeier H. *What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population. Am J Epidemiol* 2008; 168: 1145–1152.
11. Turan O.M., Turan S., Gungor S., Berg C., Moyano D., Gembruch U., Nicolaides K.H., Harman C.R., Baschat A.A. *Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167.
12. Hecher K., Snijders R., Campbell S., Nicolaides K. *Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10–15.
13. Rizzo G., Capponi A., Arduini D., Romanini C. *The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 963–969.
14. Cristiane Ortigosa Rocha, Roberto Eduardo Bitar, and Marcelo Zugaib *Neonatal Outcomes of Late-Preterm Birth Associated or Not with Intrauterine Growth Restriction Obstet Gynecol Int.* 2010; 2010: 231842.
15. Pallotto E.K., Kilbride H.W. *Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun; 49(2):257-69.
16. Gilbert W.M., Danielsen B. *Pregnancy outcomes*

associated with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun; 188(6):1596-9; discussion 1599-601.

Rezumat

Retardul de creştere intrauterină a fătului (RCIU) prezintă o complicaţie serioasă a sarcinii, des asociată cu o morbiditate şi mortalitate sporită.

Scopul. Stabilirea corelării dintre datele obţinute la efectuarea ecografiei prenatal cu rezultatele obţinute în perioada neonatală precoce.

Material şi metode. Pentru studiu au fost selectaţi 76 fetuşi cu RCIU cu vârsta gestaţională 24-37 s.a., din care 13 au murit antenatal.

S-a efectuat fetometria şi dopplerografia vaselor sistemului fetoplacentar. Rezultatele au fost corelate cu cele a echilibrului acido-bazic a nou-născutului. De asemenea, pentru prognozarea stării de hipoxie intrauterină fetală, s-a studiat sensibilitatea şi specificitatea arterei cerebrale medii (ACM).

Rezultate. În 6 cazuri din I grup ($18,8 \pm 6,91\%$) şi în 12 din al II-lea grup ($38,1 \pm 6,91\%$) nu au fost înregistrate modificări hemodinamice ($p < 0,05$). S-a observat că odată cu avansarea gradului de insuficienţă circulatorie numărul fetuşilor în I grupă era mult mai mare decât în I grup. Modificarea indicilor velocimetrice pe ACM şi prezenţa raportului cerebro-placentar subunitar a fost prezent în 10 cazuri ($32,3 \pm 8,39\%$) în grupul II şi în 21 ($65,6 \pm 8,39\%$) cazuri în I grup ($p < 0,05$).

S-a observat o corelare între RCIU după datele fetometriei şi apariţia stării de hipoxie fetală.

Concluzie. Dopplerografia este o metodă noninvazivă ce poate fi utilizată pentru aprecierea stării intrauterine fetale, gradului de compromitere fetală şi stabilirea momentului oportun pentru declanşarea naşterii.

Cuvinte-cheie: Ecografie, rezultate perinatale, stare fetală.

Summary

Intrauterine fetal growth retardation (IUGR) is a serious complication of pregnancy, often associated with severe perinatal morbidity and mortality. **Purpose:** to determine the relationship between data obtained in performing ultrasound in fetuses diagnosed with IFGR with results obtained in the early neonatal period. Research selected 76 fetuses with gestational IFGR from 24w to up to 37w, 13 of them died in utero. Dopplerography fetomaternal vessels circuit was made. Dopplerography data were compared with results of fluid and electrolyte balance. Simultaneously was studied fetuses ACM sensitivity and specificity for predicting intrauterine fetal hypoxia status. Also there was an attempt to correlate the degree of fetal retardation after fetometry data.

Results. 6 cases ($18.8 \pm 6.91\%$) in group 1 and 12 cases ($38.1 \pm 6.91\%$) in group 2 had no hemodynamic changes ($p < 0.05$). It was observed, that with increasing degree of circulatory insufficiency, fetal number in group I was significantly higher than in group II. The change of velocimetric indexes on the ACM with the establishment

of the cerebro-placental subunit was present in 10 cases ($32.3 \pm 8.39\%$) in Group 2 and 21 cases ($65.6 \pm 8.39\%$) in group 1 ($p < 0.05$). A definite link between grades for fetal growth restriction in the emergence of the state of intrauterine hypoxia was observed.

Conclusion. Dopplerography presents a noninvasive method for assessing informational purposes in order to appreciate intrauterine fetal status, its degree of compromising and its timing and anticipation of fetal distress.

Keywords: Ultrasound, results perinatal, fetal status.

Резюме

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) является серьезным осложнением беременности, часто ассоциируется с тяжелой перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Цель. Определить связь между данными, полученными при проведении ультразвукового исследования плода с ЗВРП и результатами, полученными в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы. Для исследования было отобрано 76 плодов с ЗВРП со сроком беременности от 24 до 37 недель из которых 13 умерли интранатально.

Была проведена фетометрия и доплерография сосудов фето-плацентарной системы. Результаты были сопоставлены с результатами кислотно-щелочного баланса новорожденного.

Одновременно, для прогнозирования внутриутробной гипоксии плода, была исследована чувствительность и специфичность среднечерепной артерии (СМА).

Полученные результаты. В 6 случаях ($18,8 \pm 6,91\%$) из первой группы и в 12 ($38,1 \pm 6,91\%$) из второй группы не были выявлены гемодинамические изменения ($p < 0,05$). Было отмечено, что с увеличением степени недостаточности кровообращения количество плодов в первой группе было значительно выше, чем во второй группе. Изменение кривой скоростей кровотока на СМА и церебрально-плацентарного соотношением менее 1 присутствовало в 10 случаях ($32,3 \pm 8,39\%$) случаев во второй группе и 21 ($65,6 \pm 8,39\%$) случаев в первой группе ($p < 0,05$).

Наблюдалась определенная связь между задержкой роста плода по данным фетометрии и возникновением состояния внутриутробной гипоксии.

Заключение. Допплерография представляет собой неинвазивный метод диагностики, используемый с целью выявления внутриутробного состояния плода, степени внутриутробного страдания и определения наиболее приемлемого момента для родоразрешения.

Ключевые слова: Ультразвук, перинатальные результаты, состояния плода.

TRAUMATISMUL SPLINEI. MODALITĂȚI DE PREZERVARE INTRAORGANICĂ A ȚESUTULUI LIENAL

Olga Belic¹, dr. în medicină, conf. univ.,
Lilian Șaptefrați¹, dr. hab. în medicină, conf.
univ., *Viorel Nacu¹*, dr. hab. în medicină, prof.
univ., *Mihail Ștefanet¹*, dr. hab. în medicină,
prof. univ., *Ilia Catereniuc*, dr. hab. în
medicină, prof. univ., *Efim Aramă¹*, dr. hab.
în științe fizico-matematice, prof. univ., *Irina
Stepanova²*, dr. hab. în medicină, prof. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”¹
Academia de Stat de Medicină din Smolensk²

Dezvoltarea industriei, șantiierelor de construcții, turismului, mecanizarea agriculturii, practicarea sportului în masele largi condiționează creșterea traumatismului care, în ultimii ani, deține un loc important în ceea ce privește morbiditatea și chiar mortalitatea. Conform datelor OMS, în fiecare an în instituțiile sanitare se spitalizează 8-10 mln. de oameni cu traumatisme. Traumatismul asociat grav al toracelui și al abdomenului este unul dintre cele mai severe traumatisme produse atât în timpul conflictelor militare, cât și în viața cotidiană pașnică. Leziunile splinei secundate din traumatisme izolate sau asociate ale abdomenului se întâlnesc în 23-40% din cazuri [4].

Conform analizei traumatismului splinei în Republica Moldova [5], din lotul total de studiu, 296 (33,07%) de pacienți au suportat leziuni ale splinei. Au predominat leziunile splinei rezultate din traumatisme închise – 276 (93,2%) de cazuri, comparativ cu cele deschise – 20 (6,8%) de cazuri ($p < 0,005$).

Majoritatea chirurgilor în caz de rupturi multiple ale splinei, efectuează splenectomie, fiind o decizie argumentată. Indicile agravărilor postsplenectomice, mai ales în traumatismele combinate ale organelor cavității abdominale, este foarte înalt – 11-32%; în leziunile izolate ale splinei, complicațiile infecțioase se întâlnesc mai rar – 0.5-1% din cazuri. Printre complicațiile postsplenectomice un rol deosebit îi revine sepsisului – 2% în leziunile izolate ale splinei [1]. Splenectomia executată la persoane în vârstă fragedă, crește riscul apariției tulburărilor imunologice, poate duce la dereglări funcționale ale organismului, la diminuarea capacităților regenerative.

Sensibilitatea la infecții, predominant la flora pneumococă, la copii după splenectomie, atinge 4%, iar mortalitatea 88%. În legătură cu procentul crescut al complicațiilor după splenectomie, mulți autori

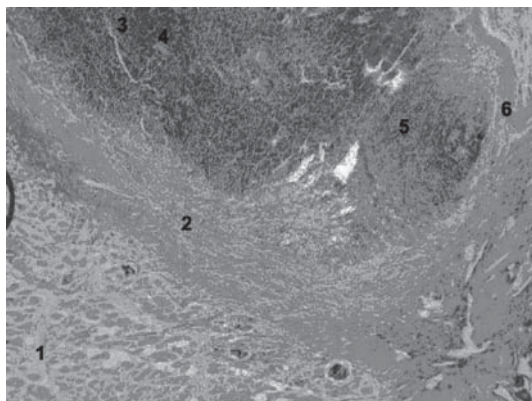


Fig. 1. Prezența țesutului fibros în splină la termenul de 8 zile: 1 – țesut muscular striat; 2 – capsula nou formată; 3 – folicul limfoid; 4 – artera centrală; 5 – un fragment de splină; 6 – capsula splinei. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

preferă tactica păstrării organului integral sau barem parțial [2, 3].

Unica cale radicală care poate preveni imunodepresia după splenectomie, poate fi autotransplantarea țesutului lienal, care cu succes este realizată în unele clinici [6].

Actualul studiu are drept scop recuperarea funcțiilor splinei în cazul splenectomiilor posttraumatice.

Material și metode

Pe un lot constituit din 22 de iepuri Shinshilla, am elaborat tehnica autogrefării țesuturilor lienale. Cercetările au prevăzut autotransplantarea unui fragment lienal (cca 1/3 din volumul splinei intacte și 1/3 a splinei disecată în două fragmente). Materialul respectiv a fost amplasat în grosimea mușchiului drept al abdomenului. În intervalele de timp 8 zile, 2, 3, 4, 5 și 6 săptămâni au fost sacrificate câte trei animale experimentale. Monstrele obținute au fost fixate în

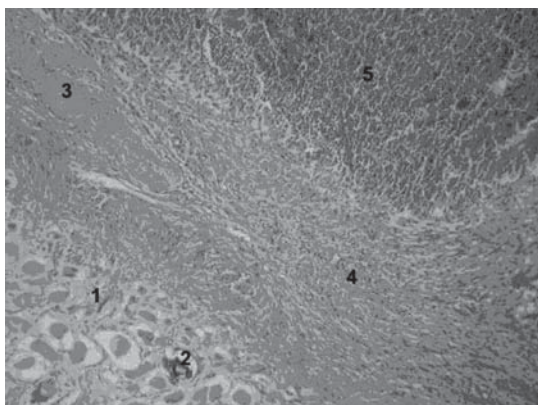


Fig. 3. Splina după 8 zile de la intervenție. (Fragment al fig. 1): 1 – fibrele musculare fără nucleu; 2 – fibrele musculare cu depozitari calcare; 3 – capsula splinei; 4 – țesut fibros; 5 – un fragment de splină. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

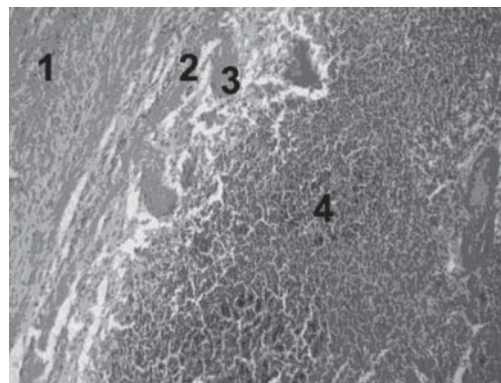


Fig. 2. Capsula splinei, formarea trabeculelor (termenul 8 zile): 1 – țesut fibros; 2 – capsula splinei; 3 – trabecule; 4 – un fragment de țesut lienal. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

soluție de formalină neutră 10%. Explorările histologice au vizat porțiunile de mușchi în care au fost transplantate țesuturile lienale. Histoarchitectonica substratului s-a studiat pe histotopograme, prin colorare cu hematoxilină-eozină.

Rezultate și discuții

Examinarea histopatologică ale grefelor inoculate intramuscular a pus în evidență prezența inflamației cronice, preponderent limfoplasmocitare, cu proliferarea țesutului de granulație și formarea unei capsule conjunctive noi în jurul materialului grefal. În capsula nou formată din țesut conjunctiv sunt depistate vase de tip capilar (fig. 1). Parenchimul lienal își păstrează arhitectonica structurii histologice, cu foliculii limfoizi, dar cu o fibrilogeneză sporită a pulpei lienale.

În regiunea capsulei lienale persistente procesul de organizare este mai puțin evident, el se răspândește și în zonele subcapsulare ale splinei pe traiectul trabe-

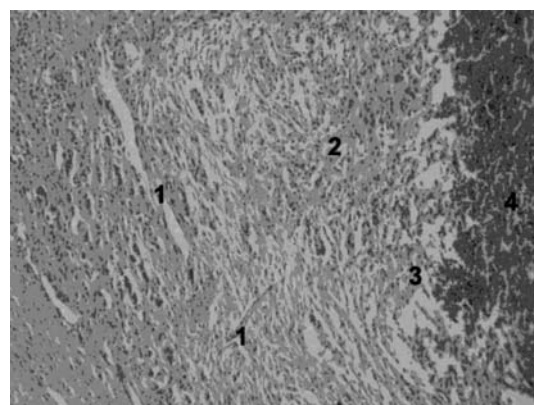


Fig. 4. Structura capsulei nou formate. Grefa splinei după 3 săptămâni de la autotransplantare. 1 – vas de tip capilar; 2 – capsula; 3 – depozitari de hemosiderină; 4 – fragment de țesut lienal. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

culelor lienale (fig. 2). Modificări esențiale se observă și în țesutul muscular adiacent fragmentului splenic transplantat. Fibrele musculare prezintă schimbări distrofice, în unele fibre cu apariția semnelor de necrobioză până la necroză, cu decompoziția elementelor nucleare, iar în altele cu focare de depozitări calcare (fig. 3). În interstițiul conjunctiv a fibrelor musculare se evidențiază edem tisular, în unele zone pronunțat.

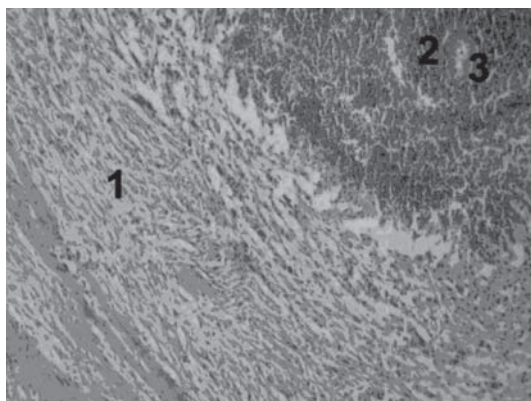


Fig. 5. Structura foliculului limfoid la 3 săptămâni după operație: 1 – capsula nou formată; 2 – folicul limfoid; 3 – artera centrală. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

În termenul de 3 săptămâni grefa din splina transplantată este înconjurată de capsula nou formată care este mai evidentă, structurată, conține fibre de collagen și vase de tip capilar, în unele zone depozitări de hemosiderină în siderofagi. Procesul inflamator este mai limitat cu caracter focar limfocitar (fig. 4).

Parenchimul lienal în termenul de 3 săptămâni devine mai dispersat prin procesul de fibrilogeneză, însă

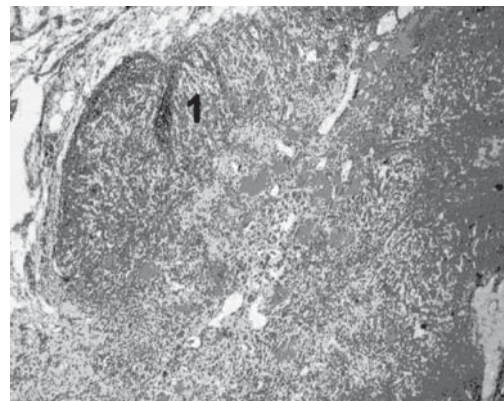


Fig. 6. Grefa lienală cu semne de atrofie a foliculilor limfoide (1) (termenul de observație 3 săptămâni). Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

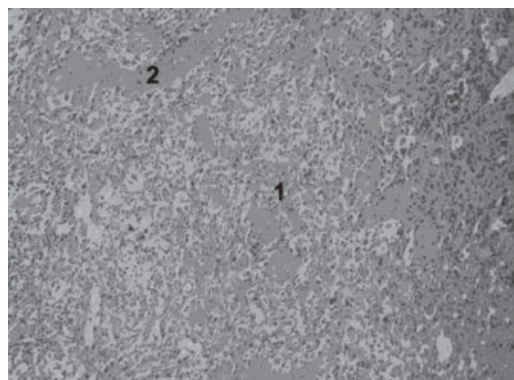


Fig. 7. Pulpa grefei lienale edemațiată (1) cu focare de hialinoză (2). Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

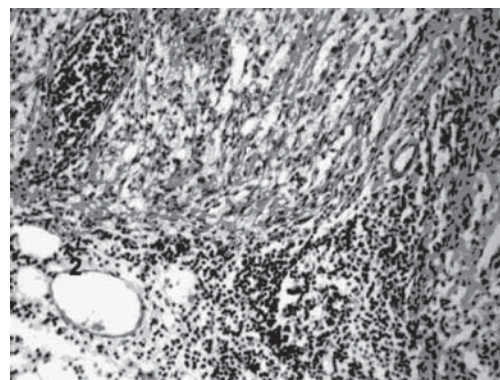


Fig. 8. Infiltrat limfoplasmocitar (1) cu incluziuni lipidice (2) în grefa lienală la 3 săptămâni de la operație. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

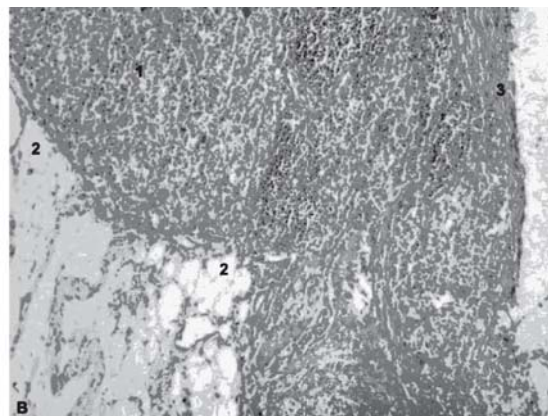
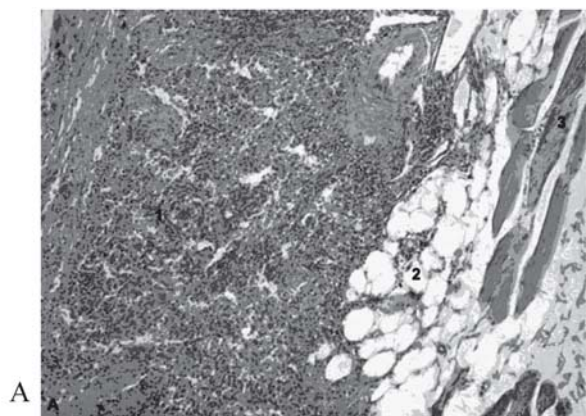


Fig. 9. Infiltrare a capsulei lienale (A) și a parenchimului grefei (B) cu țesut adipos la 4 săptămâni de la operație: A: 1 – grefa splinei; 2 – țesut adipos; 3 – țesut muscular striat; B: 1 – parenchimul lienal; 2 – țesut adipos; 3 – capsula. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

foliculii limfoizi își păstrează structura histologică, se evidențiază artera centrală (fig. 5). Unii foliculi limfoizi sunt în curs de atrofie, cu modificări distrofice și semne de necrobioză a elementelor limfoide (fig. 6), pulpa lienală devine mai voluminoasă și edemațiată, cu focare de hialinoză (fig. 7).

În unele sectoare ale grefei lienale, pe fundalul modificărilor distrofice și atrofice, se observă zone de inflamație limfoplasmocitară, cu mici incluziuni lipidice, care infiltrază parenchimul lienal în porțiunile periferice (fig. 8).

După 4 săptămâni de observație procesul de lipomatoză a grefei lienale este mai accentuat, se observă hiperplazia țesutului adipos, care proliferază cu infiltrație atât în capsulă, cât și în parenchimul lienal păstrat (fig. 9). Cel din urmă își păstrează structura histologică, deși se observă și remanieri atrofice și distrofice în focare pe fundalul inflamației cronice slab pronunțate.

Grefa splinei în termen de 5 săptămâni este înconjurată de o capsulă nou formată, îngroșată, constituită din țesut fibros matur, cu focare de hialinoză (fig. 10). Cantitatea țesutului adipos era mai mare în cazurile în care grefa din 1/3 a splinei era disecată în două

fragmente. În aceste cazuri partea centrală a parenchimului lienal este substituită prin țesut conjunctiv cu o cantitate sporită de hemosiderină, iar porțiunea periferică, subcapsulară, conține folicule limfoide, care se păstrează, deși ele sunt moderat atrofiat și separate de trabecule îngroșate. De la capsula persistentă a splinei, în parenchim pornesc unele trabecule lienale, care se extind în profunzimea grefei unde se „anastomozează” între ele. În unele microzone țesutul conjunctiv este infiltrat de incluziuni lipidice cu diverse dimensiuni (fig. 10, 11).

În țesutul grefei lienale în termenul de 6 săptămâni postoperatoriu persistă aceleași procese fibrozante, parenchimul splinei își păstrează arhitectonica foliculelor lienale cu artera centrală, pulpa rămâne omogenă, puțin edemațiată (fig. 12). De remarcat că structura histologică a materialului grefat se menține fără modificări esențiale, în special, în sectorul adiacent capsulei persistente (fig. 13). În unele porțiuni capsula se separă în straturi (fig. 14). Capsula nou formată a grefei devine bine structurată, din țesut conjunctiv, fără prezența procesului inflamator (fig. 15), ceea ce denotă absența reacției de rejet.

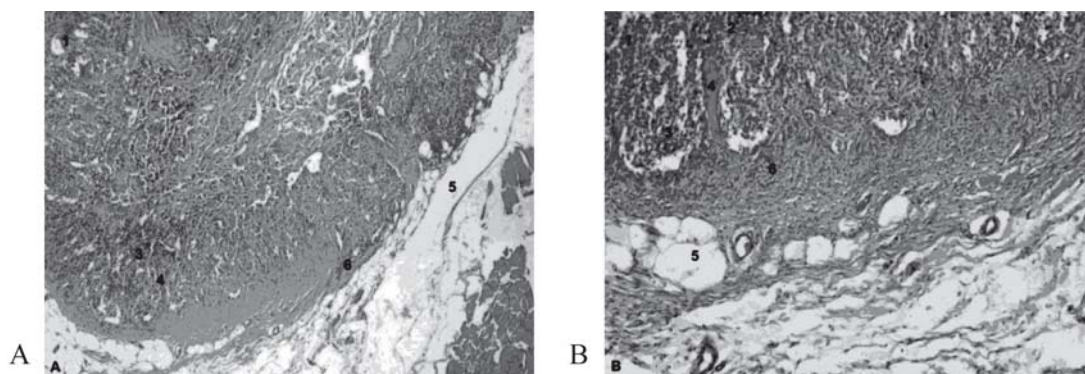


Fig. 10 (A, B). Grefa lienală la 5 săptămâni de experiență. 1 – un fragment de splină; 2 – hemosiderina; 3 – folicul limfoid; 4 – trabecule; 5 – țesut adipos; 6 – capsula; 7 – țesut muscular striat. Colorare: hematoxină-eozină, x 40

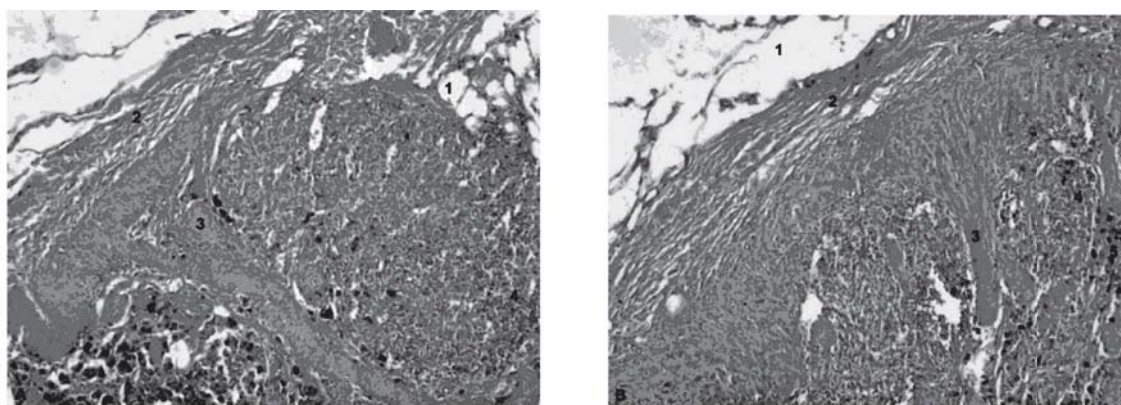


Fig. 11. Fragment de capsulă fibroasă a splinei. (termenul 5 săptămâni). 1 – țesut adipos; 2 – capsula fibroasă; 3 – trabecule; 4 – folicul limfoid; 5 – hemosiderina. Colorare: hematoxină-eozină, x 40



Fig. 12. Folicul limfoid termen de observație 6 săptămâni. 1 – un fragment de splină; 2 – folicul limfoid; 3 – artera centrală. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

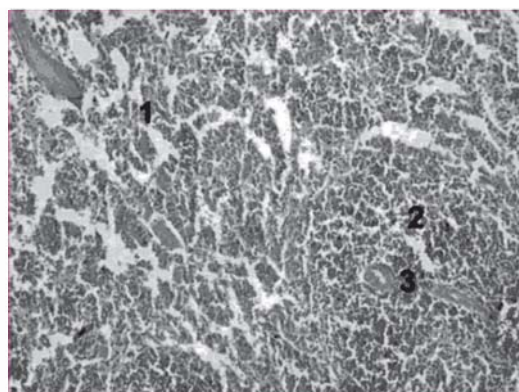


Fig. 13. Structura grefei splinei (termenul de observație 6 săptămâni). 1 – capsula; 2 – focare de fibroză în splina; 3 – folicul limfoid. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

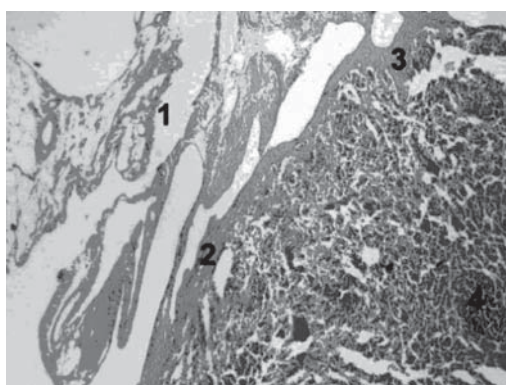


Fig. 14. Folicul limfoid la 6 săptămâni de la grefare. 1 – țesut adipos; 2 – capsula; 3 – trabecule; 4 – folicul limfoid. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

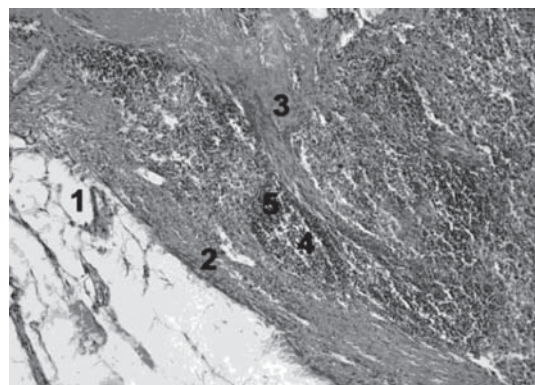


Fig. 15. Capsula nou formată a grefei splinei (termenul de observație 6 săptămâni). 1 – țesut adipos; 2 – capsula; 3 – țesut conjunctiv; 4 – folicul limfoid; 5 – artera centrală. Colorare: hematoxilină-eozină, x 40

Fenomenului regenerării pulpei splinei după splenectomie i se acordă o atenție clinică deosebită. Principalul scop al autotransplantării țesutului lienal după splenectomie o constituie stabilizarea fiziologică a proceselor adaptational-compensatorii, care pot asigura adecvat funcțiile splinei lezate.

O metodă de transplantare a țesutului lienal, care ar fi unanim acceptată nu este elaborată, din multitudinea metodelor de grefare lienală, care permit păstrarea capacităților vitale și funcționarea nominală a structurilor imunocompetente ale splinei, noi am ales grefarea de splină în mușchii peretelui abdominal anterior. Avantajele metodei sunt: mușchiul îndeplinește funcția hemostatică, menține grefa de splină în poziția fixă și plasarea ei nu influențează funcția altor organe.

Babici I.I. și coaut. (2008) au inoculat o porțiune a splinei în ficatul traumatizat cu suturarea capsulei splinei și a ficatului. A fost stabilită complexitatea

structurală și funcțională a transplantului clinic și prin metode histologice.

La bolnavii intervenți chirurgical traumatismul lienal, în perioada postoperatorie îndepărtată, după operațiile organomenajante și autolientransplantare, trombo rezistența peretelui vascular nu se modifică. Schimbarea particularităților reologice ale sângelui în perioada postoperatorie la distanță se manifestă prin creșterea viscozității sângelui la toate modificările vitezei se depistează în 80% din cazuri după splenectomia, în 45% din cazuri după autolientransplantare și în 0,8% după operații organomenajante [8].

K. Shohta, D. Miriam (2005), în baza cercetărilor experimentale, consideră că splina șoarecilor adulți conține celule stem care se pot rapid diferenția în celule funcționale de diverse tulpini. Celule stem splenice Hox 11 posedă un factor-cheie de transcriere embrionară care reglementează organogeneza. În splină celule stem multipotente persistă în decursul

vieții având originea dintr-un embrion primitiv, denumit *aorta-gonad-mezonefros*. Aşadar, constatările multidisciplinare admit prezența, în splina adulților, celulelor stem utile în tratamentul diabetului zaharat, cât și al altor maladii.

Concluzii

1. Implantarea, după splenectomie, a grefelor lienale autologice în mușchiul drept al abdomenului a arătat că fragmentele lienale autogrefate, în timp sunt supuse unui șir de modificări, însă capacitatea de regenerare și viabilitatea lor se păstrează.

2. Metoda de autotransplantare postsplenică a țesutului lienal poate fi considerată o variantă veritabilă a terapiei celulare. Ea necesită studii aprofundate, interdisciplinare, inclusiv imunologice, endocrine etc.

Bibliografie

1. Caditi Ali, de Gara C. *Complications of splenectomy*. The American Journal of Medicine, 2008; 121: 371-375.
2. Ghidirim Gh., Beschieru T., Beschieru E., Iacub V. *Analiza rezultatelor tratamentului leziunilor splinei*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme clinico-chirurgicale, 2006, v. 4, 16-20.
3. Kristoffersen K.W., Mooney D.P. *Long-term outcome of nonoperative pediatric splenic injury management*. Journal of pediatric surgery. 2007; 42 : 1038-1042.
4. Rirshtein B., Roy-Shapira A. *Nonoperative management of blunt splenic and liver injuries in adult polytrauma*. Indian Journal of Surgery, 2007; Vol. 69 (1): 9-13.
5. Rojnovceanu Gh. *Traumatismele abdominale în cadrul politraumatismelor: particularități etiopatogenice, algoritm de diagnostic și management medico-chirurgical*. Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2008.
6. Shapiro A.M., Lakcy J.R., Ryan L.A. *Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen*. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 230-8.
7. Kodama Shohta, Davis Miriam, Faustman Denise L. *Regenerative medicine: a radical reappraisal of the spleen*. Trends in Molecular Medicine. 2005, v.11, nr.6, 271-276.
8. Киричук В.Ф., Шапкин Ю.Г., Масляков В.В. *Показатели системы гемостаза после операций при травме селезенки*. Вестник хирургии, 2008, № 4, 48-52.

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele studiului experimental pe un lot constituit din 22 de iepuri Shinshilla. S-a practicat autogrefarea intramusculară a fragmentelor lienale, precedată de splenectomie. Fragmentele splinei au fost grefate în grosimea mușchiului drept al abdomenului în scop de verificare a viabilității țesuturilor lienale autogrefate. Fragmentele lienale autogrefate suportă în timp un șir de remanieri, ele păstrându-și parțial viabilitatea, deci pot fi observate microfocare distructive.

Cuvinte-cheie: Traumatismele splinei, țesut lienal, celule-stem, sindrom după splenectomie.

Summary

The article contains the results of the experimental study on a lot of 22 Shinshilla rabbits. Intramuscular autoplasty of the lienal autogenous grafts, preceded by splenectomy, was practiced. Spleen fragments were grafted in the right abdominal muscle thickness of the abdomen to verify the viability of the transplanted lienal tissues – the cellular therapy variant. The incorporated lienal fragments support a range of changes in time, partially they are in degradation and partially they preserve the viability and regeneration capacity.

Keywords: The spleen traumatism, lineal tissue, stem cells, postsplenectomy syndrome.

Резюме

В статье представлены результаты эксперимента, проведенного на 22 кроликах, порода Shinshilla. После проведенной спленэктомии была осуществлена имплантация селезеночной ткани в прямую мышцу живота с целью подтверждения возможности ее регенерации. Аутоотрансплантированные фрагменты селезеночной ткани частично обладают регенераторной способностью, частично подвергаются деструктивным изменениям.

Ключевые слова: Селезеночный травматизм, ткань селезенки, стволовые клетки, постспленэктомический синдром.

ALEXITIMIA ȘI REGLAREA EMOȚIONALĂ LA PERSOANELE CU BOLI PSIHO-SOMATICE

Tatiana Turchină, licențiat în psihologie¹

Veronica Calancea, psiholog IMSP SCR,
master în psihologie²

¹USM

²ULIM

Introducere. Pentru societatea actuală dezorganizarea psihosomatică reprezintă una din principalele probleme medicale și sociale, care se conturează atât sub formă de nevroze cărora le e specifică somatizarea tablourilor clinice, cât și sub forma bolilor psihosomatice. Aceste afecțiuni au fost și sunt abordate mai mult din perspectivă biologică, astfel rolul factorilor psihosociali în apariția și dinamica lor este diminuat.

Conceptia psihosomatică actuală presupune materializarea vechii idei a raportului dintre fizic și moral și a revalorizării factorilor psihologici și socioculturali în medicină. Din această perspectivă, prin afecțiunea psihosomatică înțelegem o problemă psihologică care generează simptome somatice. În cadrul acestor sindroame, în afara etiologiei bazate pe stresul psihic,

mai apare ca factor cauzal și o anumită expresie particulară legată de un anumit tip de personalitate.

Alexitimia: În timpul de față, atenția cercetătorilor este concentrată asupra așa-numitului radical alexitimic în structura personalității premorbide abordat ca unul din posibii factori de risc psihologici a tulburărilor psihosomatice. Conceptul de alexitimie a fost descris în anii '60 de cercetătorii P. Sifneos și J. Nemi-ah. Alexitimia este o dereglare a sferei cognitiv-afective care reduce capacitatea de a verbaliza emoțiile, sporește răspunsul fiziologic la influențele negative ale mediului cauzând astfel apariția simptomatice somatice [6]. Conceptualizările actuale descriu alexitimia ca un deficit în procesarea cognitivă a experienței emoționale, exprimat printr-o capacitate limitată de a simboliza emoțiile și de a elabora exprimări asupra experienței emoționale.

Au apărut de asemenea unele considerații că alexitimia, prin incapacitatea de a-și conștientiza propriile emoții, provoacă conversia acestora. Aici acționează legea specifică a conservării în privința emoțiilor: atunci când omul nu-și poate manifesta sentimentele prin cuvinte, el le manifestă corporal. Astfel, alexitimia la nivel psihologic devine analogul somatizării, care se manifestă la nivelul fiziologicului.

Cauzele apariției alexitimiei nu sunt clar conturate. Originea ei este necunoscută: este ea primară sau secundară, condiționată genetic sau social? Există oare dependență de trăsăturile sociale, etnice, culturale ale societății? Această trăsătură este stabilă sau este o stare temporară, adaptativă sau nu? Acestea nu sunt singurele întrebări la care încearcă să răspundă savanții contemporani [7].

Aceste incertitudini contribuie la desfășurarea diverselor studii menite de a face lumină și de a ajuta la înțelegerea rolului alexitimiei ca componentă a sistemului de factori de risc de natură atât biologică, cât și psihologică, a mecanismelor psihologice în patogeneza, în pronosticul de lungă durată, apariția de noi metode pentru determinarea atât a nivelului alexitimiei, cât și a organizării acțiunilor de profilaxie a bolilor psihosomatice.

În prezent nu există o teorie unică care să explice dezvoltarea alexitimiei. După proveniența sa este alexitimie primară și secundară. Alexitimia *primară* este privită ca proces în care rolurile principale le revin: (1) Factorilor genetici (Ar. Heiberg, 1978); (2) Defectelor sau structurii specifice a creierului (K. Hoppe, 1988, S. Zeitlin, 1989, W. TenHouten, 1985); (3) Localizarea bilaterală sau anormală a centrului vorbirii în emisfera nedominantă (B. B. Калинин, 1996). Alexitimia *secundară* se dezvoltă în rezultatul unei traume psihologice grave sau pe fondul unor boli acute cum ar fi infarctul miocardic, ictusul cerebral etc. În

acest context ea apare ca mecanism defensiv și se manifestă prin starea de inhibiție globală sau „amortire” a afectelor [5].

Alexitimia poate fi abordată ca formă specifică a reținerii parțiale a dezvoltării psihice, și anume dereglarea dezvoltării la copil a capacității de exprimare verbală a emoțiilor. Alexitimia apare în cazul în care această capacitate nu s-a format în măsură necesară. Mai mult decât atât, insuficiența imaginației în cazul alexitimiei duce la dezorganizarea procesului de identificare cu ceilalți și, anume la incapacitatea de a te imagina în locul interlocutorului și de a-ți închipui ce simte el. Iar aceasta duce la incapacitatea de a simți simpatie față de alți oameni. Relațiile pacienților ce suferă de alexitimie cu ceilalți se caracterizează prin formalitate, indiferență, „hipernormativitate”, respectiv prin incapacitatea de a menține relații stabile, apropiate și deschise.

H. Krystal presupune că dezvoltarea emoțională și respectiv patologia emoțională se află în dependență directă de caracterul relației mamă-copil din perioada copilăriei timpurii [4]. I. Fukunishi, N. Kawamura, T. Ishikawa (1997) susțin că rolul primordial în formarea alexitimiei îi revine familiei: dificultăți în descrierea propriilor emoții la maturi au fost remarcate atât în cazul deficitului atenției materne, cât și în cazul hipertutelării din copilărie [2].

P. Finn, J. Martin, R. Pihl (1987) au remarcat că persoanele ce suferă de alexitimie au tendință spre alcoolism, iar M. Lumley, K. Roby (1995) au remarcat tendința acestor persoane spre narcomanie. Conform părerii lui J. Salminen și col., care au efectuat timp de un an observări asupra bolnavilor psihic din staționare, alexitimia este o dezorganizare constantă [7].

Un grup de cercetători din China Jie Chen, Ting Xu, Jin Jing, and Raymond CK Chan (2010) au realizat un studiu asupra manifestării alexitimiei pe un grup de 1788 tineri. Analiza de cluster a condus la identificarea a patru suptipuri ai alexitimiei – (1) alexitimia înalt-extrovertă, (2) alexitimia general-înaltă, (3) alexitimia înalt-introvertă și (4) non-alexitimie [3].

Autoreglarea emoțională: Cercetările conduse în ultimii douăzeci de ani în domeniul emoțiilor au evidențiat din ce în ce mai mult rolul esențial al reglării emoționale în menținerea stării de sănătate psihică și fizică a persoanei. Astfel, deși originile reglării emoționale pot fi regăsite în tradiția psihologiei psihanalitice, a psihologiei dezvoltării și chiar mai departe în tradiția filozofică, se poate spune că în ultimele două decenii a câștigat un statut propriu diferențiindu-se ca domeniu separat de cercetare.

În definirea reglării emoționale au fost întâmpinate dificultăți, datorită atât punctelor de vedere dife-

rite ale cercetătorilor asupra modului de desfășurare a procesului emoțional cât și caracterului neliniar și ascuns al generării și desfășurării unei emoții. Unii autori consideră că reglarea emoțională se referă la o serie de procese extrinseci și intrinseci, care contribuie la modelarea caracteristicilor răspunsurilor emoționale, cu efecte mai mult sau puțin adaptative [8].

Gross (2008) definește reglarea emoțională ca fiind „procesul prin care indivizii influențează emoțiile pe care le trăiesc, în momentul în care le resimt, și cum trăiesc și exprimă aceste emoții”. Cercetările în domeniul managementului emoțiilor au transpus procesele reglării în termeni de „reglarea trăirilor emoționale” (*deep acting*) și „reglarea expresiei emoționale” (*surface activating*) [1].

Alți autori spun că reglarea emoțională se referă la abilitatea de a iniția, menține și modula apariția, intensitatea trăirilor subiective și proceselor fiziologice care acompaniază emoția. Este deja cunoscut că strategiile de reglare emoțională ale unei persoane se dezvoltă în funcție de calitatea relațiilor timpurii între copil și părinte (Beebe & Lachman, 2002; Bowlby, 1979; Fraley & Shaver, 2000; Shaver & Mikulincer, 2002; Mikulincer, Shaver, & Pereg, 2003) și că au potențialul de a se schimba sau îmbunătăți mai târziu în contextual dezvoltării sociale a individului.

Cercetările empirice pun în evidență din ce în ce mai mult faptul că inhibarea, suprimarea și controlul emoțiilor negative se demonstrează a fi corelate negativ cu starea de sănătate psihologică și fiziologică (Gratz, 2007; Gross, 1998; Gross & John, 2003). Un accent deosebit este pus pe accesul la propriile sentimente, procesarea informației despre experiențele negative proeminente și recunoașterea emoțiilor negative care ar maximiza comportamentul social adaptativ [1].

Majoritatea cercetărilor în problema alexitimiei se focalizau pe identificarea fie a factorilor care duc la declanșarea sindromului, fie a corelatelor de personalitate care se asociază cu alexitimia. Printre cercetătorii care au fost preocupați de această problemă se enumeră: Lane, Taylor, Bagby, Parker etc. Cu toate acestea, până la momentul actual nu au fost realizate cercetări cu privire la aspectele diferențiale ale manifestării alexitimiei prin specificarea reglării emoționale.

Cele relatate creează teren fertil pentru realizarea unui studiu ce-și propune să determine aspectele diferențiale ale reglării emoționale la persoanele cu boli psihosomatice cu alexitimie. În acest scop presupunem că persoanele care suferă de boli psihosomatice prezintă tendințe alexitimice mult mai accentuate decât persoanele care nu suferă de boli psihosomatice (sănătoase), și totodată persoanele cu diferite nivele

de alexitimie vor adopta diferite modalități de exprimare și reglare emoțională.

Material și metode. Pentru realizarea studiului au fost selectate două loturi de subiecți: lotul experimental a constituit din 50 de subiecți, dintre care 30 de persoane cu boli gastrointestinale, 10 persoane cu astm bronșic, 10 cu hipertensiune arterială. Subiecții cu boli psihosomatice diagnosticate, la momentul cercetării erau pacienți internați în cadrul IMSP „Spitalul Clinic Republican”. Lotul de control a constituit din 45 de subiecți ce nu prezintă boală psihosomatică. Eșantionul constă din 36 de bărbați și 59 de femei din mediul urban și rural cu vârsta cuprinsă între 18 și 72 de ani. Subiecților implicați în cercetare li s-a administrat *Scala de evaluare a Alexitimiei* (TAS elaborată de J. Taylor, R. Michael Bagby și James D. A. Parker, 1985), *Scala emoțională expresivă* (EES elaborată de Raymond CK Chan, 2003), *Scala reglării emoționale* (ERQ elaborat de Gross și John, 2003).

Rezultate. Datele obținute atestă o rată de 42% persoane cu simptome alexitimice printre subiecții somatici în raport cu 29% în lotul de subiecți sănătoși. Rata persoanelor non-alexitimice este similară în ambele loturi (37%). Nivelul mediu de manifestare a alexitimiei la pacienții somatici este semnificativ mai ridicat decât la persoanele sănătoase ($m^1=60.86$, $m^2=52.30$, $t=2,38$ $p=0,03$). Alexitimia este descrisă prin trei factori: dificultatea de identificare a sentimentelor, dificultatea în descrierea sentimentelor, dificultatea în gândirea orientată spre exterior. Diferențe semnificative a semnalat primul factor ($m^1=27.64$, $m^2=18.40$, $t=2,59$ $p=0,002$). Astfel, pacienții somatici au dificultăți de identificare a sentimentelor mai accentuate decât pacienții sănătoși.

Referitor la exprimarea și reglarea emoțională, rezultatele denotă diferențe semnificative între loturile de subiecți implicați în cercetare. Subiecții non-somatici (sănătoși) în mediu au un nivel mai înalt la scalele reglării emoționale ($m^1=17.26$, $m^2=22.75$, $t=2,16$ $p=0,03$). Ceea ce ne spune despre faptul că în situația de boală psihosomatică abilitatea de reglare emoțională, în sens de gestionare a trăirilor emoționale și exprimare a acestora, se deteriorează.

Ceea ce nu este suficient de clar și nici nu ne-am propus pentru studiul dat – boala a condiționat scăderea abilității de reglare emoțională sau capacitatea redusă se datorează personalității pacientului, care înainte de boală manifesta un control rigid al exprimării emoțiilor. Cu toate acestea, conform concepției psihosomatice factorul emoțional joacă un rol destul de important în menținerea sănătății. Emoțiile produc schimbări biochimice în corp. Emoțiile negative produc rezultate negative în corp. În fiecare corp există un organ sau sistem care este punctul slab al întregu-

lui organism, numit în latina „*locus minoris resistentiae*” – locul de minimă rezistență împotriva microorganismelor. Din care motiv a învăța să gestionezi adecvat trăirile emoționale este o condiție necesară menținerii sănătății.

În situația de boală reglarea emoțională, la fel, are rol primordial în tratament și recuperarea din boală. Negarea, suprimarea emoțiilor, neacceptarea emoțiilor negative nu sunt compliante tratamentului.

Analiza coeficienților de corelație dintre alexitimie și reglarea emoțională permite constatarea existenței unei relații invers proporționale între nivelul alexitimiei și mecanismele reglării emoționale (reevaluare și suprimare). Constatăm totodată că Factorul 1 (dificultăți de identificare a sentimentelor) în mod special depinde de reevaluare și suprimarea emoțiilor ($r=-0,412$; $p=0,003$). Acest lucru semnifică că în cazul bolilor psihosomatice nivelul alexitimiei se va intensifica pe măsură ce persoanele vor recurge la suprimarea emoțiilor și reevaluarea negativă a emoțiilor. Identificarea sentimentelor și emoțiilor va deveni mai dificilă pe măsură ce vor fi negate, controlate emoțiile în mod rigid.

Rezultatele cercetării au evidențiat o diferență semnificativă între pacienții somatici cu diferite nivele ale simptomaticeii alexitimiei. Mecanismele reglării emoționale prin suprimarea emoțiilor este mult mai accentuată la pacienții cu nivel mai ridicat al alexitimiei. Referitor la exprimarea emoțională nu se constată diferențe semnificative. Oricum, boala somatică afectează într-o oarecare măsură mecanismele de gestionare a emoțiilor.

Discuții și concluzii. Alexitimia se caracterizează prin dificultatea sau incapacitatea omului de a descrie cu exactitate propriile trăiri emoționale și de a înțelege sentimentele altora, prin dificultatea de a determina deosebiriile dintre sentimente și senzațiile corporale, prin fixarea pe evenimente exterioare în detrimentul trăirilor interioare. La persoanele alexitimice pot fi prezente toate aceste caracteristici remarcate anterior în măsură egală sau poate predomina doar una din ele. Astfel, alexitimia la nivel psihologic devine analogul somatizării, care se manifestă la nivelul fiziologicului. Respectiv, în vederea construirii și menținerii stării de sănătate psihică și fizică a persoanei se evidențiază din ce în ce mai mult rolul esențial al reglării emoționale.

Metodologia aplicată în cercetare a corespuns obiectivelor și ipotezelor înaintate, care au fost confirmate. De unde ne permitem să formulăm următoarele concluzii:

- persoanele care suferă de boli psihosomatice prezintă tendințe aleximice mult mai accentuate decât persoanele care nu suferă de boli psihosomatice;
- persoanele cu nivel accentuat de alexitimie

adoptă suprimarea emoțiilor ca mecanism de reglare emoțională;

- dintre cei trei factori ai alexitimiei, anume incapacitatea de a identifica sentimentele se asociază cu alexitimia. Relația dintre acești factori este mult mai puternică la pacienții cu boli psihosomatice decât la persoanele sănătoase.

Deci, ne permitem să remarcăm că nu este sănătos să controlăm la maxim emoțiile, de orice natură ar fi ele. Furia, tristețea, chiar și bucuria trebuie exprimate, altfel ele se somatizează și ajungem să dezvoltăm anumite boli. Niciodată nu apar boli grave fără un trecut, fără o traumă emoțională; în spatele unei boli grave găsești fie un șoc foarte puternic peste care persoana nu a trecut, fie o suferință reprimată. Fiecare emoție – frica, mânia, anxietatea – dacă are o intensitate puternică sau dacă se manifestă pe o perioadă lungă de timp, poate leza un anumit organ. Persoanele cu sănătate emoțională bună sunt conștienți de gândurile, sentimentele și comportamentul lor, au învățat strategii sănătoase de a face față stresului, au o părere bună despre ei înșiși și au relații sănătoase.

Bibliografie

1. Gross, J.J., & Thompson, R.A. (in press). Emotion regulation: Conceptual foundations. In J.J. Gross (Ed.), *Handbook of emotion regulation*. New York: Guilford Press, Stanford University.
2. Fukunishi, I., Kikuchi, M., Wogan, J. & Takubo, M., *Secondary alexithymia as a state reaction in panic disorder and social phobia*. *Comprehensive Psychiatry*, 1997; 38: 166-70.
3. Jie Chen, Ting Xu, Jin Jing, and Raymond C.K. Chan, *Alexithymia and Emotional Regulation: a cluster analytical approach*. *Journal of Psychosomatic Research*, 2003; 55(3):277-283.
4. Krystal, H., Giller, E.L. & Cicchetti, D.V., *Assessment of alexithymia in posttraumatic stress disorder and somatic illness: Introduction of a reliable measure*. *Psychosomatic Medicine*, 1986; 48: 84-94.
5. Петрова Н. Н., Леонидова Л. Л., *Алекситимия у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения* // Вестник Санкт-Петербургского Университета, 2008, сер. 11, вып. 3.
6. Попова М. *Исследование связи между уровнем алекситимии и склонностью к риску* // Конференция молодых учёных памяти К. Дункера, Москва, 2008.
7. Проворотов В. М., Чернов Ю. Н., Лышова О. В. *Алекситимия* // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2000, № 6.
8. Thompson R. A., Lewis M.D., Calkins S. D. *Re-assessing Emotional Regulation*. *Child Development Perspectives*, 2008; 2 (3): 124-131.

Rezumat

Această cercetare reprezintă investigarea alexitimiei în asociere cu diferite trăsături de exprimare emoțională în

rândul grupului de pacienți cu tulburări psihosomatice. Ca rezultat, am demonstrat că persoanele cu tulburări psihosomatice prezintă simptome mai accentuate ale alexitimiei, decât persoanele care nu suferă de boli psihosomatice. În același timp, este evident că persoanele cu subtipuri diferite ale alexitimiei adoptă metode diferite de exprimare emoțională.

Cuvinte-cheie: Alexitimie, tulburări psihosomatice.

Summary

This research represents the investigation of the alexithymia associating with different traits of expression and regulation among group of patients with psychosomatic disorders. As a result we demonstrated that the persons with psychosomatic disorders present more accentuated alexithymia symptoms than the persons not suffering from psychosomatic diseases. At the same time, it is clear that persons with different alexithymia subtypes adopt different methods of the emotional expression and regulation.

Keywords: Alexithymia, psychosomatic disorders.

Резюме

Данное исследование рассматривает симптомы алекситимии в сочетании с различными чертами эмоциональной экспрессии среди группы пациентов с психосоматическими расстройствами. В результате мы показали, что люди с психосоматическими расстройствами представляют более явные симптомы алекситимии, чем лица, не страдающие психосоматическими заболеваниями. В то же время, очевидно, что люди с различными подтипами алекситимии применяют различные методы эмоционального выражения.

Ключевые слова: Алекситимия, психосоматические расстройства.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE STĂRILOR PSIHOTICE ÎN EPILEPSIE

Ghenadie Cărăusu, conferențiar universitar,
dr. în șt.med.

Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie
Medicală USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel.: 022857466

E-mail: drcarausu@yahoo.com

Cărăusu Mariana, farmacist diriginte, SC
Prodiafarm SRL

Introducere. În prezent, epilepsiile reprezintă o problemă majoră a psihiatriei contemporane. Incidența bolii pe plan mondial este cuprinsă între 4-6‰ [1, 3, 5]. Un procent însemnat de pacienții epileptici sunt spitalizați datorită prezenței pe prim-plan a diferitor psihoze [2, 4, 7]. Prevalența psihozelor la epilepticii

internați este de 9%, iar 18% dintre pacienții internați în servicii de asistare a epilepsiei primeau cel puțin un preparat psihotrop [6, 8, 9].

Scopul lucrării. Studiarea particularităților clinico-evolutive ale stărilor psihotice în epilepsie, elaborarea conduitei de tratament al pacienților.

Material și metode. S-au luat în studiu 21 de pacienți cu stări psihotice epileptice, internate în secția 12 a IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie. Lotul a fost constituit în anii 2010-2012. Lucrarea s-a fundamentat pe materiale de investigare clinico-psihopatologică și statistică. Pacienții au beneficiat și de consultații interclinice pentru excluderea infecțiilor de focar, dar și pentru concretizarea diagnosticului concomitent, cu elaborarea unei conduite terapeutice de ansamblu.

Per total în observațiile noastre cel mai mare număr de bolnavi s-a aflat în grupele de vârstă de la 30 la 39 ani – 9 subiecți, (42,85 la sută) și peste 50 de ani, 7 (33,33%) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția completă a subiecților în raport de vârstă

<18		19-29		30-39		40-49		>50	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
2	9,52	1	4,76	9	42,85	2	9,52	7	33,33

În studiul prezent ponderea cea mai înaltă au constituit persoanele cu studii gimnaziale – 14 cazuri, (66,66%), apoi urmează cele cu studii medii – 6 cazuri, (28,57%) și în final – cele cu studii superioare – 1 caz, (4,76%).

După statutul social cel mai mare număr de subiecți au fost pensionarii/pensionații medical – 16 cazuri, (76,19%). Locurile următoare ocupau salariații permanent – 3 cazuri, (14,28%) și, în sfârșit, șomerii și studenții – câte un 1 caz, (4,76%). Majoritatea bolnavilor locuiau fără partener – (17 persoane, 80,95%), în condiții materiale dificile – (13 persoane, 61,90%).

Rezultate obținute. Actul medical a fost subordonat consimțământului liber al pacientului, cu implicare semnificativă a subiectului în alegerea tratamentului. Din primele zile de tratament au fost îndepărtate de ei numeroase probleme și mai târziu, pe măsură ce pacienții se restabileau, erau încurajați să-și reasume responsabilitatea pentru propriile probleme.

Examenul clinico-psihopatologic a inclus cercetarea unor aspecte speciale vizate de obiectivele investigaționale ale acestei lucrări prin evaluarea complexă a datelor. În aceasta o semnificație deosebită s-a acordat obținerii informației plenare referitor la antecedentele eredo-familiale; condițiile de viață; nocivitățile, bolile copilăriei; statutul marital și social; gradul de instrucție; nocivitățile în perioada premor-

bidă; condițiile în care au apărut sau au fost sesizate primele semne morbide; durata bolii, numărul de episoade anterioare; manifestările clinice; caracteristicile metodelor de tratament, utilizate pe parcursul internării. Evaluarea acestor date a permis aplicarea unei atitudini de conduită terapeutică și recuperatorie cât mai adecvată. Anamneza a permis evaluarea consecințelor bolii asupra funcționării pacienților, gradul de afectare a calității vieții, comportamentul bolnavilor în diferite perioade de boală, activitatea profesională, randamentul/pensionarea.

Tabelul 2

Distribuția completă a subiecților în raport de durata bolii

<10		11-19		20-29		30-39		>40	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
1	4,76	11	52,38	3	14,28	2	9,52	3	14,28

Datele prezentate în tabelul 2 denotă că majoritatea bolnavilor – 11, (52,38%) au prezentat o durată de boală de la 11 la 19 ani.

Tabelul 3

Distribuția completă a subiecților în raport de numărul internărilor anterioare

<10		11-15		16-20		21-25		>26	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
7	33,33	8	38,09	4	19,04	1	4,76	1	4,76

Datele prezentate relevă predominarea bolnavilor (38,09%) cu numeroase (11-15) internări anterioare.

În observațiile noastre psihozele epileptice au fost influențate de aspectele sechelelor organice ale creierului, de personalitatea epilepticului, iar în mare parte tabloul clinic a luat forme afective sau halucinator-paranoide, cu sau fără scăderea clarității conștiinței. Astfel, ca indiferent de forma clinică, aceste psihoze au reprezentat o asociere de manifestări organice și funcționale.

Stările crepusculare s-au notat la mai mult din jumătate de cazuri și se prezentau sub formă de îngustare a câmpului de conștiință cu dezorientare și păstrarea automatismului motor. Contactul cu acești pacienți era redus, bolnavii deseori fiind perplecși. La ei se nota o stare confuzională, cu o denaturare a percepției și o ideatie incoerentă. Pe acest fondal apăreau stări de excitație psihomotorie, cu anxietate difuză, disperare, fenomene halucinatorii predominant vizuale în formă de incendii, inundații, scene apocaliptice, dar și auditive și olfactive, idei delirante de persecuție, comportament agresiv, cu o amnezie totală sau lacunară a perioadei crepusculare, cu o durată de la câteva minute până la câteva ore. Pacienții executau numeroase acte automate, răspundeau neadecvat la stimulii externi, utilizând fraze neinteligibile.

În patru cazuri s-au observat disforii, prin modificări nemotivate și bruște ale dispoziției, în context complet nemotivat pentru aceasta, cu o durată de câteva zile. Pacienții erau irascibili, anxioși, depresivi, dar și conflictuali, mânioși, impulsivi și heteroagresivi.

Discuții. Managementul terapeutic al pacienților a presupus constituirea unor strategii psihofarmacologice individualizate în scopul facilitării instalării efectului terapeutic, iar acest demers a însemnat parcurgerea următorilor pași:

- optimizarea, bazată pe creșterea dozelor de preparate și monitorizarea duratei de tratament;
- substituția, cu trecerea la o altă clasă de medicamente sau schimbarea cu un altul din aceeași clasă;
- asocierea mai multor preparate, care acționează sinergic pe principalele simptome, cu evitarea poli-pragmăziei.

Pentru realizarea acestui program au fost utilizate mijloace farmacologice standard (carbamazepina, acidul valproic), alte substanțe (diazepamul, clonazepamul, haloperidolul, clorpromazina) și noi posibilități psihofarmacologice (lamotrigina, risperidona, olanzepina, clozapina). Alegerea corectă a medicației a fost un factor important în determinarea complianței la tratament. Noncomplanța a fost determinată de efectele adverse ale medicamentelor, disfuncțiile cognitive și numărul mare de alți agenți farmacologici utilizați. Creșterea complianței la tratament a putut fi realizată de echipa terapeutică completă prin educația pacientului și a familiei.

În alegerea preparatelor s-a ținut cont de caracteristicile individuale ale cazului, prin evaluarea diagnosticului nosologic, aprecierea simptomelor, sindroamelor dominante și a altor suferințe organice sau psihice asociate.

Deoarece lipsa complianței s-a observat în 5 cazuri (23,80%), s-a lucrat mult cu această condiție medicală. Astfel că complianța terapeutică a putut fi stabilită prin îndepărtarea fricii nejustificate față de medicație, alegerea corectă a preparatelor, înlăturarea prejudecății aparenței dependente de terapie, îndepărtarea conotației stigmatizante a necesității continuării tratamentului. Complianța a fost augmentată și prin înțelegerea scopului tratamentului, credințelor pacienților asupra eficacității medicamentelor, motivului precis al administrării medicamentelor, evitarea subdozării și supradozării substanțiale, dozării intermitente (erori ale intervalelor dintre doze) sau întreruperea prematură și nu în ultimul rând, asigurarea unei urmăriri suportive de-a lungul întregului proces terapeutic. Prin includerea unui număr cât mai redus de agenți farmacologici utilizați, s-a evitat reducerea motivației, dificultățile de concentrare și greutatea în

memorarea sarcinilor, asigurând pacientului o satisfacție în procesul de consultare, evitarea declanșării unor suferințe emoționale. Acest lucru a permis subiecților să înțeleagă informația oferită și să-și ridice nivelul de cunoștințe medicale. Comportamentul compliant trebuia considerat ca un nou „obicei”, care necesita învățare și reîntărire la vizitele de control. De aceea, pentru o bună complianță, s-a cerut o comunicare regulată și o urmărire atentă în promovarea ei.

Concluzii:

1. În observațiile noastre maladia s-a caracterizat în mod obișnuit printr-o evoluție relativ de lungă durată, majoritatea bolnavilor prezentând până la cinsprezece internări anterioare.
2. Simptomatologia psihopatologică a bolnavilor a fost caracterizată predominant de stările crepusculare.
3. Lipsa complianței și dozele neadecvate au fost cei mai frecvenți factori ai terapiei neadecvate, aplicate anterior bolnavilor.

Bibliografie

1. DSM-IVTM. *Manual de statistică a tulburărilor mentale*. Asociația Psihiatrică Americană. Ediția a patra, București, 2000, 815 p.
2. Ertas N.K., G. Gul, T. Atav, D. Kirbas *Absence Epilepsy and psychosis. A report of two cases*, J. Neurological Sci., (2000), 17:1.
3. *ICD-10 Clasificarea tulburărilor mintale și de comportament* (Simptomatologie și diagnostic clinic). București, Ed. ALL, 1998, 419 p.
4. Garyfallos G., Manos N., Adamopoulou A. *Psychopathology and personality characteristics of epileptic patients, Epilepsy, psychopathology and personality*, Acta Psych. Scand., (1988), 78 (1): 87-95.
5. Gelder M., Gath D., Mayou R. *Tratat de Psihiatrie*. Oxford, Ed. A II-a, Ed. APL Romania. (1994), 320 p.
6. Kaplan H.I., Sadock B.J., Grebb J.A. *Synopsis of Psychiatry*, seventh ed., Williams & Wikins, Baltimore (1994), 2010 p.
7. Sander J.W., Hart Y.M. *Epilepsy. Questions and answers*, Merit Publishing Internat., Cap. 10 Psychiatry and Epilepsy (1990), p. 12-25.
8. Taylor D., Paton C., Kerwin R. *Prescribing Guidelines 7th. Ed.* M.D. Martin Dunitz Taylor & Francis Group, London and New York, 1-7. (2003), 198-203.
9. Trimble M.R. (1996), *Neuropsychiatric complications of epilepsy and medical treatment*, Europ. J. Neurol., 3, Suppl.3, p. 21-27.

Rezumat

Scopul lucrării a constat în studierea particularităților clinice ale stărilor psihotice în epilepsie, elaborarea con-

duitei de tratament al pacienților. Studiul a demonstrat că majoritatea bolnavilor au prezentat o durată lungă a bolii, numeroase internări anterioare, o lipsă a complianței la tratament, iar în tabloul clinic au prevalat stările crepusculare.

Cuvinte-cheie: Stări psihotice, epilepsie, stări crepusculare.

Summary

Aim was to study the clinical features of psychotic states in epilepsy, develop behavior treatment of patients. The study showed that most patients had a long disease, many previous admissions, a lack of adherence to treatment and in clinical states twilight prevailed.

Keywords: Psychotic states, epilepsy, states twilight.

Резюме

Целью настоящей работы заключается в изучение клинических особенностей психотических состояний при эпилепсии, выработка методов лечения больных. Исследование показало, что у большинства пациентов наблюдалось хроническое течение заболевания, неоднократные госпитализации, отсутствие комплиантности к лечению, а в клинической картине преобладали сумеречные расстройства сознания.

Ключевые слова: Психотические состояния, эпилепсия, сумеречные расстройства сознания.

EVALUAREA HIPOXEMIEI LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Olga Corlăteanu, doctorandă, Clinica Medicală nr.1, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Introducere

Este cunoscut faptul că la pacienții cu boli hepatice relativ frecvent sunt depistate tulburări ale funcției pulmonare [1]. A fost semnalat faptul că în patologia hepatică, în primul rând în ciroză, apar modificări vasculare pulmonare care agravează prognosticul acestor pacienți. Patologia vasculară pulmonară în bolile hepatice avansate este reprezentată de sindromul hepatopulmonar (SHP) caracterizat prin dilatații vasculare intrapulmonare și hipertensiunea portopulmonară (HTPP) determinată de creșterea rezistenței vasculare pulmonare [2, 3].

Pacienții cu ciroză au un risc sporit pentru anomalii specifice ale funcției pulmonare și ale raportului ventilație-perfuzie (V/P), ce determină hipoxia [4].

Adesea medie sau moderată, hipoxia devine severă când presiunea arterială a oxigenului (PaO_2) scade sub 60 mmHg, ceea ce definește SHP. La unii pacienți SHP poate coexista cu disfuncția mecanică pulmonară cauzată de ascită. Caracteristica principală este reprezentată de prezența șunturilor vasculare intrapulmonare, consecința dilatărilor vaselor pulmonare, factor principal al schimburilor gazoase defectuoase, care se dezvoltă și în absența ascitei sau a altor semne de boală hepatică avansată [3].

Hipoxemia, consecința perturbării schimburilor gazoase are ca rezultat următoarele mecanisme:

- dezechilibru raportului ventilație/perfuzie (V/P);
- șunturilor anatomice intrapulmonare;
- diminuării capacității de difuziune (prin creșterea distanței față de alveole, a oxigenului difuzat pentru schimbul cu hemoglobina, din vasele dilatate).

Obiectivele lucrării

- Evaluarea gazimetriei și indicilor ventilației pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul evolutiv al bolii; Stabilirea relațiilor între datele gazimetriei și stadiul evolutiv al cirozei hepatice.

Material și metode

În total în studiu au fost incluși 60 de pacienți, dintre care 36 (60 %) bărbați și 24 (40 %) femei, cu vârsta cuprinsă între 28 și 60 ani, vârsta medie fiind de $48,3 \pm 7,7$ ani. Diagnosticul de ciroză hepatică a fost confirmat de investigațiile paraclinice. Din studiu au fost excluși pacienții cu: valvulopatii mitrale și aortice, cardiomiopatii, pericardite, pneumopatii interstițiale difuze, boli pulmonare cronice obstructive.

Ventilația pulmonară a fost investigată cu spirometrul Spirolab-II (Mir, Italia) prin măsurarea capacității vitale forțate (CVF), a volumului expirator maxim în 1 secundă (VEMS), indicelui Tiffeneau (VEMS/CVF). Testul de mers de 6 minute a fost efectuat în conformitate cu ghidul Societății Toracice Americane (ATS) din 2002 [5].

La pacienții incluși în studiu a fost măsurată presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) în sângele arterial în poziție orizontală a pacientului și după un repaus de 15 minute, imediat a fost măsurată PaO_2 în poziție verticală (pentru depistarea ortodeoxiei).

Rezultate

În funcție de severitatea bolii clasificată după Child-Pugh pacienții s-au repartizat astfel: 27% (16) din pacienți – clasa A după Child-Pugh, 53% (32) – clasa B, iar 20% (12) din pacienți clasa C. În lotul pacienților studiați s-a observat reducerea funcției pulmonare asociată cu progresarea severității cirozei:

VEMS la pacienții cu ciroză hepatică clasa A după Child-Pugh a fost de $105 \pm 12,2\%$, la pacienții cu clasa B – $95 \pm 13,5\%$ și la cei cu clasa C $88 \pm 15,4\%$. La fel s-a observat reducerea CVF de la $102 \pm 8,5\%$ în stadiul evolutiv A până la $91 \pm 12,1\%$ în stadiul evolutiv C după Child-Pugh. Indicii Tiffeneau de asemenea a scăzut progresiv în dependență de stadiul cirozei de la $83 \pm 3,3\%$ (clasa A) până la $75,3 \pm 4,9\%$ (clasa C).

Toți pacienții incluși în studiu au efectuat testul de mers de 6 minute pentru a evalua capacitatea de efort fizic. Distanța medie parcursă în timpul testului de mers de 6 minute în lotul pacienților cu ciroză hepatică clasa C ($301 \pm 41,1$ m) a fost redusă semnificativ în comparație cu pacienții cu ciroză hepatică clasa A ($455 \pm 44,2$ m) și clasa B ($345 \pm 42,3$ m).

Am observat scăderea progresivă a presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial în funcție de severitatea cirozei. În poziție orizontală în lotul pacienților cu ciroză hepatică clasa A după Child-Pugh a fost determinată PaO_2 $80,3 \pm 13,1$ mm Hg, în lotul pacienților cu ciroză hepatică clasa B după Child-Pugh – $77,3 \pm 11,1$ mm Hg și în lotul pacienților cu ciroză hepatică clasa C după Child-Pugh – $72,7 \pm 7,7$ mm Hg. PaCO_2 în toate loturile a fost similară ($p > 0,05$).

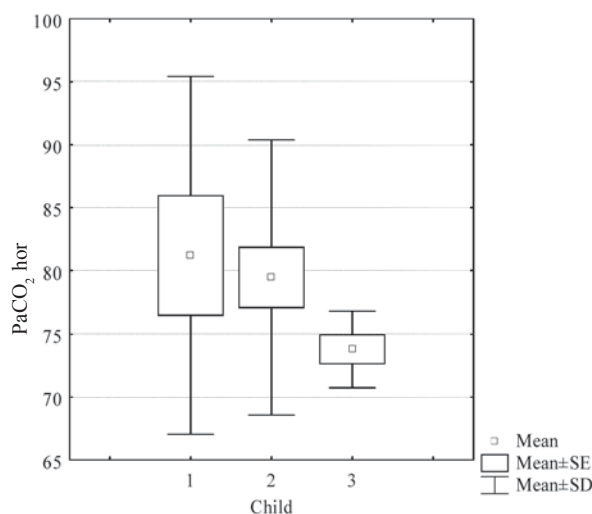


Fig. 1. Valorile presiunii parțiale ale oxigenului, apreciate în poziția orizontală în funcție de stadiul cirozei

Am studiat valorile presiunii parțiale ale oxigenului, apreciate în poziția orizontală în funcție de stadiul evolutiv al cirozei și am depistat relația liniară între creșterea severității cirozei și scăderea nivelului de oxigen în sângele arterial (figura 1).

Pentru a identifica predictorii de risc independent pentru scăderea presiunii parțiale a oxigenului la pacienții cu ciroză hepatică, am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată.

Tabelul 1

Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor hipoxemiei la pacienții cu ciroză hepatică

	PaO_2 oriz	SE	t	p	-95%	95%	Beta	SE	-95%	+95%
Interceptor	686	186	3.69	0.008	246	1126				
Vârsta	1.0	0.3	3.41	0.011	0.3	2	1.55	0.5	0.48	2.63
Child-Pugh	-8.4	2.6	-3.2	0.015	-14.7	-2	-0.8	0.3	-1.46	-0.22
VEMS/CVF	-1.2	0.4	-2.7	0.03	-2.1	-0	-0.9	0.3	-1.7	-0.1
StO ₂	-5.3	1.7	-3.2	0.02	-9.2	-1	-0.9	0.3	-1.73	-0.25
PSAP	-1.2	0.4	-3.2	0.02	-2.2	-0	-1.5	0.5	-2.7	-0.4

Notă: $R^2 = 0,52$

În modelul de calcul pentru presiunea parțială a oxigenului au fost incluse vârsta, clasa Child-Pugh, VEMS, CVF, VEMS/CVF, distanța de mers de 6 minute, StO₂ și PSAP. Coeficientul de determinare R^2 a fost 0,52, ceea ce înseamnă că 52% din variabilitatea presiunii parțiale a oxigenului este explicată prin variabilitatea vârstei, stadiul evolutiv al cirozei hepatice, VEMS/CVF, StO₂ și PSAP (tabelul 1).

Discuții

În studiul efectuat de Günen a fost demonstrat că mecanismele clasice a hipoxemiei nu sunt raportate la pacienții cirolici fără dereglări cardiopulmonare și encefalopatie [6]. Datorită mecanismelor compensatorii hipoxemia severă se întâlnește rar, în acest studiu a fost apreciată doar la 6% cazuri. Oricum prevalența sau gradul hipoxemiei influențează negativ evoluția cirozei.

În studiile anterioare, la pacienții cu ciroză hepatică la care ecocardiografia cu contrast a fost pozitivă rata hipoxemiei a fost înregistrată aproximativ la 90% din pacienți. Aceasta ne sugerează că mecanismele compensatorii menționate mai sus sau prezența dilatării vasculare intrapulmonare este încă insuficientă de a cauza hipoxemia.

În studiul nostru, am aplicat metoda regresiei multiple prin care am identificat predictorii de risc a hipoxemiei. Evaluarea gazimetriei poate contribui la aprecierea severității maladii, mai mult ca atât identificarea hipoxemiei ne permite să caracterizăm pacienții cu ciroză hepatică mai amplu, cu includerea ulterioară în programele de corijare medicamentoasă și cu transplant hepatic.

Concluzii

Fiecare stadiu al cirozei hepatice poate fi caracterizat printr-un grad de scădere a presiunii parțiale a oxigenului și toleranței la efort fizic. Cei mai importanți predictorii ai scăderii presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial la pacienții cu ciroza hepatică sunt vârsta, stadiul evolutiv al cirozei hepatice, VEMS/CVF, StO₂ și PSAP.

Bibliografie

1. Krowka M. J., Cortese D. A. *Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations.* Chest. 1994; 105(5):1528-1537.
2. Galie N., Hoepfer M. M., Humbert M., et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* European Respiratory Journal. 2009; 34(6):1219-1263.
3. Varghese R. *Hepatopulmonary syndrome past to present.* Ann Hepatol. 2007; 6(3):135-142.
4. Moller S., Krag A., Madsen J. L., Henriksen J. H. and Bendtsen F. *Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension.* Liver International. 2009; 29(10): 1528-1537.
5. Crapo R. C. R., Allan P *ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test.* Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 111-117.
6. Günen B. Y., Yüksel S. *Determinants of Hypoxemia in Cirrhosis.* Turkish Respiratory Journal. 2002; 3(2): 58-63.

Rezumat

Evaluarea gazimetriei și indicilor ventilației pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul evolutiv al bolii. Am studiat valorile presiunii parțiale ale oxigenului, apreciate în poziția orizontală în funcție de stadiul evolutiv al cirozei la pacienții cu ciroză hepatică și am depistat relația liniară între creșterea severității cirozei și scăderea nivelului de oxigen în sângele arterial. Fiecare stadiu al cirozei hepatice poate fi caracterizat printr-un grad de scădere a presiunii parțiale a oxigenului și toleranței la efort fizic. Cei mai importanți predictorii ai scăderii presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial la pacienții cu ciroză hepatică sunt vârsta, stadiul evolutiv al cirozei hepatice, VEMS/CVF, StO₂ și PSAP.

Cuvinte-cheie: Hipoxemie, gazimetrie, ciroză hepatică.

Summary

The aims of this study was: to evaluate the blood gases and pulmonary function in patients with liver cirrhosis according to the Child-Pugh score. We studied values of partial pressure of oxygen, assessed in supine position according to the Child-Pugh score in patients with liver cirrhosis and we detected linear relation between increasing of severity of cirrhosis and decreasing of level of oxygen in arterial blood. Each stage of liver cirrhosis can be characterized by decreasing of partial pressure of oxygen and exercise capacity. The age, Child-Pugh stage of liver cirrhosis, FEV1/FVC, SaO₂ and pressure in pulmonary artery in patients with liver cirrhosis are predictors for hypoxemia.

Keywords: hypoxemia, liver cirrhosis, blood gases.

Резюме

Изучение показателей газиметрии и внешнего дыхания у пациентов с циррозом печени в зависимости от стадии заболевания. Были изучены значения парциального давления кислорода, определенные в горизонтальном положении в зависимости от стадии цирроза печени у пациентов с циррозом печени и была выявлена прямая связь между прогрессированием цирроза печени и снижением парциального давления кислорода в артериальной крови. Каждая стадия цирроза печени может быть характеризована степенью снижения парциального давления кислорода и толерантностью к физической нагрузке. Самыми важными предикторами снижения парциального давления кислорода в артериальной крови у пациентов с циррозом печени были возраст, стадия цирроза печени, ОФВ1/ФЖЕЛ, StO₂ и давление в легочной артерии.

Ключевые слова: Гипоксемия, цирроз печени, газы крови.

APLICAREA POLIMORFISMELOR GENELOR F8 ȘI F9 PENTRU DIAGNOSTIC AL HEMOFILIEI A ȘI B ÎN MOLDOVA

Natalia Șirocova, dr. biol., CNSRGM,
Marian Vicol, Valentin Țurea, dr. hab. în med.,
conf. univ., Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Hemofiliile A și B (MIM#306700, MIM#306900) reprezintă cele mai frecvente și grave patologii ale sistemului de coagulare a sângelui, cauzate de mutațiile în genele factorilor VIII (*F8*) și, respectiv, IX (*F9*). În toate populațiile cercetate incidența hemofiliei A constituie aproximativ 1:5000-10000 baieți, iar a hemofiliei B – 1:30000. Recent, datorită eficientizării tratamentului contemporan, s-a atestat creșterea numărului pacienților și purtătoarelor de hemofilie, ceea ce conduce la acumularea genelor patologice în populație. Cercetarea activității de coagulare a factorului VIII sau IX, din păcate, nu poate fi utilizată pentru determinarea statutului de purtător. Astfel, testarea molecular-genetică este actualmente o etapă importantă în depistarea genelor mutante la purtătoarele potențiale, iar în cazul confirmării statutului, este necesară în diagnosticul prenatal.

În genele ce codifică factorii VIII și IX au fost depistate mutații punctiforme, inserții, deleții și inversii. Mai mult de 1200 de mutații ale genei corespunzătoare factorului VIII au fost identificate și descrise în baza de date a hemofiliei A (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>), ca fiind cauzele bolii. O mutație majoră

a genei *F8*, atestată la aproximativ 50% pacienți cu hemofilia A severă, este inversia intronului 22. La 3% de persoane afectate s-a depistat inversia intronului 1. La persoanele bolnave au mai fost identificate mutații *nonsense*, *missense*, decalări ale fazei de lectură (*frameshift*) sau substituții genice mari, deleții și inserții majore. Mutațiile *missense* în exonii ce codifică 3 domenii A și 2 domenii C predomină la pacienții cu forma ușoară a hemofiliei [1]. Peste 1000 mutații ale genei ce codifică factorul IX au fost înregistrate în baza de date a hemofiliei B (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>). Delețiile majore ale unei regiuni a genei sau a întregii gene *F9*, substituțiile genice mari, substituțiile situsurilor de *splicing*, mutațiile *nonsense*, *missense* și decalări ale fazei de lectură asociate cu hemofilia B influențează severitatea bolii într-o măsură mult mai mare, comparativ cu forma severă a hemofiliei A. Formele moderate și ușoare ale hemofiliei B sunt, în majoritatea cazurilor, asociate cu mutațiile *missense* [2]. Așadar, gradul de severitate a manifestărilor clinice ale patologiei este determinat de tipul mutației. Pentru diagnosticul molecular al hemofiliei se utilizează investigarea directă a ADN, care include identificarea mutațiilor patologice în genele *F8* sau *F9*. Dacă anumite circumstanțe nu permit identificarea directă a mutațiilor, se utilizează investigațiile indirecte ale genelor sau analiza *linkage*-ului în scopul depistării alelei care determină dezvoltarea patologiei.

Din cauza incidenței înalte, complicațiilor în timpul tratamentului și invalidității grave, provocate de hemofilie, elaborarea unui sistem eficient de diagnostic molecular-genetic este necesară în scopul profilaxiei acestei patologii în familiile cu risc înalt, ceea ce reprezintă o motivare logică a efectuării cercetărilor descrise.

Material și metode. Pentru investigațiile molecular-genetice s-au utilizat probele de ADN genomic ale 80 de pacienți din 61 familii cu hemofilie A și 9 pacienți din 5 familii cu hemofilie B, cât și ADN al 109 membri ai familiilor acestora. În studiu au fost incluși pacienți cu vârsta între 1 și 29 de ani, care se află la evidență în secția hematologie a ICȘDOSM-șiC și CNSRGM. Pentru familiile la membrul căreia se confirma diagnosticul de hemofilie A sau B se întocmea arborele genalogic detaliat care cuprindea 2 – 4 generații, în baza căruia se apreciau purtătoarele hemofiliei, care ulterior au fost incluse în studiul molecular-genetic. La fel pentru fiecare familie a fost colectată informația despre locul de naștere al pacientului, domiciliul părinților, prezența căsătoriilor consanguine și datele anamnestice.

Pentru comparație s-au selectat 65 eșantioane de ADN genomic al persoanelor sănătoase, care au pre-

zentat lotul-martor. În cadrul diagnosticului prenatal au fost cercetate 7 probe de ADN fetal, prelevate prin biopsia vilozităților coriale sau amniocenteză. ADN genomic a fost izolat cu ajutorul proteinazei K prin metoda extragerii fenol-clorofornice. Pentru diagnostic molecular au fost utilizate metodele analizei de PCR ale 3 loci polimorfe genei FVIII (HindIII/intron 19, AluI/intron 1, substituția G>A în intronul 7 și repetiții (CA)_n intronul 13) și 5 loci polimorfe genei FIX (MseI, TagI, MnlI, DdeI și HhaI). Alelele situsurilor polimorfe intragenice au fost înregistrate în rezultatul amplificării regiunilor corespunzătoare și analizei restricționale cu separarea ulterioară a fragmentelor în gel de poliacrilamidă (cu concentrația 6%-12%, în dependență de necesitate).

Analiza statistică a fost realizată aplicând criteriul χ^2 .

Rezultate și discuții. În scopul determinării oportunității aplicării în diagnosticul hemofiliei A a unor regiuni intragenice polimorfe, s-a realizat analiza molecular-genetică a informativității a 4 markeri polimorfi din structura genei F8 la un grup de persoane sănătoase. Au fost selectate variantele bialelice HindIII intronul 19, AluI intronul 1 și tranziția G/A în intronul 7 (I7P) (Tab. 1) și repetițiile multialelice din intronul 13.

Conform datelor din tabelul 1, nivelul înalt de heterozigoție este caracteristic repetițiilor (CA)_n. O valoare destul de sporită a heterozigoției posedă și 3 polimorfisme bialelice. Între heterozigoția teoretică și factorială nu s-au atestat diferențe statistic semnificative. Cu toate acestea, prezența asocierilor alelice între situsurile RFLP poate reduce semnificativ nivelul informațional general al lor. De aceea, în scopul determinării valorii dezechilibrului de *linkage*, s-a efectuat cercetarea asocierilor alelice (Tab. 2).

În cazul situsurilor HindIII/ I7P s-a depistat un dezechilibru puternic, demonstrat prin valorile înalte ale χ^2 și ale coeficienților de corelare (*r*) și *linkage*-ului inegal (*D*). O inegalitate semnificativă, dar nu totală, a fost determinată și pentru alte 2 combinații.

În timpul cercetării comune a 3 situsuri bialelice la 48 femei, eficiența identificării heterozigoților a constituit 66%, adică a sporit nesemnificativ din cauza suplimentării polimorfismului G>A din intronul 7. Așadar, utilizarea acestui polimorfism este rațională doar în cazuri rare, când polimorfismele HindIII și AluI nu sunt informative.

Ca rezultat al analizei repetițiilor microsatelitice (CA)_n din intronul 13 au fost depistate 6 alele ale situsului menționat, cuprinzând 19-24 repetiții. Alelele cu 16-18 repetiții nu au fost detectate. În figura 1 sunt prezentate 3 alele ale repetițiilor (CA)_n. Cu frecvență majoră au fost depistate alelele (CA)₂₀ și (CA)₂₁: 0,54 și 0,22, respectiv. Alela (CA)₂₄ a fost cel mai rar atestată.

Conform datelor tabelului 3, cele mai frecvente alele, depistate în grupul de control al populației din Moldova, predomină și în alte populații indoeuropene cercetate. În acest sens, populația chineză, cu preponderența alelelor cu numărul de repetiții 25 și 26, diferă mult.

Trecurile 1, 3, 5, 7, 10, 12, 13, 16 – probe de ADN ale bărbaților; 2, 4, 6, 8, 9, 11, 14, 15, 17 – probe de ADN ale femeilor; M – marker al lungimii (50 bp DNA ladder, Fermentas Ltd).

Heterozigoția factorială 0,50, statistic este similară cu cea teoretică: 0,64, calculată în baza legii lui Hardy-Weinberg ($\chi^2=3,83$; $0,1 > P > 0,05$). Coeficientul de variație a constituit 0,21. Cercetarea comună a repetițiilor (CA)_n cu 3 regiuni bialelice la 48 femei a condus la sporirea cazurilor de depistare a heterozigoților cu 13,2%, și a constituit 79,2%.

Așadar, cercetarea frecvenței de repartizare a 4 situsuri polimorfe a permis relevarea a 3 regiuni cu nivel informațional înalt: HindIII/intronul 19, AluI/intronul 1 și repetițiile (CA)_n în intronul 13. Datele obținute demonstrează oportunitatea utilizării situsurilor menționate în calitate de markeri genetici în diagnosticul hemofiliei A, inclusiv la identificarea purtătoarelor heterozigote și în diagnostic prenatal.

Tabelul 1

Analiza markerilor polimorfi ai genei F8 în grupul de persoane sănătoase din Republica Moldova

Polimorfism	Nivelul heterozigoției teoretice	Nivelul heterozigoției factoriale	Valoarea χ^2
HindIII intronul 19	0,385	0,365	0,2; 0,75>P>0,5
AluI intronul 1	0,498	0,55	0,81; 0,5>P>0,25
subst. G>A intronul 7	0,365	0,417	0,23; 0,75>P>0,5
repetiții (CA) _n intronul 13	0,64	0,50	3,83; 0,1>P>0,05

Tabelul 2

Asocierile alelice între polimorfismele din interiorul genei F8

Asocierea	Numărul de cromozomi	χ^2	<i>D</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HindIII/AluI	92	11,08	0,076	0,347	<0,01
I7P/HindIII	111	19,74	0,079	0,422	<0,01
I7P/AluI	60	6,29	0,069	0,324	<0,01

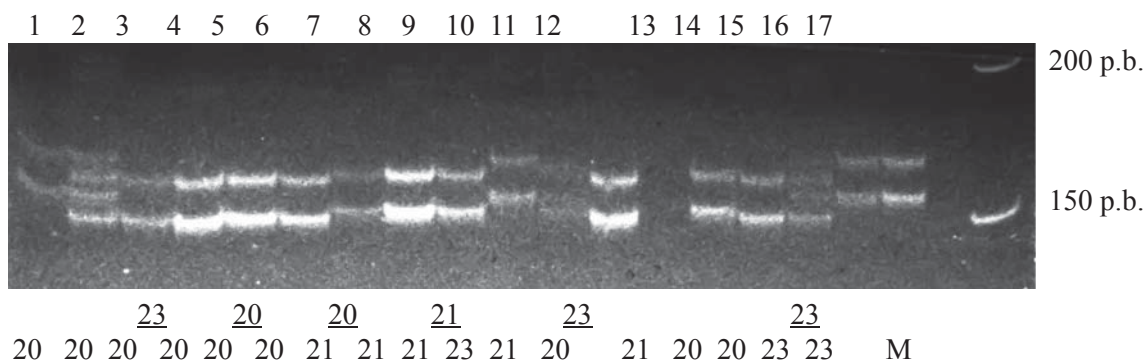


Fig. 1. Electroforegrama analizei ADN a alelelor microsatelitice (CA)_n ale genei F8, gel de poliacrilamidă 8% (19:1)

Situsurile polimorfe menționate ale genei F8 au fost utilizate pentru investigarea a 73 femei din familii cu hemofilie A [6]. Analiza comună a mutațiilor și a situsurilor polimorfe a permis depistarea defectului sau a markerului genetic la 92% familii (56/61).

Au fost efectuate 5 teste de diagnostic prenatal: 2 ale fătului de sex feminin și 3 – masculin, dintre care 2 fetusuri de sex masculin au fost afectați.

Pentru a demonstra raționalitatea utilizării a 5 situsuri polimorfe ale genei F9 în scopul diagnosticului hemofiliei B, s-a realizat analiza molecular-genetică a informativității markerilor investigați (Tab. 4).

Cercetarea comună a situsurilor DdeI, MseI, HhaI,

MnII și TaqI a permis relevarea markerului genetic heterozigotic pentru 16 din 17 femei cercetate, ceea ce presupune că diagnosticul indirect al hemofiliei B va fi eficient în 94% cazuri.

Totodată s-au calculat valorile de asocieri alelice pentru toate combinațiile posibile de markeri polimorfi (Tab. 5), ceea ce poate reduce informativitatea generală. Conform datelor prezentate în tabel, asocierile nesemnificative au fost atestate în cazul situsurilor MseI/MnII și MseI/TaqI, cât și un linkage puternic, dar nu complet, între MnII și TaqI. Ținând cont de rezultatele obținute, dar și de valorile heterozigoției factoriale și teoretice ale regiunilor intrageni-

Tabelul 3

Frecvențele alelelor corespunzătoare ale repetițiilor (CA)_n în intronul 13 al genei F8 în diferite populații [3-5]

Numărul de repetiții (CA) _n	Europa %	China %	Rusia %	India %	Iran %	Turcia %	Moldova %
16	0,5	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-
18	0,5	-	-	1	0,9	-	-
19	7	-	3	-	5,2	1,8	7
20	45	-	56	53	45,8	51	54
21	29	-	19	36	36,2	34	22
22	11	1	11	-	8,2	7,8	10
23	5	1	10	10	1,7	4,3	5
24	1	9	-	-	0,9	0,8	2
25	-	53	-	-	-	-	-
26	-	32	-	-	-	-	-
27	-	3	-	-	-	-	-
28	-	1	-	-	-	-	-
HT	69	68	63	57	64	62	63,9
HF	91	53,7	34	56	52	50	50

HT – heterozigoția teoretică, HF – heterozigoția factorială

Tabelul 4

Analiza markerilor polimorfi ai genei F9 în grupul de persoane sănătoase din Republica Moldova

Polimorfism	Nivelul heterozigoției teoretice	Nivelul heterozigoției factoriale	Valoarea χ ²
DdeI intronul 1	0,449	0,647	3,0; 0,1>P>0,05
MseI regiunea 5'	0,427	0,533	1,71; 0,25>P>0,1
HhaI regiunea 3'	0,461	0,50	0,17; 0,75>P>0,5
MnII exonul 6	0,449	0,421	0,21; 0,75>P>0,5
TaqI intronul 4	0,394	0,435	0,17; 0,75>P>0,5

ce polimorfe în lotul-martor, utilizarea combinațiilor situsurilor DdeI, MseI și HhaI s-a dovedit a fi cea mai rațională pentru diagnosticul indirect al hemofiliei B în Republica Moldova. În cazurile, când aceste situații sunt neinformativ, investigațiile pot fi completate prin includerea în studiu a situsurilor TaqI și MnlI.

Tabelul 5

Asocierile alelice ale situsurilor polimorfe din structura genei F9

Asociere	Număr de cromozomi	χ^2	D	r	P
DdeI/ MseI	33	1.79	0.051	0.230	>0.1
DdeI/ HhaI	46	0.56	0.025	0.108	>0.1
DdeI/ MnlI	25	2.03	0.064	0.285	>0.1
DdeI/ TaqI	39	2.67	0.055	0.261	>0.1
MseI/ HhaI	47	0.74	0.028	0.126	>0.1
MseI/ MnlI	24	4,42	0,094	0,429	<0.1
MseI/ TaqI	35	3,95	0,069	0,336	<0.1
HhaI/ MnlI	42	0,235	0,017	0,127	>0.1
HhaI/ TaqI	49	0,907	0,029	0,136	>0.1
MnlI/ TaqI	29	11,42	0,132	0,627	<0.01

Famiile menționate au mai fost supuse analizei regiunilor intragenice polimorfe, care a relevat cel puțin un marker genetic informativ pentru fiecare familie în parte [7, 8]. Diagnosticul prenatal al hemofiliei B a fost efectuat de 2 ori. S-a stabilit că fătul de sex feminin nu posedă statutul de purtător al hemofiliei B, pe când fătul masculin s-a dovedit a fi afectat.

Concluzii

1. S-au analizat 4 regiuni intragenice polimorfe ale genei F8. Pentru diagnosticul hemofiliei A s-au identificat 3 situsuri cu nivel informațional înalt: HindIII/intron 19, AluI/intron 1 și (CA)_n repetiții în intronul 13.

2. Din 5 situsuri polimorfe ale genei F9, pentru diagnosticul hemofiliei B au fost selectate 3 situsuri cu nivel informațional înalt (DdeI, MseI și HhaI) care permit identificarea femeilor heterozigote în 82,3% cazuri. Lipsa asocierilor alelice a fost stabilită pentru majoritatea combinațiilor posibile ale regiunilor polimorfe.

Bibliografie

1. Bowen D.J., *Haemophilia A and B: molecular insights*. Molecular Pathology. 2002; 55: 127-144.

2. Sommer S.S., Bowie E.J., Ketterling R.P., Bottema C.D., *Missense mutations and the magnitude of functional deficit: the example of factor IX*. Human Genetics. 1992; 89: 295-297.

3. Lalloz M.R.A., McVey J.H., Pattinson J.K., Tuddenham E.G.D., *Haemophilia A diagnosis by analysis of a hypervariable dinucleotide repeat within the factor VIII gene*. Lancet. 1991; 338: 207-211.

4. Jarjanazi H., Timur A.A., El-Maarri O., Çağlayan S.H., *Analysis of the two microsatellite repeat polymorphisms of the factor VIII gene in the Turkish population*. British Journal of Haematology. 1998; 100: 589-593.

5. Rabbani B., Rezaeian A., Khanahmad H., Bagheri R., Kamali E., Zeinali S., *Analysing two dinucleotide repeats of FVIII gene in Iranian population*. Haemophilia. 2007; 13: 740-744.

6. Șirocova N. *Studiarea locilor polimorfe ale genei factorului VIII în diagnosticul hemofiliei A în Moldova*. Buletin de Perinatologie. 2006; 4: 41-42.

7. Șirocova N., Vicol M., Țurea V., Barbacaru N., *Polimorfismele genei factorului IX în populația Moldovei*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revista Științifico-Practică. 2008; 19: 248-250.

8. Șirocova N. *Importanța metodelor molecular-genetice în diagnosticul hemofiliei A și B în Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revista Științifico-Practică. 2007; 11: 190-193.

Rezumat

S-au studiat pacienții cu hemofilie A și B care sunt la evidență în ICȘDOSMșiC și CNSRGM. S-au analizat 65 mostre de ADN lotului-martor din populația sănătoasă a RM pentru aprecierea nivelului de heterozigoție a locilor polimorfi ai genelor F8 și F9, ca și 80 de pacienți din 61 familii cu hemofilie A și 9 din 5 familii cu hemofilie B. Pentru diagnosticul hemofiliei A este mai rațional utilizarea locilor HindIII/intron 19, AluI/intron 1 și repetițiile (CA)_n în intron 13, pentru hemofilie B - DdeI, MseI și HhaI.

Cuvinte-cheie: Hemofilie A și B, ADN, polimorfismele genelor F8 și F9.

Summary

The study population was patients with HA and HB in active follow-up at Hematology Department of the Research Institute of Mother and Child Health Care and National Center of Reproductive Health and Medical Genetics. For appreciation of heterozygosity level of F8 and F9 gene polymorphic loci we studied 65 DNA samples from series of healthy RM population, 80 patients from 61 HA families and 9 from 5 HB families. It is more reasonable to use loci HindIII/intron 19, AluI/intron 1 and (CA)_n repeats in intron 13 for diagnosis of hemophilia A and DdeI, MseI and HhaI for hemophilia B.

Keywords: Hemophilia A and B, DNA, F8 and F9 gene polymorphisms.

Резюме

Исследовались пациенты с гемофилией А и В, находящиеся на учете в НИИОЗМИР и НЦРЗМГ. Было исследованы 65 образцов ДНК из выборки здорового

населения РМ для определения уровня гетерозиготности полиморфных локусов генов F8 и F9, а также 80 пациентов из 61 семьи с гемофилией А и 9 из 5 семей с гемофилией В. Для диагностики гемофилии А наиболее целесообразно использование локусов HindIII/интрон 19, AluI/интрон 1 и (CA)_n повторы в интроне 13, для гемофилии В - DdeI, MseI и HhaI.

Ключевые слова: Гемофилия А и В, ДНК, полиморфизмы генов F8 и F9.

ARE OARE SCORUL ULTRASONOGRAFIC PENTRU DIAGNOSTICUL NONINVAZIV AL STEATOZEI HEPATICE ALCOOLICE O VALOARE PREDICTIVĂ PENTRU SINDROMUL METABOLIC?

*Angela Peltec*¹, dr.med., conf.univ., *Victoria Ivanova*², d.h.s.m., conf.univ., *Vladimir Ivanov*³, medic-ecografist, *Alexandr Pereteatco*⁴, medic-cardiolog, *Inga Bodrug*⁵, medic-ecografist, *Roman Bodrug*⁶, medic-ecografist, *Mihail Popovici*², acad., d.h.s.m., *Vlada Dumbrava*¹, prof.univ., d.h.s.m.
E-mail: apeltec@yahoo.com

¹Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Clinica Medicală Nr. 4, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"; Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova;

² Clinica Cardiologia Invazivă, Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova;

³ Clinica Imagistică, Centrul Național Științifico-Practic Medicina de Urgență, Chișinău, Republica Moldova;

⁴ Clinica de Cardiologie, Spitalul Clinic Central Feroviar, Chișinău, Republica Moldova;

⁵ Clinica de Cardiologie Funcțională, Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova;

⁶ Secția de Endoscopie și Ultrasonografie, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova

Introducere

Spectrul clinic al bolii hepatice alcoolice (ALD) include ficat gras alcoolic, steatohepatita alcoolică, ciroză alcoolică (ciroza lui Laennec) și risc crescut pentru carcinomul hepatocelular^{1,2}. Datele din studiu „Dionysos” atestă că consumul de mai mult de 30 g

de alcool pur pe zi, indiferent de sex, crește riscul de boli de ficat³. Steatoza hepatică alcoolică este reversibilă după abținerea de alcool. Obezitatea poate potenția dezvoltarea ficatului gras alcoolic, fiind considerată ca factor de risc suplimentar pentru dezvoltarea cirozei alcoolice⁴. Nivelul crescut de acizi grași liberi a fost incriminat în patogeneza ficatului gras. Cantitățile mari de alcool cresc lipoliza, din cauza efectului stimulator direct pe axa suprarenală și pituitară. În plus, ingestia cronică de etanol inhibă oxidarea acizilor grași în ficat și eliberarea de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) în sânge. Toate aceste mecanisme favorizează steatoza hepatică.

Evaluarea ultrasonografică a ficatului este o metodă ieftină și sigură, larg disponibilă și bine tolerată de pacienți. Reprezintă o metodă de prima linie pentru evaluarea steatozei hepatice cu aplicații clinice și epidemiologice⁵. Dislipidemiile sunt factori independenți predictorii a prezenței hiperecogenității hepatice la examen ultrasonografic⁶. *Holt și al.* arată ca la pacienții cu obezitate, concentrația de acizi grași neesterificați a fost corelată cu gradul steatozei, evidențiate semicantitativ la examen ultrasonografic⁷.

Scorul ultrasonografic lui *Hamaguchi*⁸ poate evalua semicantitativ extensia steatozei hepatice cu o corelare bună cu gradul de infiltrare grăsoasă apreciată histologic. În acest context scorul ultrasonografic ar putea fi predictorul prezenței steatohepatitei și extensiei steatozei. Numai câteva studii prospective au evaluat rolul potențial al ecografiei în diferențierea steatohepatitei de steatoză simplă^{9,10,11}. Un alt studiu retrospectiv recent a arătat că trei parametri ultrasonografici (atenuarea amplitudinii ultrasonore, mărirea diametrului splinei și prezența zonelor focale de distribuție sărăcită a grăsimii) au fost factori independenți predictorii a steatohepatitei nonalcoolice și combinarea acestor parametri poate permite diferențierea între steatohepatita nonalcoolică și steatoza¹².

La momentul actual numai biopsia hepatică permite stabilirea diagnosticului de steatoză și steatohepatită. Aplicarea scorului ultrasonografic semicantitativ pentru ficat gras ar permite evidențierea acestor pacienți, folosind metode noninvazive.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea scorului ultrasonografic la pacienții cu consum exagerat de alcool (mai mult de 50g de alcool absolut pe zi) cu aprecierea valorii predictive pentru sindromul metabolic la acest grup de pacienți.

Material și metode

Noi am evaluat pacienții din trei clinici: două cardiologice și una hepatologică, la care a fost aplicat sistemul de scorificare *Hamaguchi* și a fost evaluată asocierea scorului cu prezența sindromului metabolic.

Populația și metodele. Pacienții incluși în studiu au efectuat analiza generală de sânge, analiza biochimică, evaluarea markerilor virali (Ag HBs, antiHBs, antiHBcor cu, antiHCV), examen ultrasonografic. Datele demografice, istoricul medical, consumul de alcool, tutun, medicamente, factorii de risc cardiovascular au fost evaluate folosind chestionarul special. Indexul masei corporale (IMC) a fost calculat folosind formula $IMC = \text{masa corpului kg}/\text{talie cm}^2$.

Ultrasonografia și sistemul de scorificare. Examenul ultrasonografic a fost efectuat de trei specialiști cu un transductor de 2-4 MHz (ATL Ultramark 9 HDI, USA). Setările „overall gain”, inițial „gain” și „time gain compensation settings” au fost păstrate în limite înguste. La evaluarea ficatului gras și fibrozei hepatice nu a fost ajustat „time gain compensation”, ajustările au fost acceptate pentru evaluarea porțiunilor adânci al ficatului pentru delimitarea marginilor pentru alte scopuri. Durata medie a fiecărei examinări a fost de 10 minute și a inclus evaluarea ficatului, vezicii biliare, splinei, pancreasului și rinichilor.

În timpul examenului ultrasonografic a fost înregistrată sonograma sagitală pentru evidențierea marginii hepatice. În secțiunea subcostală dreapta și secțiunea transversală au fost înregistrate 6 sonograme care au conținut vena hepatică dreapta, vena-porta dreapta, vena hepatică medie și stânga, vena-porta porțiunea transversală și porțiunea umbilicală. Apoi au fost înregistrate 4 sonograme intercostale care au evidențiat: lobul drept al ficatului ce a conținut vena hepatică medie; segmentul anterior superior și segmentul anterior inferior a ramurii drepte a venei-porte,

vena hepatică dreapta; segmentul posterior superior și cel posterior inferior a ramurii drepte a venei-porte. Pe linia medioaxilară au fost înregistrate alte sonograme intercostale drepte, în care lobul drept al ficatului și rinichiul drept sunt aranjați unul lângă altul.

În cadrul examinării semnele ecografice a steatozei hepatice au fost clasificate ca: prezența contrastului hepatorenal și „strălucirii”, hepatice, atenuarea posterioară, ștergerea desenului vascular (Fig. 1).

Diagnosticul „contrastului hepatorenal” a fost bazat pe evidențierea contrastului ultrasonor între parenchima hepatică și a rinichiului drept pe sonograma intercostală dreapta pe linia medioaxilară. Diagnosticul „luminozității hepatice” a fost bazat pe intensitatea patologică al ecourilor sonografice provenite din parenchimul hepatic, care a fost gradată ca absentă, minimală sau severă. Scorul a fost definit ca 1 în cazul prezenței sau contrastului hepatorenal sau luminozității hepatice. Scorul 2 înseamnă prezența și contrastul hepatorenal a luminozității hepatice. Pe lângă aceasta, când luminazitatea hepatică a fost severă, scorul a fost clasificat ca 3. În cazul steatozei neregulare sau focale clasificarea a fost următoarea: în cazul prezenței leziunilor hiperecogene $\geq 10\%$ și contrastului hepatorenal – scorul a fost 2 sau 3 în dependență de intensitatea luminozității. Când leziunile hiperecogene au avut o suprafață de $\geq 10\%$, dar contrastul hepatorenal nu a fost posibil de evaluat sau a fost negativ, scorul a fost clasificat ca 2. În aceste cazuri atenuarea posterioară și ștergerea desenului vascular a fost evaluată bazându-se pe leziuni hiperecogene. Dacă leziunile hiperecogene au fost $< 10\%$, scorul total a fost

A. LUMINOZITATEA HEPATICĂ ȘI CONTRASTUL HEPATORENAL

- 0 luminozitatea hepatică și contrastul hepatorenal **ABSENT**
- 1 luminozitatea hepatică sau contrastul hepatorenal **PREZENT**
- 2 luminozitatea hepatică **USOARĂ** și contrastul hepatorenal **PREZENT**
- 3 luminozitatea hepatică **SEVERĂ** și contrastul hepatorenal **PREZENT**

scorul pentru A

B. ATENUAREA POSTERIOARĂ

- 0 absentă
- 1 diafragma se vizualizează deficil, dar se destinde
- 2 nu se vizualizează diafragma

scorul pentru B

C. ȘTERGEREA DESENULUI VASCULAR

- 0 absentă
- 1 desenul pereților vaselor intrahepatice șters, lumenul îngustat

scorul pentru C

SCORUL PENTRU A ≥ 1 , SE FACE SUMA A+B+C

SCORUL PENTRU A = 0 SCORUL TOTAL = 0

SCORUL TOTAL ≥ 2

SCORUL TOTAL

Figura 1. Sistemul de scorificare ecografică a steatozei hepatice

clasificat ca 2 și nu s-a evaluat atenuarea posterioară și ștergerea desenului vascular. Penetrarea ecourilor în porțiunile profunde a ficatului a fost gradată în trei grade. Diagnosticul de „atenuare posterioară” a fost bazat pe evidența atenuării a penetrării ecourilor în porțiunile profunde a ficatului și vizualizarea neadecvată a diafragmei. Scorul a fost clasificat ca 2 în cazul dacă diafragma nu se vizualiza. Diagnosticul „ștergerii desenului vascular” a fost bazat pe vizualizarea deteriorată a pereților vaselor intrahepatici și îngustarea lumenului vascular. Când scopul contrastului hepatorenal și luminozității hepatice a fost ≥ 1 , noi am calculat suma totală a scorurilor. Când contrastul hepatorenal și luminozitatea hepatică au fost negative, scorul total a fost definit ca 0. Datele clinice și paraclinice nu au fost cunoscute de către specialistul care efectua ecografia.

Sindromul metabolic. *The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program* (NCEP) a propus o definiție a sindromului metabolic ca prezența a trei sau mai multor de cinci variabile, legate cu insulinorezistența: a) *obezitate centrală* (circumferința abdominală mai mare de 102cm pentru masculi și mai mult de 88 cm pentru femei); b) *hipertrigliceridemia* (trigliceride mai mari de 1,69 mmol/l (150 mg/dl) sau tratament cu hipolipimianți); c) *nivelul jos de HDL colesterol* (mai mic de 1,03 mmol/l (40 mg/dl) la masculi sau de 1,28 mmol/l (50 mg/dl) la femei); d) *hiperglicemia* (glicemia în a jeun mai mare de 5,5 mmol/l (100 mg/dl) sau diabet zaharat de tipII diagnosticat); e) *hipertensiunea* (tensiunea arterială mai mare de 130/85 mmHg sau tratament cu hipotensive). Subiecții cu (a) plus unul sau mai multe de la (b) la (d) au fost considerați că au sindrom metabolic¹³. Prezența diabetului zaharat s-a definit ca glicemia în a jeun mai mare 7 mmoli/l (126 mg/dl) sau tratament cu preparate antidiabetice.

Analiza statistică. Programul Epi info 2012 a fost folosit pentru analiza statistică, $p < 0,05$ a fost acceptat ca semnificativ statistic. Gradul asocierii între scorul ultrasonografic și parametrii asociați cu sindromul metabolic au fost calculate folosind corelația Spearman’s rho [ρ].

Rezultate

Asocierea între scor și componentele sindromului metabolic la populația inclusă în studiu

Caracteristicile de bază a pacienților incluși în studiu. În perioada martie 2009 – mai 2012 noi am invitat să participe în studiu 225 pacienți din două clinici cardiologice (Clinica de Cardiologie Intervențională, Institutul Cardiologic și Clinica Cardiologie, Spitalul Central al Căilor Ferate) și o Clinică Hepatologică și Gastroenterologică, Spitalul Clinic Republican. Noi am exclus 58 de pacienți care au avut hepatită virală. O sută treizeci și unu de pacienți care au consumat mai puțin de 50 ml de alcool pe zi la fel au fost excluși. Așa dar, subiecții din studiu au constituit 36 de pacienți, care au consumat mai mult de 50 g de alcool absolut pe zi, toți erau bărbați. Vârsta medie a fost de $45,61 \pm 11,27$ ani (între 26 și 71 de ani), circumferința abdominală – $106,86 \pm 13,37$ cm (între 82 și 140 cm) și IMC a constituit – $31,57 \pm 5,12$ kg/m² (între 21,3 și 45,5 kg/m²). Toți pacienții incluși în studiu au avut scorul ultrasonografic mai mare de 2.

Asocierea între scor și sindrom metabolic. Sindromul metabolic a fost diagnosticat la 17 (47%) din 36 de subiecți. Nu s-au observat corelații semnificative al scorului ultrasonografic pentru depistarea steatozei hepatice și prezenței sindromului metabolic (Tabelul 1). Numai la 40% din pacienți care au prezentat scorul ecografic al steatozei de 6 puncte a fost depistat sindromul metabolic. Gradul asocierii între scor și prezența sindromului metabolic, calculat folosind corelația calitativă Spearman, a fost de $\rho = 0,5$, ce nu permite folosirea scorului ca predictor al sindromului metabolic la pacienții care administrează mai mult de 50 ml de alcool pe zi.

Discuții. Ultrasonografia abdominală reprezintă o metodă rapidă, ieftină și noninvazivă pentru screeningul populației generale privind steatoza hepatică alcoolică. Steatoza hepatică în contextul examenului ultrasonografic este evaluată în baza prezenței următoarelor modificări: contrast hepatorenal, luminozitatea hepatică, atenuarea posterioară și ștergerea desenului vascular¹⁴. În acest studiu am scorificat aceste modificări ultrasonografice.

Studiile precedente au demonstrat că ecografia este o metodă cu o sensibilitate (82-95%) și specificitate (66-95%) relativ înaltă pentru detectarea steatozei

Tabelul 1

Corelații între prezența sindromului metabolic și scorului ultrasonor

Scorul	2	3	4	5	6
Numărul pacienților	3	10	8	5	10
SM, $\rho = 0,5$	66% {2(3)}	50% {5(10)}	38% {3(8)}	60% {3(5)}	40% {4(10)}

Gradul asocierii între scor și parametrii de sus au fost calculate folosind corelarea calitativă (Spearman’s rho [ρ])
 Datele au fost expuse ca media \pm deviația standard, * $p < 0,001$
 SM- sindrom metabolic

hepatice¹⁵⁻¹⁹. Aceste studii au inclus pacienți cu steatoza alcoolică și nonalcoolică. Studiul prezent a fost efectuat la populația omogenă (consumul considerabil de alcool – mai mult de 50 ml/zi, absența infecției virale), ce a crescut acuratețea rezultatelor. Consumul de alcool, hepatitele virale cu prezența fibrozei pot influența semnele ultrasonografice și diminuează acuratețea diagnosticului.

Accesibilitatea înaltă și simplitatea criteriilor acestui scor permite să fie folosit ca metoda *screening* pentru studii epidemiologice, chiar pentru populația sănătoasă, asimptomatică. Examenul necesită doar 5-10 minute și un minut pentru calcularea scorului steatozei hepatice.

Convențional, steatoza este diagnosticată când sunt prezente și contrastul hepato-renal și luminozitatea hepatică¹⁴. Când este diagnosticat numai unul din aceste semne, scorul este considerat ca 1, ce atestă absența steatozei hepatice. În același timp este important să menționăm că scorul ≥ 1 are o specificitate înaltă (95,1%) pentru obezitatea viscerală⁸. Cel mai des specialiștii în ultrasonografie subiectiv gradează steatoza hepatică în minimă, moderată și severă. Noi am efectuat cuantificări steatozei hepatice prin aplicarea scorului ultrasonografic, scorul mai mare sau egal 2 a fost considerat ca scor ce a permis stabilirea diagnosticului de steatoză hepatică alcoolică, dar nu a fost un factor predictor pentru sindromul metabolic. În studiile recente a fost depistată corelarea cu gradul histologic a steatozei. Sensibilitatea scorului este de 93% și specificitatea de 100%⁸. Această metodă nu permite depistarea numai a cazurilor de steatoză ușoară și moderată.

În concluzie, scorul ultrasonografic poate aduce informații precise privind prezența steatozei hepatice, dar nu și sindromului metabolic și poate fi activ folosit ca *screening* populațional, în special pentru pacienții care folosesc alcool.

Bibliografie

- Adachi M., Brenner D.A. *Clinical syndromes of alcoholic liver disease*. Dig Dis 2005; 23: 255-263
- Tilg H., Day C.P. *Management strategies in alcoholic liver disease*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4: 24-34.
- Bellentani S., Saccoccio G., Costa G., Tiribelli C., Manenti F., Sodde M., Saveria Crocè L., Sasso F., Pozzato G., Cristianini G., Brandi G. *Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group*. Gut 1997; 41: 845-850.
- Naveau S., Giraud V., Borotto E., Aubert A., Capron F., Chaput J.C. *Excess weight risk factor for alcoholic liver disease*. Hepatology 1997; 25: 108-111.
- Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S., et al. *The NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato (AISF). Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. Dig Liver Dis 2010; 42: 272-82.
- Lonardo A., Bellini M., Tartoni P., Tondelli E. *The bright liver syndrome. Prevalence and determinants of a "bright" liver echopattern*. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 351-6.
- Holt H.B., Wild S.H., Wood P.J., et al. *Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects*. Diabetologia 2006; 49: 141-8.
- Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., et al. *The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation*. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2708-15.
- Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E., et al. *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterology 2002; 123: 745-50.
- Liang R.J., Wang H.H., Lee W.J., et al. *Diagnostic value of ultrasonographic examination for nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery*. Obes Surg 2007; 17: 45-56.
- Ballestri S., Lonardo A., Romagnoli D., Carulli L., Losi L., Day C.P., Loria P. *Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD*. Liver Intern 2012, 32; 5: Article first published online: 22 apr 2012.
- Zardi E.M., De Sio I., Ghittoni G., et al. *Which clinical and sonographic parameters may be useful to discriminate NASH from steatosis?* J Clin Gastroenterol 2011; 45: 59-63.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The 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). JAMA, 2001; 285: 2486-2497.
- Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al. *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med 2005; 143:722-8.
- Graif M., Yanuka M., Baraz M., et al. *Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: Correlation with histology in diffuse liver disease*. Invest Radiol 2000;35:319-24.
- Steinmaurer H.J., Jirak P., Walchshofer J., et al. *Treffsicherheit der sonographie bei der diagnose diffuser leberparenchymerkrankungen-vergleich zwischen sonographie und leberhistologie*. Ultraschall Med 1984;5:98- 103.
- Needleman L., Kurtz A.B., Rifkin M.D., et al. *Sonography of diffuse benign liver disease: Accuracy of pattern recognition and grading*. AJR Am J Roentgenol 1986;146:1011-5.
- Joseph A.E., Saverymuttu S.H., al-Sam S., et al. *Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease*. Clin Radiol 1991;43:26-31.

19. Mendler M.H., Bouillet P., Le Sidaner A., et al. *Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: Limited clinical value in comparison to ultrasound scan and singleenergy CT, with special reference to iron overload.* J Hepatol 1998; 28:785–94.

Rezumat

Introducere. Steatoza hepatică nonalcoolică este strâns asociată cu sindromul metabolic, dar nu este clar cum se asociază steatoza alcoolică cu sindromul metabolic. **Scopul.** Am evaluat asocierea dintre sindromul metabolic și severitatea steatozei hepatice cu un sistem de scorificare a rezultatelor ultrasonografice. **Metode.** În studiul au fost incluși 36 de pacienți, care au fost selectați din două clinici de Cardiologie și una de Gastroenterologie și Hepatologie. Am scorificat rezultatele ultrasonografice de la 0 la 6 puncte și am evaluat corelarea cu toate componentele sindromului metabolic. **Rezultate.** Sindromul metabolic a fost diagnosticat la 17 (47%) din 36 de subiecți. Scorul nu a corelat cu prezența sindromului metabolic. Gradul de asociere între scorul ultrasonografic și prezența sindromului metabolic, calculat prin corelarea Spearman (ρ) a fost de 0,5. **Concluzii.** Sistemul de scorificare a rezultatelor ecografiei abdominale ar putea oferi informații exacte despre prezența steatozei hepatice, dar nu și a sindromului metabolic, la pacienți care consumă mai mult de 50 ml de alcool pe zi.

Cuvinte-cheie: Steatoza hepatică alcoolică, sindromul metabolic, diagnostic ultrasonografic, scorul ultrasonografic.

Summary

Background: Nonalcoholic fatty liver disease is closely associated with the metabolic syndrome, but it is unclear how alcoholic steatosis is associated with metabolic syndrome. **Aim:** We evaluated the association among the metabolic syndrome, and the severity of fatty liver with a scoring system of ultrasonographic findings. **Methods:** Subjects consisted of 36 patients who were selected from two clinics of Cardiology and one of Gastroenterology and Hepatology. We scored the ultrasonographic findings from 0 to 6 points and evaluated the correlation with all components of the metabolic syndrome. **Results:** The metabolic syndrome was diagnosed in 17 (47%) of 36 subjects. The score didn't correlate with components of the metabolic syndrome. The degree of association between the score and presence of metabolic syndrome using rank correlation (Spearman's ρ) was 0,5. **Conclusions:** The scoring system with abdominal ultrasonography could provide accurate information about hepatic steatosis, but not about the metabolic syndrome in case of administration more than 50 ml of alcohol per day.

Keywords: Alcoholic hepatic steatosis, metabolic syndrome, diagnostic ultrasound, ultrasound score.

Резюме

Введение. Жировой неалкогольный гепатоз тесно связан с метаболическим синдромом, но неясно, как алкогольный гепатоз связан с метаболическим синдромом. **Цели.** Мы исследовали взаимосвязь между ме-

таболическим синдромом и степенью выраженности жировой дистрофии печени, оцененной с использованием ультразвукового исследований. **Методы.** В исследование были включены 36 пациентов, которые были отобраны из двух кардиологических и одной гастроэнтерологической и гепатологической клиники. Мы рассчитали данные ультразвукового исследования по шкале от 0 до 6 баллов и оценили наличие корреляции этой шкалы со всеми компонентами метаболического синдрома. **Результаты.** Метаболический синдром был диагностирован у 17 (47%) из 36 пациентов. Ультразвуковая шкала не коррелировала с компонентами метаболического синдрома. Используя ранговую корреляцию Spearman [ρ], не удалось обнаружить корреляцию между ультразвуковой шкалой и наличием метаболического синдрома ($\rho = 0,5$). **Выводы.** Ультразвуковая шкала может предоставить точную информацию о наличии стеатоза печени, не позволяя оценить наличие метаболического синдрома у пациентов употребляющих более 50 мл алкоголя в день.

Ключевые слова: Алкогольный стеатоз печени, метаболический синдром, ультразвуковой диагностики, ультразвуковой оценки.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКИХ ДОЗ ДИХЛОРИДИФЕНИЛТРИХЛОРЕТАНА И ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС В КРАТКОСРОЧНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Татьяна Стратулат, док. биол. наук,
Раиса Сырку, док. биол. наук, *Мариана*
Завтони, *Раиса Мигалатьева*
Национальный Центр Общественного
Здоровья, РМ
email: tgs.05@mail.ru, tel: 574 634

Введение. Научно-технический прогресс в первой половине XX столетия привел к бурному развитию химии и химических технологий, которое сопровождалось синтезом в лабораторных условиях тысяч новых органических веществ и, в большинстве случаев, их массовым внедрением в производство. Примерно из 1000 известных загрязнителей окружающей среды около половины содержат хлор. Атомы хлора в молекулах загрязнителей придают им дополнительную стабильность и стойкость, способность к биоаккумуляции. В начале XXI столетия была подписана Стокгольмская Конвенция о Стойких Органи-

ческих Загрязнителях (СОЗ). Согласно конвенции в группу СОЗ было включено 12 веществ, из них девять хлорорганических пестицидов – алдрин, хлордан, диэлдрин, эндрин, дихлордифенилтрихлоретана (ДДТ), гептахлор, мирекс, токсафен и гексахлорбензол; 2 промышленных продукта – полихлорированные бифенилы (ПХБ) и гексахлорбензол, а также полихлорированные дибензо-пара-диоксины и дибензофураны.

ПХБ обладают низкой токсичностью при однократном воздействии, но высокой кумулятивной способностью при длительном контакте, хорошо всасываются из кишечника при парентеральном введении, могут проникать через легкие и неповрежденную кожу. Смертельные дозы при внутрижелудочном введении колеблются от 1 до 11 г/кг массы тела. Более чувствительны к воздействию ПХБ молодые животные. При длительном воздействии ПХБ в высоких концентрациях обнаружено их канцерогенное действие, нарушение репродуктивной функции, цитотоксический эффект и подавление иммунной системы. Проникая через плаценту и концентрируясь в тканях плода, ПХБ оказывают тератогенный и эмбриотоксический эффекты [1 - 3, 8, 9].

Цель исследования – изучение эмбриотоксического и тератогенного эффектов воздействия ДДТ и ПХБ в концентрациях, не превышающих установленные гигиенические нормативы, в краткосрочном эксперименте на теплокровных животных.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Опыты по изучению тератогенного и эмбриотоксического действия выполнены на крысах линии Вистар – 100 самках (масса тела 140-180 г) и 50 самцах (масса тела 220-250 г). Все животные содержались в виварии на стандартном рационе питания.

Исследованные концентрации: ДДТ - 5,0 и ПХБ – 1,0 мкг/кг массы тела, согласно принятой международной допустимой суточной дозе (ДСД) для данных веществ. Изучаемые препараты вводили внутрижелудочно самкам в течение всей беременности и периода лактации в виде водных растворов.

Методы изучения эмбриотоксического и тератогенного действия. Опыты по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия в пренатальный и постнатальный период развития выполнены на крысах-самках, достигших половой зрелости, по 20 животных на каждую исследуемую дозу. Животных подсаживали в соотношении 1 самец : 2 самки. Факт беременности устанавли-

вали по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке на фоне стадии эструс. День обнаружения сперматозоидов принимался за нулевой день беременности.

Для оценки эмбриотоксического действия препаратов ДДТ и ПХБ, в соответствии с общепринятой методикой [7], на 20-й день беременности половину забеременевших самок умерщвляли. При забое самок определяли индекс оплодотворения (отношение числа забеременевших самок к числу спаренных), количество желтых тел беременности в яичниках и живых плодов, гибель эмбрионов до и после имплантации, кранио-каудальный размер и массу эмбрионов, массу плаценты. Во время забоя проводилась макроскопия внутренних органов самки.

При оценке тератогенного действия выявляли грубые аномалии развития при внешнем осмотре, патологию внутренних органов – при вскрытии, головы и скелета – после фиксации в жидкости Буэна и окраски по Вилсону и Даусону [5].

Вторую половину самок оставляли до естественных родов, после чего учитывали число живых и мертворожденных плодов, вели наблюдение за развитием молодняка на протяжении первого месяца жизни, динамикой их массы тела и выживаемостью на 5-й и 21-й дни после рождения, соотношением самок и самцов в помете. В течение всего периода воздействия изучаемых препаратов велось наблюдение за приростом массы тела беременной самки, внешним видом, поведением, сроками проявления признаков интоксикации.

Полученные в ходе исследований результаты были статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента. Для качественных показателей эксперимента, выраженных в процентах, статистическую достоверность устанавливали путем определения средней ошибки разности двух показателей [6].

Результаты исследований

Оценка общетоксического действия ДДТ и ПХБ на материнский организм. Выполненными исследованиями установлено, что беременные самки хорошо переносили внутрижелудочное введение препаратов в изучаемых дозах. Внешний вид, поведение, количество потребляемого животными корма не отличались в опытных и контрольных группах. Признаков интоксикации у животных опытных групп также не отмечено, гибель отсутствовала. Однако, наблюдение за приростом массы тела самок на протяжении всего периода беременности показало, что на фоне краткосрочного введения ДДТ и ПХБ данный показатель был

выше по сравнению с контрольной группой. Как у животных контрольной, так и опытных групп внутренние органы были без видимой патологии, топография и морфология без изменений, подкожная жировая клетчатка умеренно развита.

Эмбриотоксичность. Пренатальный период развития. На фоне введения ДДТ в дозе 5 мг/кг м.т. значения ряда показателей, характеризующих развитие эмбриона, значительно отличались от таковых в контроле. В таблице 1 представлены результаты изучения эмбриотоксического действия ДДТ на пренатальный период развития зародышей.

На фоне 20-ти дневного воздействия ДДТ индекс оплодотворения был несколько выше в опытной группе по сравнению с контрольной. При этом количество желтых тел беременности и живых плодов было значительно ниже при введении ДДТ, однако, эти различия не были достоверно значимыми. Введение ДДТ не влияло на предимплантационную гибель эмбрионов. Отмечался достоверно значимый рост общей эмбриональной смертности, как следствие высокой постимплантационной гибели плодов, которая превышала аналогичный показатель в контрольной группе почти в 10 раз.

Размер и масса плодов в опытной группе несколько выше по сравнению с контрольной. Отметим значительное увеличение числа самок в помете крыс, получавших ДДТ: на одного самца приходилось 1,47 самок, тогда как в контроле на одного самца приходится по 0,68 самки.

На фоне введения препарата ПХБ в дозе 1 мг/кг м.т. индекс оплодотворения, количество желтых тел беременности и живых плодов было значительно ниже таковых показателей в контроле (таблица 1).

Значительный рост общей эмбриональной смертности, и, как следствие, снижение количества живых плодов в помете, обусловлено выраженным воздействием данной дозы препарата на доимплантационный период развития яйцеклетки, когда гибель эмбрионов составила 47,5% при 12% – в контроле.

Размер и масса плодов в опытной группе практически не отличались от показателей контроля. Отметим значительное увеличение массы плаценты на фоне введения ПХБ, что привело к уменьшению фето-плацентарного индекса (ФПИ), который является показателем полноценности развития плода и плаценты. К моменту родов ФПИ должен составлять примерно 6:1 (в контрольной группе).

Тератогенность. Пренатальный период развития. На фоне подострого введения ДДТ и ПХБ оценивали также тератогенное действие препаратов в дозе 5 и 1 мг/кг м.т., соответственно, на пренатальный и постнатальный период развития эмбрионов.

На фоне воздействия ПХБ результаты внешнего осмотра плодов показали отсутствие дефектов развития черепа, головного и спинного мозга, носа, глаз, конечностей, внутренних органов (кишечник, сердце, легкие, печень, почки). На фоне введения ДДТ был зафиксирован случай малформаций, который выражался в срастании подбородка и плечевых отделов верхних конечностей с грудной клеткой, изменением плотности кожи и мышечной ткани – она была полупрозрачна и сквозь нее просвечивал позвоночник (см. рисунок 1). На момент осмотра плод был жив, а масса тела и плаценты – самой высокой в помете. Процент малформаций в группе с воздействием ДДТ составил 2,6%.

Таблица 1

Результаты изучения эмбриотоксического действия ДДТ и ПХБ, 20 день беременности (M±m)

Показатели	Контроль	ДДТ	ПХБ
Индекс оплодотворения	57,9	68,75%	23.0%
Кол-во желтых тел на 1 самку	11,6±0,70	9,83±0,69	10,0±1,44
Кол-во живых плодов на 1 самку	10,0±1,0	6,33±2,05	4,50±2,52 P < 0,05
Доимплантационная гибель в группе (%)	12,07	11,86	55,0 P < 0,05
Постимплантационная гибель в группе (%)	1,72	22,03	7,5
Общая эмбриональная смертность (%)	13,79	35,6	37,5
Кранио-каудальный размер плодов (см)	3,52±0,07	3,55±0,07	3,53±0,16
Масса плодов (г)	3,15±0,15	3,37±0,19	3,18±0,29
Масса плаценты (г)	0,53±0,03	0,60±0,04	0,75±0,11
Фето- плацентный индекс	5,94:1	5,66:1	4,27:1
Соотношение полов: самки /самцы	1 / 1,23	1,47 / 1	1 / 1

Осмотр внутренних органов плодов, их топография и размер не выявили видимых признаков патологии как в опытных группах, так и в контроле.

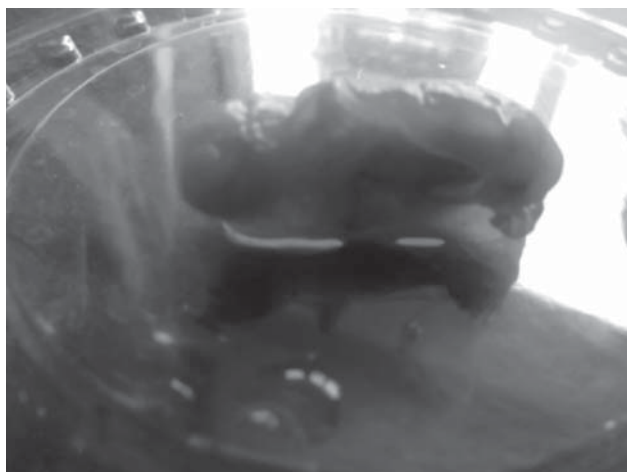


Рис. 1. 20-дневный эмбрион крысы с множественными малформациями на фоне дородовой экспозиции ДДТ

Однако, оценка показателей степени окостенения скелета на 20 день эмбриогенеза (по методу Даусона) показала, что поступление в организм матери на протяжении всего периода беременности ДДТ в дозе 5 мкг/кг м.т. оказывает определенное воздействие на развитие скелета, задерживая сроки окостенения косточек пясти. Данные различия были достоверно значимыми (таблица 2).

Гораздо более выраженный эффект на развитие скелета плода оказывало поступление в организм беременной самки ПХБ. Доза препарата 1 мкг/кг м.т. приводила к задержке сроков окостенения косточек пясти и плюсны у 94-100% плодов (таблица 2), различия являются достоверно значимыми. Можно предположить, что отставания в развитии скелета в первую очередь связаны с нарушениями минерального обмена в организме матери в данных экспериментальных условиях.

Тератогенность. Постнатальный период развития. Известно, что пороки развития и функциональная неполноценность различных органов и систем часто выявляется после рождения, в связи с этим наблюдение за постнатальным развитием потомства животных, которые подвергались воздействию токсикантов на протяжении всего периода беременности, служит надежным показателем проявления тератогенных свойств вещества.

Во всех экспериментальных и контрольной группах роды наступали на 21-22 день. Как в контроле, так и при воздействии ДДТ, отмечали мертворожденных, при этом среднее число новорожденных крысят в помете самок, получавших ДДТ и ПХБ, было несколько выше, чем в контроле (таблица 3). Однако, на 21 день жизни в группе ДДТ осталось наименьшее количество новорожденных крысят, и гибель составила 64%.

На фоне введения ПХБ наблюдается тенден-

Таблица 2

Оценка аномалий развития скелета по отсутствию зон окостенения (%)

Группа	Отсутствие зон окостенения в:					
	4-й кости пясти	5-й кости пясти	4-й кости плюсны	5-й кости плюсны	когтевых фалангах пальцев	лонной кости
Контроль	14,0%	10,0%	12,0%	8,0%	48,0%	10,0%
ДДТ	2,70 t=2,03	2,70	2,70	2,70	29,73%	0 % t=2,36
ПХБ	100% t=15,81	100% t=18,55	11,1%	94,4% t=13,01	66,67%	0 %

Таблица 3

Результаты изучения влияния краткосрочного воздействия ДДТ и ПХБ на постнатальное развитие потомства (M±m)

Показатели	Контроль	ДДТ	ПХБ
Прирост массы тела самки (г)	49,0±5,43	40,46±3,43	51,6±7,74
Кол-во крысят в помете/1 самку	7,0±0,83	6,23±0,56	6,3±1,36
Кол-во живых крысят /1 самку	6,54±0,82	5,61±0,706	6,3±1,36
Кол-во мертворожденных /1 самку	0,46±0,31	0,615±0,30	0
Масса тела новорожденных (г): на 5-й день жизни	7,55± 0,49	6,96±0,52	6,43±0,48
на 21-й день жизни	19,68±1,36	19,51±2,45	18,23±0,91
Прирост массы тела новорожденных (г)	12,13	12,55	11,8
Соотношение полов: самки / самцы	1 / 1,67	1 / 1,60	1/1,1

ция к незначительному снижению массы тела новорожденных крысят по сравнению с контролем, тогда как при введении ДДТ прирост массы тела крысят был значительно выше. Наблюдение за постнатальным развитием потомства показало отсутствие существенных различий в сроках появления волосяного покрова и раскрытия глаз в различных группах. Подсчет соотношения полов в помете на 21 день жизни показал, что на фоне введения ДДТ, как и в контрольной группе, количество самцов в помете несколько выше, чем самок, что соответствует обычному распределению.

На фоне же введения ПХБ число самцов в помете уменьшилось. Этот факт оценивается как специфическое эмбриотоксическое воздействие ПХБ.

Выводы. По результатам исследования установлено, что даже краткосрочное поступление ДДТ и ПХБ в организм матери в количествах, не превышающих ДСД (5 и 1 мкг/кг м.т.), в период беременности оказывает специфическое воздействие на репродуктивную функцию, проявляет тератогенный и эмбриотоксический эффекты, выражающиеся в следующем:

- поступление ДДТ и ПХБ в организм самок приводило к снижению индекса оплодотворения почти на 50%;
- ДДТ и ПХБ оказывает эмбриотоксическое действие на постимплантационный и доимплантационный периоды развития, соответственно;
- врожденные аномалии развития отмечены на фоне поступления ДДТ (2,6%);
- ДДТ и ПХБ проявляют специфический тератогенный эффект, проявляющийся в замедлении степени окостенения отдельных косточек скелета;
- краткосрочное поступление изученных токсикантов привело к значительному увеличению числа самок в помете по сравнению с самцами, что подтверждается результатами исследований [4, 7].

Литература

1. *Polychlorinated biphenyls: Human Health Aspects*, ЮМС, НО, Geneva, 2003; 58 p.
2. *Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances*, Global Report, 2003; GEF/UNEP Chemical, 207 p.
3. Ключев Н.А., Курляндский Б.А., Ревич Б.А., Филатов Б.Н., *Диоксины в России*, М., 2001; 208 с.
4. Куценко С. А., *Основы токсикологии*, Санкт-Петербург, 2003; т. 4, 720 с.
5. *Методика висцерального исследования плодов лабораторных животных при экспериментах по оценке тератогенной активности химических веществ* (Методические рекомендации), М., 1980; 12 с.

6. *Методические указания по изучению эмбриотоксического действия химических веществ при гигиеническом обосновании их ПДК в воде водных объектов*, М., 1984; 27 с.

7. Никитин А.И. *Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система*, Проблемы репродукции, 2002; 2, с. 5-15.

8. Проданчук Н.Г., Балан Г.М., *Продукты питания и риск развития интоксикации диоксинами и диоксиноподобными соединениями*, Проблемы харчування, 2005; 3, с. 5-18.

9. Сметник В.П. *Половые гормоны и молочная железа*, Гинекология, 2000; т. 2, № 5, с. 133-136.

Резюме

Работа проведена с целью изучения особенностей токсического действия низких доз дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) и полихлорированных бифенилов (ПХБ) в условиях *in vivo*. В подостром эксперименте на животных установлено, что дозы ДДТ и ПХБ, принятые в настоящее время в качестве допустимой суточной дозы, оказывают токсическое воздействие на репродуктивную функцию, проявляют эмбриотоксический и тератогенный эффекты, феминизируют потомство.

Ключевые слова: Репродуктивная функция, эмбриотоксический эффект, тератогенный эффект.

Rezumat

Scopul cercetării a constat în studierea efectului toxic al dozelor mici de diclorodifeniltricloretan (DDT) și bifenilelor policlorurate (PCB) în condițiile *in vivo*. În experimentul subacut pe animale de laborator s-a constatat, că dozele DDT și PCB, acceptate în prezent în calitate de Doza Diurnă Admisă, posedă acțiune toxică asupra funcției de reproducere, manifestă efect embriotoxic și teratogen, feminizează urmașii.

Cuvinte-cheie: Funcție de reproducere, embriotoxic, efect teratogen.

Summary

The study aimed at identifying the *in vivo* features of toxic action of low doses of diclorodifeniltricloretan (DDT) and polychlorinated biphenyls (PCB). In sub acute experiment on animals acceptable daily intake doses of DDT and PCB have been established to present toxic influence on reproductive function of rats, testifying embryotoxic and teratogenic effects, feminising the offspring.

Keywords: Reproductive function, embryotoxic effect, teratogenic effect.

**APLICAREA METODELOR INVAZIVE
ÎN DIAGNOSTICUL PRENATAL:
RETROSPECTIVA REZULTATELOR PE
ANII 2009-2011**

Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, medic
obstetrician-ginecolog, doctorand; *Veaceslav
Moșin*, dr. habilitat în medicină, profesor
universitar; *Elena Halabudenco*, medic,
șef-secție, *Mihail Stratilă*, dr. în medicină,
conferențiar cercetător.
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și
Genetică Medicală (CNSRGM)
e-mail: dobvoliskaia@yahoo.com

Introducere

Diagnosticul citogenetic prenatal, prezintă o metodă genetică și de consiliere medicală electivă, menită să asigure o evoluție optimă a sarcinii, prin intermediul căreia se apreciază prenatal de la prezumtiv la concret prezența unei malformații genetice, sau aberației cromozomiale la făt, cât și prezența infecției intrauterine. Importanța asistenței medicale de diagnostic prenatal acordat gravidei și fătului ei pe parcursul sarcinii, sunt esențiale pentru a identifica precoce și la timp apariția anumitor particularități și circumstanțe, care ar putea influența nefast evoluția sarcinii, cât și de a monitoriza și corija anumite compartimente patologice în perioada evoluției sarcinii [1, 2].

Necesitatea unui diagnostic prenatal veridic, crește odată cu apariția tendinței de a avea copil la vârstă după 35 de ani, ceea ce astăzi, a devenit un obicei comun în societățile dezvoltate. Posibilitatea de a oferi toate condițiile necesare copilului planificat, după o vârstă de 35 ani, a devenit un scop primordial, care a lăsat actul procreării pe plan secund [3, 4].

Conform Ghidului Național de Perinatologie, gravida după 35 de ani, face parte din grupul de risc și necesită o monitorizare adițională, care include teste specifice pentru detectarea malformațiilor congenitale. Testarea prenatală, – amniocenteza, cordocenteza și prelevarea de probe din vilozități corionice, sunt metodele de înaltă probabilitate în diagnostic invaziv, tehnica cărora este propusă în raport cu termenul sarcinii [4].

Prognozarea evoluției sarcinii și nașterii unui copil sănătos, cât și implicarea timpurie a unor activități specializate la necesitate, întru ameliorarea stării intrauterine a fătului, a devenit **scopul** diagnosticului prenatal efectuat de noi pe parcursul anilor 2009-2011.

Obiectivele studiului

1. Identificarea solicitării diagnosticului prenatal invaziv în dependență de vârsta gravidei pe perioada anilor 2009-2011.

2. Analiza malformațiilor congenitale depistate prenatal și postnatal în dependență de vârsta gravidei.

Material și metode

I. Pacienți:

Studiul clinic a fost efectuat în cadrul CNSRGM și a inclus 1 298 gravide care au fost supuse diagnosticului prenatal invaziv pe parcursul anilor 2009-2011. Amniocentezei au fost supuse 1 239 gravide, iar în 59 cazuri a fost efectuată biopsia de corion.

Lotul 1 a constituit 651 însărcinate cu vârsta până la 35 de ani;

În lotul 2 au fost incluse 588 gravide cu vârsta peste 35 de ani.

II. Screeningul invaziv citogenetic:

a) Amniocenteza. Intervenția s-a efectuat în condiții aseptice, sub ghidaj ecografic, transabdominal, s-a extras 20 ml lichid amniotic pentru examinarea citogenetică.

b) Biopsia de corion. În condiții aseptice, sub ghidaj ecografic, transcervical, prin aspirația „Portex” s-a absorbit biopsatul din țesutul placentar.

Probele au fost transportate extempore în laboratorul de investigații genetice.

Rezultate

În departamentul genetic al CNSRGM pe parcursul anilor 2009-2011 au fost consultate 10021 femei însărcinate, din care consulturi citogenetice au fost efectuate în 1802 cazuri (498 în anul 2009, 613 și 691 respectiv în anii 2010 și 2011), iar 1298 gravide au fost supuse testelor prenatale invazive ceea ce constituie 12,95%. Pe parcursul ultimilor trei ani, au fost efectuate 1 239 amniocenteze, din care câte 398 gravide au fost investigate în anii 2009 și 2010, iar în anul 2011 lichidul amniotic a fost prelevat și examinat de la 443 femei.

Aproximativ jumătate din toate investigațiile invazive au fost efectuate la gravide cu vârsta peste 35 de ani, care au fost incluse în lotul 2. Din 588 amniocenteze efectuate în această perioadă, 198 intervenții s-au efectuat în anul 2009 ceea ce a constituit 49,7% din numărul total, iar în anii 2010 și 2011 câte 169 (42,4%) și respectiv 221 (49,9%) cazuri.

În urma investigațiilor invazive s-au depistat 34 de patologii ale cariotipului fetal. Sarcinile au putut fi întrerupte după indicațiile medicale cu acordul gravidei. Din numărul total de cariotipuri patologice identificate, 27 au fost anomalii cromozomiale numerice, celelalte fiind anomalii structurale. Maladia Down s-a

identificat prenatal în 5 cazuri în anul 2009, 6 cazuri în 2010 și 5 cazuri respectiv în anul 2011.

Cu toate acestea, în perioada dată s-au născut 202 copii cu aberații cromozomiale, marea majoritate (157) fiind diagnosticați cu sindromul Dawn, 42 cu sindromul Turner, 9 cu sindromul Edwards, câte 3 cu sindromul Patau și cu Triploidii respectiv (tab.1).

În anul 2009 din cei 40 803 nou-născuți pe țară, 2 829 copii au fost de la mame cu vârsta după 35 de ani, ce prezintă 6,9%, iar 24 din ei au fost diagnosticați neonatal cu trisomia 21. Totodata, în același an, în acelaș grup de studiu, prenatal au fost diagnosticați doar 3 copii cu această aberație cromozomială. Pe de altă parte, din 37 974 nou-născuți de la mame cu vârsta până la 35 de ani, 33 copii au fost identificați neonatal cu trisomia 21 și doar 2 gravide au fost diagnosticate prenatal.

Pentru anul 2010 tabloul s-a determinat în felul următor: din totalul de 40 474 nou-născuți, 2 840 (7%) copii născuți de la mame cu vârsta peste 35 de ani, din aceștea, 43 copii au fost identificați neonatal cu trisomia 21, iar prenatal au fost diagnosticate numai 3 gravide. Din 37 634 nașteri de la mame cu vârsta până la 35 de ani, neonatal au fost identificați 20 nou-născuți cu trisomia 21, prenatal însă, au fost diagnosticate doar 3 gravide.

În anul 2011 din totalul de 39 185 nou-născuți, 2830 (7,29%) copii născuți de la mame cu vârsta peste 35 de ani, din aceștea, 43 de copii au fost identificați neonatal cu trisomia 21, iar prenatal au fost diagnosticate 3 gravide. Din 30 346 nașteri de la mame cu vârsta până la 35 de ani, neonatal au fost identificați 20 nou-născuți cu trisomia 21, prenatal însă, au fost diagnosticate doar 2 gravide.

Datele noastre arată că pe parcursul anilor 2009-2011 rata depistării prenatale a aberațiilor cromozomiale, îndeosebi depistarea celor cu sindromul Down

se menține constant, cu toate că riscul crește odată cu vârsta gravidei (tab.2).

Așadar, în perioada 2009-2011 datorită diagnosticului prenatal invaziv în 28 cazuri au fost depistate aberații cromozomiale la făt. Pe de altă parte, în perioada respectivă, au fost depistați 202 nou-născuți cu malformații congenitale, marea majoritate fiind cu sindromul Down, iar circa 70% din ei s-au născut de la mame cu vârsta după 35 de ani.

Discuții

Diagnosticul prenatal este una din cele mai importante metode de determinare precoce a anomaliilor fetale. Acum câteva decenii, vârsta maternă era reprezentată ca fiind factorul de bază în efectuarea unei investigații pentru evaluarea riscului fetal de anomalie cromozomială. Astăzi, datorită îmbunătățirii echipamentului sonografic, introducerea unor noi markeri ultrasonori și biochimici și prin urmare implementarea noilor protocoale de investigație prenatală acest lucru s-a schimbat [1, 2, 5]. Introducerea markerilor ultrasonografici, reprezentați de translucența nuchală, osul nazal, regurgitarea tricuspidiană, măsurarea ductului venos și a unghiului fronto-maxilo-facial în combinație cu markerii biochimici au reușit să impună un nivel mult mai ridicat al standardelor diagnostice [3]. Cu toate acestea, în primul trimestru aneuploidiile și anomaliile congenitale vizualizate ecografic prin măsurarea clarității liniei nuchale și a markerilor biochimici din serul matern dau o marja de certitudine de 21-60%. Un diagnostic apropiat de 90% poate fi obținut prin mijloace invazive: prelevări de vilozități coriale pentru săptămânile 10-14 și amniocenteza după 15 săptămâni.

Pe parcursul a trei ani, s-au născut 120 462 de copii, respectiv 8 499 din ei au fost născuți de la mame cu vârsta după 35 de ani. Conform Ghidului Național

Tabelul 1

Aberațiile cromozomiale numerice identificate prenatal și postnatal în anii 2009-2011

Depistarea		Patologia/ Sindromul				
		Down	Turner	Edwards	Patau	Triploidii
2009	Prenatală	5	1	1	0	1
	Postnatală	57	15	1	0	0
2010	Prenatală	6	1	2	2	1
	Postnatală	54	13	1	0	0
2011	Prenatală	5	0	1	1	1
	Postnatală	46	12	3	0	0

Tabelul 2

Incidența maladiei Down conform vârstei în Republica Moldova pe anii 2009 -2011

Vârsta maternă	< 19 ani	20-24 ani	25-29 ani	30-34 ani	35-39 ani	40-44 ani
Incidența	1 : 5636	1 : 2588	1 : 1980	1 : 1730	1 : 233	1 : 40
Total nou-născuți în 2009 - 2011	11 272	43 990	37 657	19 036	7 196	1238

de Perinatologie, gravidele după 35 de ani, fac parte din grupul de risc, care necesită o monitorizare adițională, ce include teste specifice pentru detectarea malformațiilor congenitale [4].

Pe parcursul perioadei date, din 1239 gravide care au fost supuse procedurii de amniocenteză, doar 588 (Lotul II din studiu), au fost gravide după 35 de ani, astfel doar 6,9% din gravide, cu risc crescut de nașterea copiilor cu malformații congenitale au fost investigate.

Ponderea incidenței nașterii unui copil cu trisomia 21 în Republica Moldova în raport cu țările europene, la femei între 35-39 de ani, este de 63,83% – (1 din 233 nou-născuți, la un copil din 365 copii respectiv), odată cu avansarea în vârstă a gravidei, ponderea incidenței maladiei Down în Republica Moldova din totalul pe țările europene, constituie 36,69% (1 din 40 nou-născuți la vârsta mamei între 40-44 de ani și, respectiv unul din 109 copii născuți în țările europene). Aprecierea modalității în care ereditatea contribuie la anomalia respectivă, cât și riscul recurenței la persoanele înrudite, este cu puțință în urma unui diagnostic prenatal complex, ce face consilierea genetică absolut esențială [5].

Amniocenteza a devenit o analiza importantă în sarcină, dat fiind faptul unui grad mare de acuratețe în identificarea multor anomalii cromozomiale ale fătului, întru prevenirea nașterii unui copil cu dizabilități, care vor afecta calitatea vieții sociale și copilului în particular.

Concluzii:

1. În anii 2009-2011, în Republica Moldova, s-a atestat o creștere succesivă a solicitării diagnosticului prenatal invaziv, îndeosebi la gravide de după 35 de ani.

2. Malformațiile congenitale depistate postnatal în curs de trei ani, atestă necesitatea revizuirii managementului în diagnosticul prenatal la femei peste 35 de ani.

Bibliografie

1. Alfirevic Z., Walkinshaw S.A., Kilby M.D. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)*. Green-top Guideline No. 8, June 2010: 7 p.
2. *Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis* (Review).
- Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.: (10) 143 pag.
3. Hyett J.A., Noble P.L., Snijders R.J., Montenegro N., Nicolaides K.H. 1996. *Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 239–44.
4. Ghidul A Național de Perinatologie “Principii de

organizare și acordare a asistenței perinatale”, Ediția a doua, Chișinău 2006: 167 pag.

5. Neagos D., Cretu R., Sfetea R.C., Bohiltea L.C. *The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities*. *Maedica* (Buchar). 2011 Jul; 6(3) :179-84.

Rezumat

Identificarea precoce a posibilelor riscuri în ceea ce privesc malformațiile congenitale ale fătului, astăzi, a devenit un obicei comun în societățile dezvoltate, iar necesitatea unui diagnostic prenatal veridic, crește odată cu apariția tendinței de a avea copil la vârsta după 35 de ani. Din 1298 gravide incluse în studiu, care pe parcursul anilor 2009-2011 au fost supuse diagnosticului prenatal invaziv, în 28 cazuri au fost depistate aberații cromozomiale la făt. Totodată, în perioada respectivă, au fost depistați 202 nou-născuți cu malformații congenitale, iar circa 70% copii cu sindromul Down s-au născut de la mame cu vârsta după 35 de ani. Respectarea cu strictețe a prevederilor Ghidului Național de Perinatologie, unde este specificat că gravida după 35 de ani face parte din grupul de risc, ar reduce substanțial de numărul malformațiilor congenitale depistate postnatal, cu toate că în curs de trei ani s-a atestat o creștere succesivă a solicitării diagnosticului prenatal invaziv.

Cuvinte-cheie: Malformații congenitale, diagnostic prenatal, aberații cromozomiale.

Summary

Early identification of possible risks regarding congenital malformations on fetus, today, has become a common custom in developed societies, and the necessity for prenatal diagnosis simultaneously increases with the advent tendency to have children after age of 35. From 1298 pregnant women included in the study, during the years 2009-2011 were subjected to invasive prenatal diagnosis, in 28 cases were detected chromosomal aberrations in the fetus. However, during that period, 202 newborns were identified with birth defects, and 70% of children with Down syndrome are born at mothers with age after 35 years. Strict compliance with the provisions of the National Prenatal Guidelines, which stated that pregnant after 35 years is group of the risk, would substantially reduce the number of congenital malformations detected postnatally, and although in three years of invasive prenatal diagnosis was attested successive increase request of this manipulation.

Keywords: Congenital malformations, prenatal diagnosis, chromosomal aberrations.

Резюме

Раннее выявление возможных рисков, связанных с врожденными пороками развития у плода, сегодня стало общепринятым фактом в развитых странах, а потребность пренатальной диагностики, одновременно, увеличивается с появлением тенденции иметь детей после 35 лет. Из 1298 беременных, включенных в исследование, в течение 2009-2011 гг. подвергавшихся инвазивной пренатальной диагностики в 28 случаях были обнаружены хромосомные аберрации у плода.

Тем не менее, в течение этого периода, 202 новорожденных были выявлены с врожденными дефектами, и 70% детей с синдромом Дауна рожденные от матерей в возрасте после 35 лет. Строгое соблюдение соответствий положений «Национального Перинатального Руководителя», в котором специфицируется, что беременная после 35 лет входит в группу риска, позволит существенно уменьшить количество врожденных пороков обнаруженных после рождения, не смотря на то, что в течение трёх лет был выявлен последовательный рост потребности в инвазивной пренатальной диагностики.

Ключевые слова: Врожденные пороки развития, пренатальная диагностика, хромосомные aberrации.

SCORUL SCINTIGRAFIC PENTRU DIAGNOSTICUL NEINVAZIV AL DISFUNCTIEI SFINCTERULUI ODDI LA PACIENȚI CU SINDROM POSTCOLECISTECTOMIC

*Irina Balan*¹, medic-rezident, *Angela Peltec*²,
dr. in med., conf. univ., *Roman Bodrug*³,
medic-ecografist, *Raisa Tănase*⁴, medic-
gastroenterolog, *Valerii Draciov*⁵, medic-
radiolog, *Vlada Dumbrava*², prof. univ., d.h.s.m.

¹ Medicină internă USMF „Nicolae Testemițanu”, ²Clinica Medicală Nr. 4, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, ³Secția Endoscopie, Spitalul Clinic Republican, ⁴Secția Gastroenterologie, Spitalul Clinic Republican, ⁵Secția Medicina Nucleară, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova
E-mail: irinabalan5@gmail.com

Introducere

În structura morbidității biliare, boala litiazică constituie 98% și este prezentată preponderent de colecistita calculoasă¹. În ultimii 10 ani, prevalența colelitiaziei se plasează pe locul I în distribuția patologiilor tractului gastrointestinal. În baza datelor Biroului Național de Statistică din Republica Moldova, se poate afirma că prevalența colelitiaziei în perioada 2001-2010 este în creștere continuă și stabilă.

Sindromul postcolecistectomic (SPCE) include un grup heterogen de patologii, care se manifestă, de obicei, prin prezența simptomelor abdominale apărute după înlăturarea vezicii biliare. Cu toate că acest termen este pe larg utilizat în literatura medicală, el este destul de inexact, deoarece cuprinde un număr mare de tulburări de origine biliară și non-biliară⁵.

Disfuncția sfincterului Oddi (DSO) este o patologie care creează un obstacol pentru drenajul din calea biliară principală⁸. DSO este caracterizată printr-o serie de simptome clinice algice cauzate de dereglări ale contractilității sfincterului⁶.

În diferite perioade postoperatorii, la 5-40% dintre bolnavi, sindromul algic și dereglările dispeptice se păstrează sau reapar, apariția cărora este determinată de SPCE¹³. La aproximativ 29% dintre pacienți cu SPCE se apreciază tulburări structurale sau funcționale ale sfincterului Oddi¹¹.

La metodele invazive de diagnostic a DSO se referă: colangiografia retrogradă endoscopică (CPGRE) și manometria sfincterului Oddi (MSO). Deoarece sunt asociate cu complicații severe, metodele menționate vor fi rezervate doar pacienților cu simptomatice semnificativă⁷. Efectuarea manometriei este limitată din cauza disponibilității joase și a necesarului tehnic performant³. Rata risc-beneficiu este un determinant major în utilitatea MSO. Fiind o metodă de investigații invazivă, una dintre complicații este pancreatita acută, incidența căreia variază între 4-31%⁹. În cazul suspjecției la DSO, CPGRE trebuie combinată cu MSO, pentru o eventuală sfincterotomie endoscopică sau o posibilă plasare a unui stent pancreatic. Ambele investigații necesită a fi efectuate în centre specializate².

Scintigrafia hepato-biliară dinamică (SHB) este o metodă de diagnostic cu radionuclizi cu ajutorul, căreia se evaluează funcția hepatocelulară și sistemul biliar prin estimarea producerii și fluxului bilei de la ficat, cât și pasajul prin sistemul biliar spre duoden. Se obțin imagini secvențiale și dinamice a ficatului, arborelui biliar și intestinului¹². SHB, fiind o metodă neinvazivă, se utilizează la pacienții cu dureri apărute în perioada post-colecistectomie pentru evaluarea unei obstrucții a căii biliare principale (CBP) de un calcul restant sau obstrucție funcțională în cazul DSO⁴.

Scorul scintigrafic a fost elaborat de către *Sostre și al*¹² în 1992 și cuprinde 6 criterii. Scorul maxim este de 12 puncte, scorul ≥ 5 puncte este definit drept indice al dereglării pasajului prin calea biliară principală, iar scorul ≤ 4 se încadrează în limitele normei⁹. *Piccinni et al.*⁹concluzionează că SHB este necesară pentru selecția pacienților cu presiunea bazală a sfincterului Oddi crescută. Totodată, *Esber et al* consideră că în cazul unei obstrucții mici se obțin parametri scintigrafici normali chiar și după stimularea cu CCK⁹.

Luând în considerație importanța metodei neinvazive de diagnostic al disfuncției sfincterului Oddi și posibilitatea utilizării scintigrafiei hepato-biliare drept metodă screening ne-am propus inițierea unui studiu în domeniu.

Scopul studiului: Evaluarea diferitor tipuri al

disfuncției sfincterului Oddi la pacienții cu sindrom postcolecistectomic utilizând Scorul Scintigrafic

Material și metode

Studiul monocentric, prospectiv a fost efectuat în Clinica Gastroenterologie și Hepatologie, Departamentul Medicină Internă al USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost incluși 13 pacienți internați în Secția Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican în perioada X.2010-V.2011. Pacienții au fost divizați în două loturi în dependență de scorul scintigrafic total acumulat: scorul <5 puncte (4 pacienți); scorul \geq 5 puncte (9 pacienți).

În cadrul inventarierii simptomelor, au fost apreciate prezența sindromului algic și dispeptic, iar la evaluarea biologică – prezența sindromului colestatic, citolitic și nivelul enzimelor pancreatice.

Evaluarea imagistică a fost efectuată utilizând scintigrafia hepato-biliară dinamică și calcularea scorului scintigrafic. Tehnica efectuării SHB: după un post de cel puțin 3 ore, pacientului i se administrează intravenos 5mCi (185 MBq) de ^{99m}Tc -DISIDA. Imaginile sau obținut din proiecție anterioară în gamma-camera centrată pe 140keV photopeak ²¹. Imaginile statice se obțin în matricea 256x256 la minutele 3, 5, 10, 15, 30, 45 și 60. Simultan, se obțin imagini dinamice cu rata de o imagine/minut și se stochează în computer în matricea 128x128. Regiunile de interes (ROIs) se plasează asupra parenchimului hepatic și

căii biliare principale pentru a obține curbele timp-activitate. Dintre aceste curbe se utilizează cea formată dintre timpul maxim hepatic și % evacuării CBP, care se calculează după formula:

$$100 \times (\text{nivelul maxim al CBP} - \text{nivelul la minutul } 60) / \text{nivelul maxim al CBP}^{12}$$

Variabilele necesare pentru estimarea unei obstrucții includ următoarele: timpul de captare maximală (Tmax); timpul captării a 50% de radiotrasor acumulat în afara arborelui biliar ($T_{1/2}$); timpul pătrunderii radiotrasorului în duoden; excreția prelungită a radiotrasorului din căile biliare și timpul pasajului trasorului de la hilul hepatic spre duoden ⁹.

Pentru interpretarea imaginilor se utilizează criteriile elaborate de către *Sostre et al.* prezentate în Tabelul 1. Parametrii evaluați:

- Timpul de captare maximală estimat în baza curbei timp-activitatea lobului drept;
- Timpul vizualizării arborelui biliar se apreciază în baza imaginilor statice la prima apariție a bilei în căile biliare;
- Proeminarea sau dilatarea arborelui biliar determinată în baza evaluării subiective a imaginilor statice;
- Timpul de vizualizare a intestinelor se determină în baza imaginilor statice;
- Evacuarea căii biliare principale calculată în baza formulei menționate mai sus;
- Rata captării ficat-CBP se apreciază în baza

Tabelul 1

Criteriile scorificării scintigrafice pentru evaluarea funcției sfincterului Oddi

1. Timpul de captare maximală	
a. mai puțin de 10 minute	0
b. 10 și mai multe minute	1
2. Timpul de vizualizare a bilei	
a. mai puțin de 15 minute	0
b. 15 minute și mai mult	1
3. Proeminarea arborelui biliar	
a. nu proemină	0
b. proemină numai ducturile intrahepatice mari	1
c. proemină numai ducturile intrahepatice mici	2
4. Vizualizarea intestinelor	
a. mai puțin de 15 minute	0
b. 15-50 minute	1
c. mai mult de 30 minute	2
5. Evacuarea căii biliare principale (CBP)	
a. mai mult de 50 %	0
b. mai puțin de 50 %	1
c. fără modificări	2
d. activitate în creștere	3
6. Rata captării ficat - CBP	
a. CBP la minutul 60 < Ficat la minutul 60	0
b. CBP la minutul 60 > Ficat la minutul 60	1
c. CBP la minutul 60 > ca Ficat la minutul 60 = Ficat la minutul 15	2
d. CBP la minutul 60 > Ficat la minutul 60 > Ficat la minutul 15	3

Tabelul 2

Corelații între datele biologice și scorului scintigrafic

Scorul scintigrafic	4	5	6	7	10
Numărul pacienților	2	4	4	2	1
Fosfotaza alcalina, $\rho = 0,6$	94,25	65,91	94,01	156,0	103,2
γ - GTP, $\rho = 0,7$	35,01	41,36	47,53	63,0	45,3
Bilirubina totală $\rho = -0,05$	8,5	22,5	19,7	16,5	12,4
ALAT, $\rho = -0,1$	21	18	42	52	12
AST, $\rho = 0,2$	31	21	34	54	23
Amilaza pancreatică, $\rho = -0,5$	42	48	67	28	32
Lipaza, $\rho = -0,8$	1,30	1,25	1,18	1,20	1,23

Gradul asocierii între scor și parametrii de sus au fost calculate folosind corelarea calitativă (Spearman's rho [ρ]). Datele au fost expuse ca media \pm deviația standard, * $p < 0,001$

comparării imaginii statice a CBP la minutul 60 (CBP 60) cu cea a parenchimului hepatic la minutul 60 și la minutul 15. Acest parametru indică nivelul retenției bilei în CBP ¹².

Scorul total ≥ 5 puncte indică prezența dereglării pasajului prin calea biliară principală, iar scorul < 5 puncte indică pasajul în limitele normei.

Gradul asocierii dintre Scorul Scintigrafic și parametrii asociați cu semnele disfuncției sfincterului Oddi de tip biliar și pancreatic au fost corelate utilizând coeficientul Spearman. Noi am evaluat abilitatea scorului de a prezice prezența DSO folosind modulul de regresie logistică cu DSO (Da/Nu) cu variantă binară dependentă ajustată la alte covalente relevante (bilirubina, fosfataza alcalină, GGTP, transaminazele, amilaza pancreatică, lipaza).

Rezultate

Luând în considerație indicii demografici evaluați, se observă că predominarea sexului feminin (92,3%), din mediul rural (75%).

Pentru pacienții din cadrul lotului I (scorul < 5 puncte), se determină durere cu caracter de distensie și presiune în egală măsură, evoluție în accese (75%), localizată preponderent în regiunea epigastrică (55%), cu iradiere în regiunea dorsală (75%). La pacienții din lotul II (scorul ≥ 5 puncte), se apreciază durere mai frecvent cu caracter de presiune (77,78%), constante (66,6%), localizate preponderent (66,6%) în hipocondrul drept, cu iradiere în regiunea dorsală (88,9%), nefiind intense. La evaluarea sindromului dispeptic nu a fost determinată diferență statistică semnificativă.

La pacienții cu scorul ≥ 5 puncte ($p < 0,05$) a fost prezent nivelul crescut al fosfatazei alcaline și GGTP (sindromul colestatic), iar la pacienții cu scorul < 5 puncte ($p < 0,05$) s-a determinat nivelul mai ridicat al transaminazelor în comparație cu lotul II. La compararea altor indici biochimici diferență statistică semnificativă nu a fost apreciată. În Tabelul 2 a fost ex-

pus gradul de asociere între datele biologice și scorul scintigrafic.

A fost observată corelația directă între scorul scintigrafic și nivelul γ -GTP și indirectă între nivelul lipazei și scorul scintigrafic. Sindromul colestatic este asociat cu prezența disfuncției sfincterului Oddi și corelează direct cu scorul scintigrafic.

Discuții

Referitor la caracterizarea loturilor de pacienți divizați în dependență de scorul scintigrafic, am constat că în lotul II (scorul ≥ 5 puncte) au predominat pacienții cu tipul biliar al DSO și cu creșterea nivelului fosfatazei alcaline și a γ -GTP (prezența sindromului colestatic). Luând în considerație nespecificitatea manifestărilor clinice ale DSO din cadrul SPCE, SHB ar putea fi utilizată pentru diagnosticul diferenciat și pentru excluderea patologiei organice a sfincterului Oddi.

Concluzii. La pacienții cu scorul scintigrafic ≥ 5 puncte a fost stabilită prezența disfuncției de tip biliar. Scorul scintigrafic hepato-biliar poate fi utilizat pentru diagnosticul neinvaziv al disfuncției sfincterului Oddi la pacienții cu sindrom postcolecistectomic. A fost observată corelația directă între scorul scintigrafic și nivelul γ -GTP și indirectă între nivelul lipazei și scorul scintigrafic. Sindromul colestatic este asociat cu prezența disfuncției sfincterului Oddi și corelează direct cu scorul scintigrafic.

Bibliografie

1. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*, Editura Medicală, București 2003, 1914-1925.
2. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. *Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders*. Gastroenterology, 2006; 130: 1498-1509.
3. Bistriz L., Bain V.G. *Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain*. World J Gastroenterol., June 2006; 12 (24): 3793-3802 (5).

4. Craig A.G., Peter D., Saccone G.T.P et al. *Scintigraphy versus manometry in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction*. Gut, 2003; 52: 352-357.

5. Filip M., Săftoiu A., Popescu C, Gheonea D.I., Iordache S., Săndulescu L., Ciurea T. *Postcholecystectomy syndrome – an algorithmic approach*. J Gastroin Liver Dis., March 2009; 18 (1): 67-71.

6. Gong J.Q., Ren J.D., Tian F.Z., Jiang R., Tang L.J., Pang Y. *Management of patients with sphincter of Oddi dysfunction based on a new classification*. World J Gastroenterol., January 2011; 17 (3): 385-390.

7. Kulkarni A. *Sphincter of Oddi dysfunction*. Practical gastroenterology, March 2010: 28-41.

8. Peltec A., Bodrug R., Balan I., Tănase R., Dumbrava V.-T. *Testele neinvazive pentru evaluarea disfuncției sfincterului Oddi la pacienții cu sindrom postcolecistectomic*, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Chișinău 2011, 3(31)/2011, 348-50.

9. Piccinni G., Angrisano A., Testini M., Bonomo G.M. *Diagnosing and treating sphincter of Oddi dysfunction*. J Clin Gastroenterol., 2004; 38(4): 350-359.

10. Rosenblatt M., Catalano M.F., Alcocer E., Geenen J.E. *Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction*. Gastrointestinal Endoscopy, 2001; 54 (6): 697-704.

11. Schofer J.M. *Biliary causes of postcholecystectomy syndrome*. The Journal of Emergency Medicine, 2010; 39 (4): 406-410.

12. Sostre S., Kallo A.N., Spiegler E.J., Camargo E.E., Wagner H.N. *A noninvasive test of sphincter of Oddi dysfunction in postcholecystectomy patients: the scintigraphic score*. The Journal of Nuclear Medicine, June 1992; 33 (6): 1216-1222.

13. Губергриц Н., Лукашевич Н., Сфинктер Одди – „наполеон” желчных и панкреатических потоков и его „мундир”- фатеров сосок, Справочник поликлинического врача № 9.

Rezumat

Standardul de diagnostic al disfuncției sfincterului Oddi (DSO) este manometria, o metodă tehnic dificil, un test invaziv, care este adesea complicat cu pancreatită acută. Scintigrafia hepato-biliară, folosind un sistem complex de scorificare, a fost promovat ca metodă alternativă, sensibilă și specifică. Evaluarea diferitor tipuri de disfuncție a sfincterului Oddi, utilizând scorul scintigrafic. Treisprezece pacienți cu DSO au fost prospectiv incluși în studiu. Scintigrafia hepatobiliară a fost efectuată la toți pacienții. Scorul de la 0 la 4 puncte a corespuns funcționării normale a sfincterului Oddi, în timp ce la pacienții cu DSO scorul a avut valori de 5-12 puncte. Pacienții au fost divizați în 2 loturi, în funcție de scorul scintigrafic apreciat <5 sau ≥ 5 puncte. Criteriile de evaluare au fost: prezența sindromului algic și dispeptic, parametrii biochimici și ultrasonografici. Patru pacienți (scorul scintigrafic < 5 puncte) au prezentat în mod egal (50%) durere cu caracter de distensie și presiune, cu evoluție în accese, situate predominant în regiunea epigastrică. La nouă pacienți a fost apreciată durere

cu caracter de presiune, constantă, localizată predominant în regiunea hipocondrului drept (66,6%), cu iradiere, asociat cu sindromul colestatic (tip biliar de DSO). La pacienții cu scor de scintigrafie ≥ 5 puncte a fost apreciată prezența disfuncției sfincterului Oddi de tip biliar. Scintigrafia hepato-biliară dinamică poate deveni test neinvaziv de selectare a pacienților cu sindrom postcolecistectomic cu suspiciune de disfuncție a sfincterului Oddi.

Cuvinte-cheie: Sfincterul Oddi, sindrom postcolecistectomic, Scintigrafie hepato-biliară.

Summary

Introduction The standard diagnostic for sphincter of Oddi dysfunction (SOD) is manometry, a technically difficult, invasive test that is frequently complicated by pancreatitis. Non-invasive hepatobiliary scintigraphy in cholecystectomised patients using a complex scoring system has been promoted as sensitive and specific alternatives. **Aim:** Evaluation of different types of sphincter of Oddi dysfunction using the Scintigraphic Score. **Material and methods:** Thirteen patients with SOD were prospectively enrolled. Hepatobiliary scintigraphy was performed to all patients. Normal sphincter had scores 0-4 points, while patients with SOD had values of 5-12 points. Patients were divided into 2 groups depending on the scintigraphic score appreciated <5 or >5 points. The evaluated criteria were algic and dyspeptic syndrome, biochemical and ultrasound parameters. **Results:** Four patients (score <5 points) causing equally (50%) pain with swelling and pressure character, evolution in accesses, located predominantly in epigastrium with irradiation. At nine patients was appreciated pain with pressure character, constant, located predominantly in right upper quadrant (66,6%) with irradiation, associated with cholestatic syndrome (biliary type of SOD). **Conclusions:** At the patients with scintigraphic score ≥ 5 points was appreciated the biliary of sphincter of Oddi dysfunction. Hepatobiliary scintigraphy scored may become the noninvasive test of choice to screen postcholecystectomy patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction.

Keywords: Sphincter of Oddi, postcholecystectomy syndrome, hepatobiliary scintigraphy.

Резюме

Стандартный метод диагностики дисфункции сфинктера Одди (ДСО) – манометрия, технически сложный и инвазивный метод, который часто осложняется острым панкреатитом. Гепатобилиарная сцинтиграфия, используя комплексную систему скоринга, является альтернативным, чувствительным и специфичным методом диагностики ДСО. Оценка различных видов дисфункции сфинктера Одди, используя сцинтиграфический скоринг. Тринадцать пациентов с ДСО были включены в проспективное исследование. Гепатобилиарная сцинтиграфия была проведена у всех больных. Результаты от 0 до 4 баллов соответствовали нормальному функционированию сфинктера, а у пациентов с ДСО определили 5-12 пунктов. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от сцин-

тиграфической шкалы (<5 или> 5 баллов). Критериями оценки были: болевой синдром и диспепсия, биохимические и ультразвуковые параметры. У четырех пациентов определили в равной степени (50%) боли с характером растяжения и давления, расположенных преимущественно в эпигастральной области, приступообразное течение. У пациентов из второй группы были боли с характером давления, преимущественно в правом подреберье (66,6%), ассоциированные с холестатическим синдромом (билиарный тип ДСО). У пациентов с ≥ 5 баллов по сцинтиграфической шкале был определен билиарный тип дисфункции сфинктера Одди. Гепатобилиарная сцинтиграфия может стать неинвазивным методом выбора больных с постхолестатическим синдромом с подозрением дисфункции сфинктера Одди.

Ключевые слова: Сфинктера Одди, постхолестатический синдром, гепатобилиарная сцинтиграфия.

OPERAȚIA CEZARIANĂ: ASPECTE MEDICALE ȘI PSIHOMOȚIONALE

Natalia Corolcova, dr. în medicină, conf. univ., IMSP SCM nr.1, *Tatiana Cucu*, studentă, USMF „Nicolae Testemițanu”, *Cristina Cucu*, studentă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

La etapa actuală, problema operației cezariene reprezintă o problemă de importanță majoră, datorită frecvenței sale înalte, extinderii indicațiilor pentru nașterea prin cezariană, posibilității de a opta pentru cezariană electivă, dar și consecințelor pe termen lung și pe termen scurt atribuite acestei intervenții chirurgicale atât asupra mamei, cât și asupra fătului [3,10]. Starea de sănătate a mamei după cezariană se poate înrăutăți, deoarece, în majoritatea cazurilor, există din start probleme de sănătate, ce au servit ca indicație pentru această intervenție [12]. Dar există și unele complicații ce pot surveni după cezariană, fiind consecințe directe ale intervenției operatorii [8]. Consecințe pe termen lung pot fi: dereglarea funcției de lactație, ale funcției sexuale și de reproducere [11], dereglări ale funcției menstruale [14], depresie postpartum, anxietate și alte dereglări psihoemoționale [13].

Material și metode de cercetare

Studiul a inclus 100 de paciente, cărora li s-a efectuat operația cezariană, indiferent de indicația ce a servit drept motiv pentru această intervenție.

Cercetarea a fost efectuată prin interogarea și chestionarea pacientelor care au fost incluse în studiu, precum și prin studierea fișelor de examinare obstetricală a pacientelor date, pe durata anilor 2011-2012. Prima parte a cercetării (perioada de lăuzie) a fost făcută în cadrul S.C.M. Nr.1, iar cea de-a doua parte a studiului (perioada postoperatorie la distanță, peste 6 luni de la operația cezariană) a fost efectuată prin intermediul convorbirilor telefonice cu pacientele respective.

Starea psihoemoțională a acestora a fost evaluată prin intermediul testului Spielberger-Hanin (estimarea anxietății reactive și a celei de personalitate, STAI) și a testului Zung (evaluarea stării depresive).

Rezultate

Funcția menstruală

În urma studiului efectuat, s-a stabilit că acuze menstruale înainte de sarcină au acuzat 39 (39,0%±4,87) paciente. Printre acuzele menstruale cele mai frecvente au fost: algodismenoree – 13 (13,0%±3,36), hipermenoree – 8 (8,0%±2,71), hipomenoree – 3 (3,0%±1,70), metroragie – 2 (2,0%±1,40), opsomenoree – 1 (1,0%±0,99), polimenoree – 1 (1,0%±0,99) și acuze asociate – 11 (11,0%±3,12). 61 (61,0%±4,87) paciente au negat prezența acuzelor menstruale.

Acuzele privind funcția menstruală în perioada postoperatorie la distanță au fost prezente la 68 (68,0%±4,66) paciente, printre care: polimenoree – la 21 (21,0%±4,07 cazuri), algodismenoree – la 5 (5,0%±2,17 cazuri), metroragie – la 4 (4,0%±1,95 cazuri), hipermenoree – la 2 (2,0%±1,40 cazuri), opsomenoree – la 1 (1,0%±0,99 cazuri). La 35 paciente (35,0%±4,76 cazuri), au fost prezente mai multe acuze privind funcția menstruală, printre care preponderent: polimenoree – 25 (71,30%±7,64), hipermenoree – 24 (68,57%±7,84), algodismenoree – 18 (51,42%±8,44), opsomenoree – 7 (20,0%±6,76), metroragie – 3 (8,57%±4,73). La 32 (32,0%±4,66) paciente, acuzele privind funcția menstruală au fost absente. Explicația acestor fenomene poate fi atât spectrul de patologii genitale și/sau extragenitale ale mamelor, ce au servit ca indicație pentru operația cezariană, cât și operația însăși.

Funcția sexuală

În ceea ce privește funcția sexuală înainte de operație, libidoul a fost menționat a fi normal la 84 femei (84,0%±3,66 cazuri), la 14 (14,0%±3,46 cazuri) acesta a fost scăzut, iar la 2 (2,0%±1,40) – crescut.

Conform spuselor pacientelor anchetate, 67 (67,0%±4,70) dintre ele menționează a avea libido normal pe parcursul a 6 luni după nașterea prin cezariană, 33 (33,0%±4,70) susțin scăderea acestuia, comparativ cu perioada de până la sarcină, în care

rata pacientelor cu libido scăzut era de 14%, fiind aproximativ de 2,5 ori mai mică. În același timp, fiind întrebată dacă au apărut schimbări în viața sexuală după nașterea prin cezariană, 62 (62,0%±4,85) femei au răspuns că nu au fost schimbări, 36 (36,0%±4,80) au atestat prezența schimbărilor negative, iar 2 (2,0%±1,40) dintre acestea – prezența schimbărilor pozitive în viața sexuală.

Funcția de lactație

Inițierea lactației în perioada postoperatorie a avut loc la majoritatea pacientelor (la 69 paciente sau în 69,0%±4,62 din cazuri) la a II-a zi după operație, la 28 (28,0%±4,48 din cazuri) inițierea lactației a avut loc la 1 săptămână după operație, la 3 paciente (3,0%±1,70 din cazuri) nu a fost inițiată deloc, copilul fiind trecut în continuare la alimentație artificială. Observăm astfel că funcția de lactație este afectată negativ în circa 1/3 din cazuri.

Anxietatea reactivă și de personalitate

Anxietatea de personalitate (de bază) este: ușoară – la 76 paciente (76,0%±4,27 cazuri), moderată – la 23 paciente (23,0%±4,20 cazuri) și severă – la 1 pacientă (1,0%±0,99 cazuri).

Anxietatea reactivă din primele zile postoperatorii a fost: ușoară – la 28 femei (28,0%±4,48 cazuri), moderată – la 58 (58,0%±4,93 cazuri), severă – la 14 (14,0%±3,46 cazuri). Se observă că majoritatea pacientelor – 72 femei (72,0%±4,48) – au anxietate reactivă fie moderată, fie înaltă în primele zile după cezariană. Se observă că anxietatea de personalitate este moderată sau severă în doar 24,0%±4,27 cazuri, ceea ce denotă că nivelul anxietății reactive este în dependență directă de stresul postoperator în majoritatea cazurilor, și că acesta nu depinde de nivelul anxietății de personalitate, prin urmare, nu este o trăsătură de caracter.

În ceea ce privește anxietatea reactivă din perioada postoperatorie la distanță (peste 6 luni de la operația cezariană), rezultatele au fost următoarele: anxietatea reactivă de formă ușoară – la 60 paciente (60,0%±4,89), de formă moderată – la 36 paciente (36,0%±4,80) și de formă severă – la 4 (4,0%±1,95 cazuri). Formele moderată și severă ale anxietății reactive în această perioadă constituie 40,0%±4,89. Prin urmare, comparativ cu anxietatea reactivă din perioada de lăuzie, în perioada postoperatorie la distanță, anxietatea reactivă a scăzut simțitor.

Depresia

Datele studiului au arătat că 23 (23,0%±4,20) paciente în primele zile după nașterea prin cezariană prezentau semne de depresie, dintre care: formă ușoară de depresie – la 17 femei (17,0%±3,75 cazuri) și formă moderată de depresie – la 6 (6,0%±2,37 cazuri). La 77 (77,0%±4,20) paciente nu au fost depis-

tate semne de depresie, iar forma severă a depresiei nu a fost depistată la nici una dintre paciente.

Depresia în perioada postoperatorie la distanță a fost depistată doar la 12 (12,0%±3,24) paciente, fiind în totalitate de formă ușoară. La 88 (88,0%±3,24) paciente, depresia a fost absentă, la fel fiind absentă și depresia de formă moderată sau severă. Comparativ cu perioada de lăuzie, numărul de cazuri de depresie depistate în lotul de paciente studiat a scăzut de aproximativ 2 ori, iar formele moderată și severă ale depresiei nu au fost prezente la nici una din paciente.

Discuții

Funcția de lactație post-cezariană întâmpină unele dificultăți din mai multe motive. Aceste motive includ: fatigabilitatea, stresul și sindromul algic matern, accesul întârziat către copil, suplimentele alimentare, separarea mamei și a copilului, pierderile de sânge din timpul operației ce pot fi cauza anemiei, problemele de ordin mecanic în alăptarea copilului, influența medicației administrate etc.

Reluarea funcției menstruale după operația cezariană este influențată de către starea medicală a mamei, tulburări în funcția glandei tiroide, adaosul excesiv în greutate sau, din contra, pierderea de greutate, stresul și nivelul de activitate fizică a mamei. Însă cel mai important factor rămâne funcția de lactație. Alimentația la sân stimulează producerea de prolactină, iar acest hormon, la rândul său, suprimă ovulația pentru marea majoritate a lăuzelor. Lipsa ovulației determină deseori și lipsa menstruației.

În mod normal, funcția sexuală a femeilor după operația cezariană nu este afectată aproape deloc, la fel și ca cea a femeilor ce au născut pe cale naturală fără epiziotomie sau traume perineale [7], spre deosebire de cele cu consecințe grave ale nașterii naturale [5,6]. De obicei, performanța și funcția sexuală peste 12 săptămâni după cezariană sunt identice cu cele dinaintea de operație. Totuși, dacă pentru femeile ce au născut pe cale vaginală, principala tulburare sexuală este dispăreașia (ca consecință a traumelor perineale), pentru femeile post-cezariană pe prim plan se situează scăderea libidoului [2,4].

Se pare că cezariana nu reprezintă un factor de risc pentru depresia post-partum în cazul concepțiilor naturale [1]. Acest risc apare numai în cazul femeilor care apelează la aceste proceduri artificiale de concepție. În același timp, chiar dacă un procent oarecare de femei post-cezariană nu suferă de depresie post-partum, marea majoritate prezintă semne de anxietate, mai ales în perioada imediată post-operatorie [9].

Concluzii:

1. În perioada de lăuzie, a fost depistată rata înaltă (31%) a dereglărilor funcției de lactație, în perioada

la distanță – dereglări ale funcției menstruale (68%, comparativ cu 39% dereglări până la sarcină), ale funcției sexuale (36%), inclusiv și scăderea libidoului (33%), această rată fiind aproximativ de 2,5 ori mai înaltă decât până la operație (14%).

2. În perioada de lăuzie, predomină anxietatea reactivă de formă moderată (58%), mai rar depresia de formă ușoară și moderată (23%), acestea fiind în corelație directă cu stresul postoperator. În perioada la distanță, nivelul anxietății reactive este mai scăzut, predominând anxietatea de formă ușoară (60%), depresia fiind prezentă doar la 12% dintre paciente, fiind în totalitate de formă ușoară.

Bibliografie

1. Appleby, L., Gregoire, A., Platz, C., Prince, M., & Kumar, R. (1994). Screening women for high risk of postnatal depression// *Journal of Psychomatic Research*, 38, 539-545.
2. Barrett, G.; Peacock J., Victor C.R., Manyonda I. (2005). "Cesarean section and postnatal sexual health" // *Birth* (Wiley Periodicals, Inc.) 32 (4): 306–11.
3. Blanchette H. The rising cesarean delivery rate in America: what are the consequences?// *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):687-90.
4. Brubaker, L., Handa V.L., Bradley C.S., Connolly A., Moalli P., Brown M.B., Weber A., Pelvic Floor Disorders Network (2008). "Sexual Function 6 Months After First Delivery" // *Obstet Gynecol* 11 (5): 1040–4.
5. Dixon, M., Booth N., Powell R. (2000). "Sex and relationships following childbirth: a first report from general practice of 131 couples" // *British Journal of General Practice* 50 (452): 223–4.
6. Hicks, T.L., Goodall S.F., Quattrone E.M., Lydon-Rochelle M.T. (2004). "Postpartum sexual functioning and method of delivery: summary of the evidence" // *J Midwifery Women's Health* (Elsevier/American College of Nurse-Midwives) 49 (5): 430–6.
7. Macones GA, Cahill A, Pare E, Stamilio DM, Rattcliffe S, Stevens E, Sammel M, Peipert J. Obstetric outcomes in women with two prior cesarean deliveries: is vaginal birth after cesarean delivery a viable option?// *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):1223-8; discussion 1228-9.
8. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health [U.K.]. *Caesarean section*. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. London: RCOG Press, April 2004.
9. Stanton, A., & Gallant, S. (1995). *The Psychology of Women's Health*// Washington, D.C.: American Psychological Association.
10. Todman D. A history of caesarean section: from ancient world to the modern era// *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Oct 2007;47(5):357-61.
11. Wang, Huan-ying, Xiao-yang Xu, Zhen-wei Yao, Qin Zhou (2003). "Impact of Delivery Types on Women's Postpartum Sexual Health" // *Reproduction & Contraception* 14 (4): 237–242.

12. Серов В.Н. Кесарево сечение в системе перинатального акушерства/Научный центр акушерства гинекологии и перинатологии РАМН, Москва.

13. <http://clearinghouse.missouriwestern.edu/manuscripts/59.php>

14. http://en.wikipedia.org/wiki/Caesarean_section

Rezumat

Prin intermediul studiului dat s-au evaluat aspectele medicale (funcția de lactație, funcția menstruală, funcția sexuală) și psihoemoționale (anxietatea reactivă și de personalitate, depresia) la 100 de paciente după operația cezariană, cercetarea efectuându-se atât în perioada de lăuzie (postoperatorie precoce), cât și în perioada postoperatorie la distanță.

Cuvinte-cheie: Operație cezariană, anxietate reactivă, depresie.

Summary

The present study evaluated the medical aspects (lactation function, menstrual function, sexual function) and also the psychoemotional aspects (trait and state anxiety, depression) in 100 patients after cesarean section, the investigation being made during the confinement (early postoperative) and during the late postoperative periods.

Keywords: Cesarean section, state anxiety, depression.

Резюме

Целью данного исследования было изучение медицинских аспектов (таких как функция лактации, менструальная функция, сексуальная функция), а также психоэмоциональных аспектов (таких как реактивная и основная тревожность, депрессия) у 100 пациенток после кесарева сечения во время раннего и позднего послеоперационного периода.

Ключевые слова: Кесарева сечения, реактивная тревожность, депрессия.

PROBLEME ACTUALE ȘI TEHNOLOGII DE REDUCERE A IMPACTULUI NEGATIV AL CONCENTRAȚIILOR AVANSATE DE RADON (²²²Rn) ÎN MEDIUL AMBIANT

Liubov Corețchi, dr. în biol.; *Ion Bahnarel*,
dr. hab. în med.;

Ion Apostol, Serghei Vîrlan, doctorand
Centrul Național de Sănătate Publică, tel.
574706, e-mail: igienna_rad@cnspl.md

Introducere. Radonul, sub formă de gaz inert este prezentat pe larg în diferite elemente ale mediului ambiant ca produs al dezintegrării uraniului

natural. Iradierea naturală în Republica Moldova reprezintă sursa principală de expunere a populației, ^{222}Rn și descendenții lui fiind principalii responsabili (62%) din totalul acestor iradieri [1]. Este cunoscută influența negativă a expunerii îndelungate la concentrații sporite de radon asupra etiologiei unor maladii umane greu curabile. Conform datelor Agenției Protecția Mediului din SUA (EPA), anual sunt înregistrate 14 000 cazuri de cancer pulmonar provocate de concentrații sporite de radon parvenite din sol, roci și ape subterane [12]. Radonul se consideră drept al doilea factor de risc după fumat în apariția cancerului pulmonar.

Prezentul studiu a fost efectuat în scopul generalizării rezultatelor cercetărilor efectuate de către instituțiile de profil din diferite țări europene și SUA, precum și de către organizațiile internaționale pe parcursul ultimilor ani în domeniul monitoringului radonului în mediu ambiant, impactului lui negativ asupra sănătății umane, precum și metodelor de minimizare a acestui impact.

Materialul de sinteză va putea fi utilizat în cercetările savanților preocupați de problema radonului, elaborarea propunerilor de perfectare a sistemului național de diminuare a impactului negativ al radonului asupra sănătății publicului.

Material și metode

Măsurătorile au fost efectuate la suprafața solului cu radonometrul de tip RTM 1688-2 dotat cu mecanismul de pompare a aerului continuu (fig. 1).

Determinarea concentrației radonului (^{222}Rn) s-a efectuat prin analiza cantitativă a produselor sale de dezintegrare de viață scurtă în camera de ionizare.

Imediat după dezintegrare, nucleul rezultat — ^{218}Po pentru o perioadă scurtă de timp capătă o sarcină pozitivă, deoarece unii dintre electroni sunt eliberați în timpul de emisie a particulelor *alfa*. Ionii încărcăți pozitiv sub influența câmpului electric se acumulează pe suprafața unui senzor semiconductor. Numărul de

ioni de ^{218}Po colectați este proporțional cu concentrația de radon în aerul din interiorul camerei de măsurare. ^{218}Po este, de asemenea, un izotop instabil, cu un timp de înjumătățire de 3,5 minute, iar senzorul poate înregistra doar aproximativ jumătate din particulele emise în urma dezintegrării, ce sunt îndreptate spre suprafața senzorului. Relația dintre dezintegrările înregistrate de ^{222}Rn și ^{218}Po poate fi determinată după aproximativ 5 cicluri de semi-înjumătățire, adică, după aproximativ 15 minute, care este un interval minim de măsurare a concentrației ^{222}Rn .

Dar, lanțul dezintegrării îl continue ^{214}Pb , ^{214}Bi (particule *beta*) și ^{214}Po (particule *alfa*). Aceasta înseamnă că fiecare dezintegrare a poloniului ^{218}Po provoacă în continuare încă o dezintegrare detectabilă de ^{214}Po , care apare cu o întârziere de aproximativ 3 ore, determinată de perioada de semi-înjumătățire a acestor radionuclizi. Energia eliberată în rezultatul dezintegrării de ^{218}Po și ^{214}Po este diferită, ceea ce permite să se analizeze acești nuclizi prin intermediul *alfa*-spectroscopiei.

Radonometrul RTM 1688-2 are două regimuri de măsurare a concentrației de ^{222}Rn – lent (*Slow*), se ia în calcul nu doar dezintegrarea ^{218}Po , ci și a ^{214}Po , și rapid (*Fast*), care prevede calcularea doar a dezintegrării ^{218}Po . Avantajul modului de înregistrare rapid este o reflectare rapidă a fluctuațiilor concentrației, în timp ce modul lent are o sensibilitate de 2 ori mai mare, care, la rândul său, reduce eroarea statistică de măsurare, în funcție de numărul de dezintegrări detectate.

Pentru măsurarea concentrației de ^{222}Rn la diferite tipuri de rocă a fost aplicat același regim de activitate a aparatului, 30 de minute cu modul de pompare a aerului de către pompa aparatului continuu. Modul de efectuare a măsurătorilor concentrației de radon constă din înlăturarea diferitor bariere ce ar putea influența exalarea radonului din sol și acumularea lui în camera metalică. Camera metalică este proiectată ermetic, făcându-se conexiunea cu aparatul prin

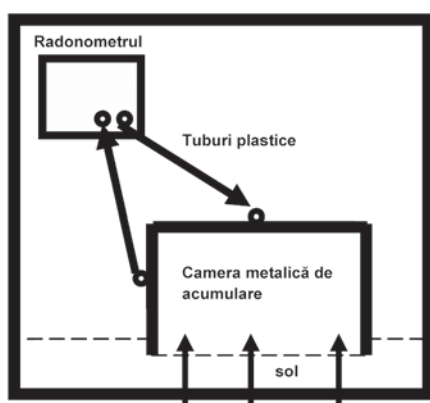


Fig. 1. Schema sistemului de măsurare a concentrației de radon în sol

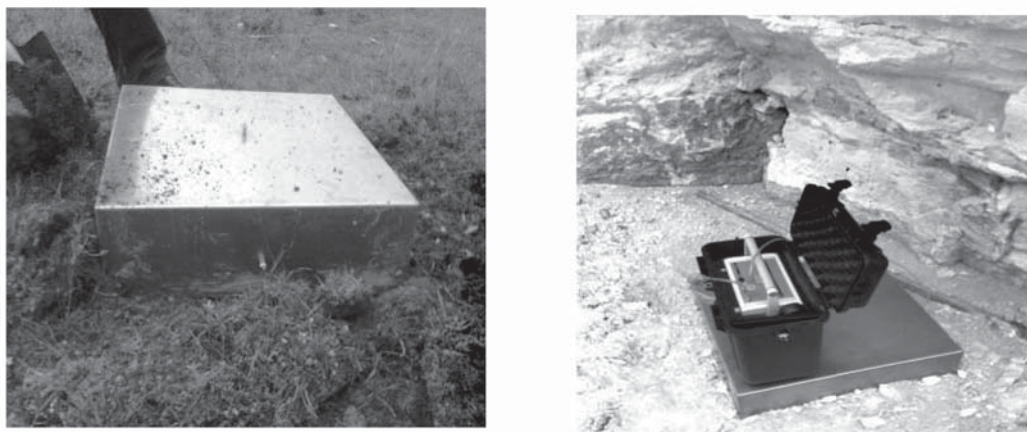


Fig. 2. Efectuarea măsurătorilor cu radonometrul RTM 1688-2

intermediul a două tuburi, unul de ieșire și altul de intrare pentru a crea un circuit închis. Astfel aparatul pompează aerul cu conținut de radon exalat din sol, care se acumulează în camera metalică. Pentru o asigurare mai bună a etanșeității camerei metalice de la suprafața tipului de rocă cercetat, pe perimetrul acestei camere s-a săpat un șanț, astfel ca marginea camerei să fie instalată în sol (fig. 2).

În perioada aa. 2010-2012 au fost efectuate 1400 măsurători ale concentrațiilor de ^{222}Rn în diferite tipuri de sol în localitățile principale a R. Moldova.

Rezultate și discuții

Cercetările noastre în domeniu au demonstrat că expunerea principală la ^{222}Rn pentru populație este în locuințe, iar pentru unele grupe separate de muncitori – în mine, depozite și galerii subterane [1].

Unele țări au stabilit niveluri ale concentrației maxim admisibile (CMA) a radonului în încăperile de locuit în limitele de 200-400 Bq/m³ [13].

Art. 7.93 din Normele Fundamentale de Radioprotecție (NFRP 2000) [8] prevede că la proiectarea spațiilor locative sau a edificiilor social-culturale în R. Moldova trebuie să fie prevăzut ca activitatea echivalentă medie anuală de echilibru pe unitatea de volum a produșilor descendenți ai ^{222}Rn și toronului în aerul încăperilor să nu depășească 100 Bq/m³. Din 1591 măsurări ale concentrațiilor de ^{222}Rn în locuințe efectuate în perioada anilor 1991-2011 în R. Moldova, doar în 8 cazuri au fost depistate depășiri ale CMA [4]. Însă numărul de măsurări efectuate (în mediu 79,5 măsurări pe an) în întreg teritoriul țării, precum și reprezentativitatea geografică se cere a fi considerabil lărgită.

Au fost identificate următoarele surse principale de acumulare a radonului în locuințe: exalarea din sol; emanarea din materialele de construcție ale locuinței; apa potabilă menajeră; gazul natural utilizat în sistemele autonome de încălzire și la prepararea bucatelor [3].

Concentrații mai mari se depistează în încăperi închise, unde omul, conform unor studii își petrece cca. 80% din timp [6,14]. Concentrațiile de ^{222}Rn în case va depinde de concentrațiile de radon în solul de sub construcție și în cel adiacent, radioactivitatea materialelor de construcție, de eficacitatea sistemelor de ventilare, condiții meteo și specificul activității umane.

Valori sporite ale concentrației de radon în R. Moldova au fost depistate în unele mine de extracție a materialelor de construcție sau galerii de păstrare a vinurilor situate la adâncimi de până la 50-85 m, dar și în unele regiuni din sudul țării (Cantemir, Comrat), unde s-au depistat concentrații de 813-2705 Bq/m³, care depășesc considerabil CMA [4, 8].

Cea mai eficientă metodă de reducere a concentrațiilor de ^{222}Rn în încăperi, se consideră ventilarea. Schimbul unui volum de aer din încăpere timp de 1 oră, conduce la scăderea concentrației de 20 de ori.

Problema ^{222}Rn în locuințele existente și măsurile de reducere a concentrației lui prin diferite metode (una din cele mai eficiente fiind aerisirea), este cunoscută. Investigațiile Agenției de protecție a mediului ambiental (EPA) din SUA [12] au demonstrat, că unele tehnologii puțin costisitoare pot diminua concentrațiile ^{222}Rn și alte gaze în aerul locuințelor cu până la 50%, reducând concomitent și umiditatea lui. Din punct de vedere a costurilor, implementarea acestor tehnologii la etapa de construcție a locuinței este simțitor mai convenabilă, decât aplicarea lor atunci, când locuința este deja în exploatare. Conform datelor EPA [12] instalarea sistemelor de eliminare a ^{222}Rn în locuință existentă ar costa circa \$ 800-2500, pe când instalarea acelorași sisteme în procesul construcției a fost estimată la doar \$ 350-500. Aceste cifre evidențiază importanța necesității expertizei igienice a proiectelor de construcții și supravegherii igienice la efectuarea lucrărilor de construcții propriu-zise.

La proiectarea locuințelor EPA [12] propune im-

plementarea unor elemente tehnice orientate la sporirea „radon-rezistenței” în construcțiile noi:

- Amplasarea unui strat de pietriș de cca. 10 cm sub fundamentul casei acoperit de un strat impermeabil de plastic;

- Ermetizarea tuturor orificiilor în fundament pentru a reduce pătrunderea gazelor în interiorul construcției;

- Instalarea unei țevi gaz-izolante sau din PVC cu diametrul de 7-10 cm, care ar evacua gazele din stratul de pietriș spre partea de deasupra a acoperișului (tuburile din beton nu se admit din cauza porozității);

- Instalarea în sistemul de aerisire a unui ventilator electric, care ar funcționa în cazul când sistemul pasiv de ventilare nu mai este funcțional. Radonometrul cu alarmă ar activa automat ventilatorul în cazul depășirii limitelor programate;

În țările UE, programul CE RADPARR [5] în acest context mai recomandă:

- Izolarea termică a fundamentelor;

- Evitarea penetrării fundamentului și pereților (atunci când este posibil);

- La utilizarea sistemelor de încălzire centralizate sau autonome, a nu se admite diminuarea presiunii în interiorul încăperilor. La utilizarea sistemelor de ventilare mecanică se recomandă menținerea unei presiuni neutre, sau chiar cu câteva unități mai mare în interior;

- La instalarea sistemului de aerisire, punctul de prelevare a aerului atmosferic de a nu fi mai jos de 80cm de la suprafața solului;

La selectarea terenurilor pentru construcția caselor de locuit, o deosebită importanță ar avea studiarea zonelor habitate și amplasarea lor în dependență de concentrațiile de radon emanate din solul, rocile sau apa subterană locală. Ca și în practicile cu zonarea seismică, localizarea concentrațiilor de radon ar ajuta proiectanții atât în selectarea mai rațională a terenurilor pentru construcții, cât și în prevederea sistemelor de sporire a „radon-rezistenței” noilor construcții.

Un alt aspect al eficienței energetice este contradicția dintre necesitatea diminuării concentrației de ^{222}Rn prin aerisirea încăperilor timp de iarnă și dorința de a conserva căldura din interior. Aceiași problemă apare și în timpul căldurilor de vară, când aerisirea încăperilor se substituie cu condiționarea (răcirea) aerului din interior. Aici o analiză științifică a cost-eficienței și beneficiului în sănătate a strategiilor controlului concentrațiilor de radon, ar fi foarte binevenită. La analiza cost-eficienței va fi luat în calcul și principiul raționalității.

Majoritatea țărilor europene dispun de politici și strategii naționale, de baze de date la nivel de țară și

de regiune. Bazele de date includ și hărți ale concentrațiilor de radon în diferite teritorii. Bazele de date regulare se actualizează prin introducerea rezultatelor unui monitoring bine planificat.

Monitoringul concentrațiilor de radon în locuințe și alte încăperi unde publicul se află timp îndelungat a intrat în normă practic în toate țările europene. Studiul efectuat în cadrul programului RADPAR implementat la Centrul comun de cercetări (JRC) al Comisiei Europene [5] cu participarea experților din 13 state ale UE a elaborat un șir de recomandări pentru măsurările concentrațiilor de radon în locuințe. Măsurările pentru a fi reprezentative vor fi efectuate timp de un an, iar dacă aceasta nu va fi posibil, vor fi luate în considerație măsurările sezoniere (iarna concentrația radonului în casele de locuit este mult mai ridicată [15]). O comparație a datelor multianuale va spori considerabil credibilitatea datelor.

Cost-eficiența și beneficiul în sănătate. Estimarea costurilor măsurilor de reducere a riscurilor pentru sănătatea individuală sau colectivă va ajuta persoanele de decizie să asigure un beneficiu cât mai mare pentru sănătate, utilizând resursele de care dispun. Programul RADPAR [5] propune în acest context ca analiza cost-eficienței să fie efectuată periodic atât pentru măsurile „antiradon” în derulare, cât și pentru cele planificate pentru a fi implementate.

Metodologiile de calcul a cost-eficienței diferă de la țară la țară, dar ele urmează a fi incluse în planul național de acțiuni. Chiar și în țările cu resurse mai puțin limitate decât în Republica Moldova, măsurile de reducere a riscurilor provocate de radon se planifică pe priorități bine argumentate. Programul „Radon” al statului Carolina de Nord, SUA [9], este un exemplu elocvent a unei asemenea abordări.

Concluzii: Reieșind din practicile țărilor europene, intervine necesitatea elaborării unui șir de măsuri la nivel național, de diminuare a impactului negativ al radonului în R. Moldova:

1. **Elaborarea unei strategii naționale** detaliate și de lungă durată în problema radonului, care ar include toate aspectele relevante, precum ar fi sistemul de reglementare, identificarea responsabilităților și priorităților în domeniu.

2. **Elaborarea unui plan (program) național de acțiuni** (PNA) pe problema radonului, care ar avea ca scop implementarea strategiei naționale menționate:

3. **Utilizarea hărților concentrațiilor de radon** va servi în suportul autorităților pentru determinarea priorităților în planificarea măsurilor necesare de implementat în case la etapa de proiectare/construcție, precum și pentru locuințele/construcțiile existente.

4. Elaborarea măsurilor de reducere a expunerii

populației la radon se va porni de la **introducerea cerințelor tehnologice** în proiectarea construcțiilor noi. Aceste cerințe urmează a fi inserate în documentele oficiale de standardizare a construcțiilor.

5. Este necesară crearea unui sistem adecvat de **control metrologic, acreditare, precum și pentru asigurarea calității și controlul calității urmează (AQ/CQ)**. Sistemul AQ/CQ s-ar putea implementa atât la nivel național, cât și în cooperare cu alt stat, sau state.

Bibliografie

1. Bahnarel I. *Estimarea riscului asociat iradierii populației Republicii Moldova și posibilitățile de reduce a impactului de sănătate*. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în medicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2010, 40 p.

2. Bahnarel I., Corețchi L., Chiruța Iu. și alții. *Evaluarea riscului expunerii la radon în condițiile Republicii Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2007, nr.4(13), p.317-324.

3. Bahnarel I., Liubov Corețchi, S. Vîrlan, D. Furtună, A. Cojocari. *Monitoringul concentrațiilor de radon (²²²Rn) pe teritoriul Republicii Moldova*. Revista științifico-practică Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2012 nr.4 (43).

4. Corețchi L., Bahnarel I., Vîrlan S., Furtuna D., Cornescu A., Ursulean I., Thomas Streil. *Assesment of geological Influence on radon concentration in the Republic of Moldova*. First East European Radon Symposium, Cluj-Napoca, Romania, 2012, p. 50.

5. European Commission JRC, *Radon Prevention and Remediation (RADPAR) Project Recommendations*, 2012 <http://web.jrc.ec.europa.eu/radpar/index.cfm>.

6. International Commission on Radiation Protection. *Protection against radon-222 at home and work*, ICRP Publication 65. Ann. ICPR, 23(2), 1993.

7. James Mc Laughlin. *Radon: past, present and future*. First East European Radon Symposium, Cluj-Napoca, Romania, 2012, p. 20.

8. *Norme fundamentale de radioprotecție. Cerințe și reguli igienice (NFRP-2000)*, Monitorul Oficial al R. Moldova nr.40-41/111 din 05.04.2001.

9. North Carolina Department of Health and Human Services, *NC Radon Program*, <http://www.ncradon.org/>.

10. Tirmarache M., J.D. Harrison, D. Laurier, F. Paquet, E. Blanchardon, J.W. Marsh. *Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon*, ICRP Publication 115. Ann. ICPR 40(1) 2010.

11. Tomasek L., E. Kunz, T. Muller, J. Hulka, A. Heribanova, J. Matzner, V. Placek, I. Burian, J. Holecsek. *Radon exposure and lung cancer risk — Czech cohort study on residential radon*. Science of the Total Environment, Vol. 272 (1–3), 14 May 2001, Pages 43–51.

12. US Environmental Protection Agency, *Buying a New Home: How to Protect Your Family From Radon*, 2011 <http://www.epa.gov/radon/pubs/trnc-tri.html>.

13. Всемирная Организация Здравоохранения. *Радон и рак*, Информационный бюллетень ВОЗ N291, сентябрь 2009 г.

14. Ругалис В.С., Польский О.Г., Ананьев А.И., Голубкова И.Ф. *Подход к оценке уровня природного облучения при обследовании помещений в эксплуатируемых зданиях*, Научно-информационный журнал по радиационной безопасности ”АНРИ”, ИЦ НПП ”ДОЗА”, Москва, 2002, № 3(30), с.43-47.

15. Рыжакова Н.К., Башкиров Н.И., Титенкова Н.В. *Оценка вклада стройматериалов в радиационный фон жилых помещений г. Томска*, Научно-информационный журнал по радиационной безопасности ”АНРИ”, ИЦ НПП ”ДОЗА”, Москва, 2002, № 4(31) стр. 66-69.

16. Уткин В.Н. *Радоновая проблема в экологии*, Интернет журнал “Русский переплет”, 2000 <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/961.html>.

Rezumat

Studiul în cauză prezintă o sinteză a cercetărilor monitorizării concentrațiilor de radon în condițiile Republicii Moldova, cât și în 13 țări ale Uniunii Europene și SUA, precum și de către organizațiile internaționale de profil în problema radonului. O atenție deosebită a fost acordată contradicțiilor dintre măsurile de eficientizare energetică și cele de diminuare a impactului negativ al ²²²Rn asupra sănătății umane. Propunerile elaborate au fost axate pe necesitatea adoptării unei strategii naționale în problema radonului (SNR), precum și a unui plan național de acțiuni (PNA) pentru implementarea acestuia. Atât SNR, cât și PNA urmează a fi corelate cu alte politici naționale, cum ar fi cea de reducere a fumăturii sau cea de eficientizare energetică. Printre componentele principale ale PNA ar fi elaborarea bazei de date, inclusiv a hărții concentrațiilor de radon, precum și un șir de cerințe la construcțiile noilor locuințe.

Cuvinte-cheie: Radioactivitate, radon, mediu ambiental, sănătate publică.

Summary

This study was conducted to review the latest research in radon problem carried out by scientists of Moldova, the 13 EU countries and the USA, and relevant international organizations. Particular attention was paid to contradictions between energy efficiency measures and these of mitigation of ²²²Rn negative impact on human health. The main proposals developed were focused on the need for a National Radon Strategy (NRS) and a National Action Plan (NAP) for NRS implementation. Both NRS and NAP has to be correlated with other national policies, such as Smoking Reducing or Energy Efficiency. Development of a Radon Database including a map of radon concentrations, as well as a set of requirements for new housing construction, would be among the main components of NAP.

Kew words: Radioactivity, radon, environment, public health.

Резюме

Настоящая работа была проведена с целью изучения последних исследований, проведенных учеными Республики Молдова, 13 стран ЕС и США, и международных организаций по проблематике радона. Особое

внимание было уделено противоречиям между мерами энергосбережения и мерами смягчения негативного воздействия ^{222}Rn на здоровье человека. Разработанные предложения были сосредоточены на необходимости национальной стратегии по вопросу радона (НСП) и Национального плана действий (НПД) по ее реализации. НСП и НПД необходимо согласовать с другими национальными политиками, таких как борьба с курением или энергосбережения. Среди основных компонентов НПД предлагается разработка базы данных, в том числе карты концентрации радона, а также набор требований для нового жилищного строительства.

Ключевые слова: Радиоактивность, радон, окружающая среда, общественное здоровье.

EVALUAREA ROLULUI INFECȚIILOR GENITALE ÎN INFERTILITATEA TUBO-PERITONEALĂ

Natalia Sorici, dr. în medicină,
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii
și Genetică Medicală

Introducere

Sterilitatea tubo-peritoneală este una dintre complicațiile bolii inflamatorii pelvine (BIP) acute, recidivante sau cronice, care determină alterarea microanatomiei, anatomiei și fiziologiei salpingiene. Caracteristicile bolii și tipurilor de germeni implicați în cadrul procesului inflamator determină fenomenele lezionale și reparatorii ale afecțiunii. Infertilitatea prin defectele tubare determinate de BIP este estimată variabil de-a lungul timpului: de la 10,8% la 14% înregistrate laparoscopic de Guzik D.S. (2006) de la Universitatea din Rochester, care a revizuit 330 de jurnale medicale referitoare la această patologie pe interval de 13,3 ani până în august 2005.

Acestor date trebuie să le adăugăm riscul sterilității cuplului în legătură cu BIP subclinică, asociată infecțiilor tractului genital inferior, la femei fără istoric de BIP: o femeie din 4 cu gonoree sau cu cervicită chlamidiană și o femeie din 7 cu vaginoză bacteriană au BIP subclinică, ce conduce la afectare tubară evidențiable prin microscopie electronica și care se aseamănă cu leziunile tubare din BIP manifestă (Wiesenfeld C.H. et al., 2006).

Vaginoza bacteriană se caracterizează microbiologic prin schimbarea ecosistemului vaginal aerob predominant de lacto-bacili spre flora predominant anaerobă, care a fost sugerată ca antecedent de infecție genitală joasă ce conduce la polimicrobismul unei BIP acute și crește riscul infertilității tubare. Acești

germeni cu proveniența intestinală invadează trompele fie ca agenți primari, fie ca agenți secundari urmând unui atac primar inițiat de alt organism; se mai apreciază în prezent rolul vaginozei bacteriene în eșecul fertilizării in vitro, când în trompe există acești germeni cu transmitere sexuală (Wilson J.D. et al., 2007).

Unii autori consideră că în survenirea bolii inflamatorii pelvine importanță deosebită o are asocierea florii patogene cu cea condiționat patogenă. Astfel, s-a demonstrat că în cazul unui proces inflamator pelvin acut *Chlamydia trachomatis* poate fi găsită în asociere cu alte infecții: *Trichomonas vaginalis* în 66,7% cazuri, *Mycoplasma hominis* – 20,0%, *Ureaplasma urealyticum* – 18,7%, *Neisseria gonorrhoeae* – 14,7%, *Herpes simplex* – 11,0%, *Gardnerella Vaginalis* – 10%, precum și cu *E. coli*, streptococi și infecțiile anaerobe. La 11% dintre paciente se constată asocierea a trei infecții și la 6% patru și mai multe infecții [1,2,6].

Rolul micoplasmelor urogenitale de tipul *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* încă nu este determinat [6,9]. Unii autori însă consideră că în asociere cu infecțiile *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* micoplasmelor urogenitale pot amplifica afectarea trompelor uterine. Până în prezent nu este clar dacă *Mycoplasma hominis* sau *Ureaplasma urealyticum* ca monoinfecție pot cauza inflamația și obstrucționarea trompelor uterine [3,6].

Supoziția de bază a cercetărilor efectuate de noi a fost că procesul inflamator al organelor genitale este determinat în mare măsură de către factorul microbial.

Reieșind din aceste considerente, **scopul studiului** de față este determinarea rolului factorului infecțios la femeile ce suferă de infertilitate tubo-peritoneală.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus în cadrul Centrului Național de Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală au fost supuse unui studiu diagnostic complex 230 paciente, care au fost împărțite în două loturi:

- lotul I (de bază) alcătuit din 110 femei cu sterilitate tubo-peritoneală stabilită prin intermediul histerosalpingografiei și confirmată prin efectuarea laparoscopiei: proces aderențial în bazinul mic gradul I-II, trompe uterine impermeabile în regiunea ampulară și modificări ale trompelor uterine de tip hidrosalpinx;
- lotul II (de control) – 120 femei au fost supuse laparoscopiei pentru sterilizare chirurgicală voluntară. Indicațiile pentru sterilizarea voluntară au fost: doi sau mai mulți copii sănătoși, ultima sarcină fiind

întreruptă cu cel mult 12 luni înainte de sterilizare. O condiție esențială de includere în studiu a fost: lipsa procesului inflamator și aderențial în cavitatea abdominală, starea intactă a trompelor uterine. La toate pacientele din lotul I și II a fost extras pe cale laparoscopică lichidul peritoneal acumulat în spațiul Douglas.

Cercetarea pacientelor s-a efectuat prin următoarele metode: clinico-anamnestică, examenul infecțiilor urogenitale (determinarea antigenului: Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis. Pentru determinarea infecțiilor urogenitale sus-numite au fost folosite reactivele firmei „Niarmedic” (Moscova): Hlamoscrin, Micogomofluoroscrin, Ureaghenimonoscrin și Vaghitest)), examenul endocrin (aprecierea nivelului hormonilor E2, FSH, LH, PRL, T3, T4, TSH, testosteron, DHEAS în ziua a 5-8-a ale ciclului menstrual și a progesteronului în a 21-23 zi ale ciclului menstrual), paraclinice (sonografia transvaginal), spermograma soțului (evaluarea caracteristicii fizice a spermei, concentrației, motilității și morfologiei spermatozoidilor, conform reglementărilor OMS, 2003), laparoscopia (a fost efectuată în perioada perioovulatorie-ovulatorie în scopuri diagnostice (evaluarea stării uterului, ovarelor, trompelor uterine, gradului de răspândire a procesului aderențial, depistarea focarelor endometriotice), chirurgicale (salpingoovariolizis, chistectomie, rezecția ovarelor) în concordanță cu patologia depistată).

Toate datele anamnestică, clinice, de laborator și instrumentale au fost supuse unei analize minuțioase. În prelucrarea materialului statistic paralel cu metode clasice (valori medii, eroarea deviației standard, criteriul statistic Student („t”), gradul de veridicitate) s-au calculat RR (riscul relativ) și criteriul de corespundere χ^2 (chi-patrat). Deosebiri între mărimile comparate se considerau statistic veridice în cazul valorilor $P < 0,05-0,001$.

Rezultate și discuții

Cei mai principali factori în apariția infertilității tubo-peritoneale sunt afecțiunile inflamatorii ale organelor genitale provocate de infecțiile cu transmitere sexuală. Afectarea tractului genital superior cervixului, cuprinzând endometriul, trompele și/ sau ovarele în cazul afecțiunilor inflamatorii se caracterizează de la început prin infectarea celulelor endosalpaxului. Infecția poate fi mărginită cu trompe (salpigită) sau să se extindă asupra ovarelor (salpigoooforită). Consecința inflamației este distrugerea structurii normale a organelor reproductive la diferit nivel [2,8, 12].

Studiul nostru a demonstrat că rata depistării proceselor inflamatorii cronice ale organelor genitale la femeile cu infertilitate tubo-peritoneală a fost de 52,73±4,76% cazuri. Rezultatele obținute sunt într-o

anumită concordanță cu datele Strandell A. et Lindhard A. (2003), care au arătat o incidență similară a proceselor inflamatorii ale organelor genitale în sterilitatea tubo-peritoneală de 50-70% [9, 10, 11].

Astfel, pacientele incluse în studiu au suferit de următoarele afecțiuni inflamatorii ale organelor genitale: anexite cronice, endometrite, cervicite și colpите. Anexite cronice s-au constatat cel mai frecvent la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală (25,8±3,4%) decât femeile cu funcția reproductivă neafectată (5,0±1,99%) ($p < 0,001$). Cervicite au suportat, de asemenea, mai multe paciente din lotul de bază (28,3±4,1%), comparativ cu femeile din lotul de control (6,67±2,28%) ($p < 0,001$). Colpите s-au constatat cu aceeași consecutivitate: mai frecvent la pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală, care au constituit 43,3±4,5%, decât la femeile din lotul II (10,0±2,74%) ($p < 0,001$) (figura 1).

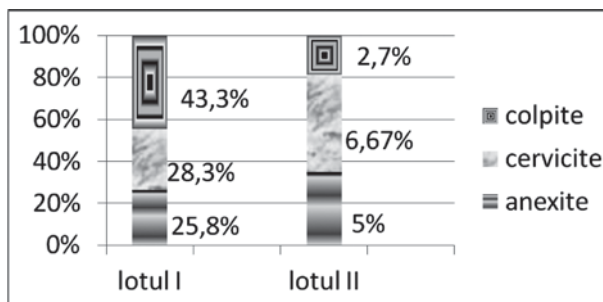


Figura 1. Structura afecțiunilor inflamatorii ale organelor genitale

În rezultatul studiului s-a constatat că procesele inflamatorii ale organelor genitale sunt factori de risc în apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 3 ori mai mare pentru femeile cu sterilitate tubo-peritoneală, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=3,0$; $\chi^2 = 57,93$ ($p < 0,001$)).

Conform datelor din literatura de specialitate spectrul de „bază” al microorganismelor, ce sunt implicate în apariția afecțiunilor inflamatorii ale organelor genitale, este alcătuit cel mai des din următorii agenți patogeni: Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis și Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis. Fiecare din aceste microorganisme poate provoca un proces inflamator pelvin. Actualmente, însă, se observă o tendință de asociere a acestor agenți, apariția așa-numitor infecții mixte, care esențial înrăutățesc evoluția și pronosticul afecțiunii [11,14].

Conform studiului efectuat de noi, la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală s-a depistat o asociere concomitentă a 2 agenți microbieni în 94 de cazuri (85,45±3,36%), 3 agenți microbieni la 12 femei (10,91±2,97%) și doar la 4 paciente (3,64±1,69%) s-a decelat un singur microorganism patogen.

Dintre infecțiile urogenitale la pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală mai frecvent a fost depistată *Chlamydia trachomatis*, ce a constituit $53,63 \pm 4,75\%$ de cazuri, fiind un factor de risc în apariția sterilității și este de 3,65 ori mai mare pentru femeile cu infertilitate comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($2,5 \pm 1,42\%$) ($p < 0,001$); ($RR=3,65$); $\chi^2=81,4$ ($p < 0,001$).

Mycoplasma hominis de asemenea se decelează destul de des, dar salpingitele în acest caz decurg mai benign [2,3]. Pe locul doi, în rata depistării infecțiilor, s-a clasat *Mycoplasma hominis* care a fost decelată la $48,19 \pm 4,7\%$ femei cu sterilitate tubo-peritoneală și la $10,83 \pm 2,84\%$ ($p < 0,05$) femei cu funcția reproductivă neafectată, ceea ce susțin și unii autori că *Mycoplasma hominis* se întâlnește cu o frecvență de 51% la femeile cu infertilitate tubo-peritoneală și în 5-10% cazuri cu funcția reproductivă neafectată [15, 17]. Riscul relativ în cazul infecției cu *Mycoplasma hominis* fiind de 2,6 ori mai mare pentru pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală comparativ cu femeile din lotul II; ($RR=2,6$) $\chi^2 = 43$ ($p < 0,001$).

Ureaplasma urealyticum s-a depistat la $17,27 \pm 3,6\%$ paciente cu infertilitate tubo-peritoneală și la $4,17 \pm 1,82\%$ femei cu funcția reproductivă neafectată. *Ureaplasma urealyticum*, de asemenea, s-a constatat a fi un factor de risc în apariția sterilității și acest risc este de 1,8 ori mai mare la femeile cu infertilitate tubo-peritoneală, decât pentru femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=1,8$); $\chi^2 = 10,5$ ($p < 0,001$).

Incidența depistării *Gardnerella vaginalis* la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală a fost de $32,0 \pm 4,4\%$ cazuri, fiind mai sporită decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($12,62 \pm 3,0\%$) ($p < 0,05$), deci *Gardnerella vaginalis* sporește riscul apariției infertilității tubo-peritoneale de 1,75 ori la pacientele din lotul I comparativ cu cel al femeilor cu funcția reproductivă neafectată ($RR=1,7$), $\chi^2 = 43,9$ ($p < 0,001$).

Structura și rata depistării agenților microbieni la femeile incluse în studiu sunt redată în figura 2.

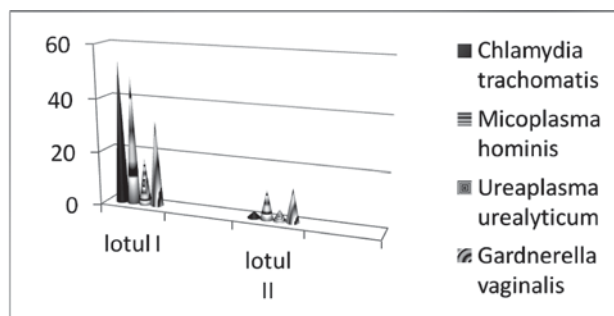


Figura 2. Structura infecțiilor urogenitale la femeile incluse în studiu

Așadar, infecția mixtă este o problemă destul de gravă, deoarece în acest caz sporește patogenitatea fiecărui agent patogen. Inflamația în aceste condiții provoacă o reacție pronunțată a țesuturilor (mucoasei vaginului, ecto- endocervixului, uterului, trompelor uterine, ovarelor), ce se însoțește de alterarea epiteliului, distrucției și displaziei [6, 7, 9]. Rezultatele obținute denotă că infecțiile urogenitale sunt factori de risc pentru apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este 1,5 ori mai mare pentru pacientele din lotul I, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=1,5$); $\chi^2 = 5,82$, ($p < 0,05$).

Astfel, în studiul nostru s-a demonstrat că un rol important în apariția sterilității tubo-peritoneale îl joacă prezența procesului inflamator, cauzat de infecția urogenitală care sunt factori de risc în apariția infertilității tubo-peritoneale.

Concluzii:

1. Rata depistării proceselor inflamatorii ale organelor genitale (anexite cronice, cervicite și colpите) la pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală este de $52,73 \pm 4,76\%$ cazuri.
2. La aceste paciente s-a constatat că procesele inflamatorii ale organelor genitale sunt factori de risc în apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 3 ori mai mare pentru femeile cu sterilitate tubo-peritoneală, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=3$); $\chi^2=57,93$, ($p < 0,001$).
3. La pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală frecvența depistării infecției mixte (cu 2 și 3 agenți patogeni) este de circa 96,36% cazuri.
4. Infecțiile urogenitale sunt factori de risc pentru apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este 1,5 ori mai mare pentru pacientele din lotul I, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=1,5$); $\chi^2 = 5,82$, ($p < 0,05$).

Bibliografie

1. Guzick D.S. *Patient information: Evaluation of the infertile couple*, Up To Date, febr. 2006.
2. Moșin V. *Ginecologie Reproductivă*. Chișinău, 2010. – 856 P.
3. Neuer A., Spandorfer S., Giraldo Paulo et al. *The role shock proteins in reproduction* Hum. Reprod. 2008: V. 6: P. 149-159.
4. Philippe. G. Judlin. *Les MST*. Gynecologie et sante des femmes 2008: V. 3: P. 23-34.
5. Russu Manuele, Hudită D. *Boala inflamator pelvină – reconsiderare*. Congresul național de Obstetrică și Ginecologie. București 2002: P. 66-72
6. Răcă N., Tănase Florentina, Răcă Andreea. *Implicațiile bolii inflamatorii pelvine în reproducerea umană* Congresul național de Obstetrică și Ginecologie. București: 2002: P. 72-75.

7. Saini S., Gupta N., Batra G., Arora D.R. *Role of anaerobes in acute pelvic inflammatory disease*. Indian Journal of Medical Microbiology, 2006, Volume: 21, Issue: 3: 189-192.

8. Shibahara H., Takamizawa S., Hirano Y., Ayustawati Takei Y., Fujiwara H., Tamada S., Sato I.; *Relationships between Chlamydia trachomatis Antibody Titers and Tubal Pathology Assessed using Transvaginal Hydrolaparoscopy in Infertile Women* American Journal Of Reproductive Immunology July 2006, Volume 50 Issue 1, Page 7.

9. Strandell A., Lindhard A. *Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients*. Human Reproduction, October 2007, Vol. 15, No. 10, 2.072-2.074.

10. Strandell A., Lindhard A., Waldenstrom U., Thornburn J. *Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial*. Hum. Reprod., November 1, 2006; 16 (11): 2.403-2.410.

11. Strandell A., Lindhard A. *Why does hydrosalpinx reduce fertility?: The importance of hydrosalpinx fluid* Hum. Reprod., May 1, 2003; 17 (5): 1.141- 1.145.

12. Sagoskin W., Lessey B.A., Mottla G.L., Richter K.S., Chetkowski R.J., Chang A.S., Levy M.J., Stillman R.J. *Salpingectomy or proximal tubal occlusion of unilateral hydrosalpinx increases the potential for spontaneous pregnancy*. Hum. Reprod., December 1, 2003; 18 (12): 2.634-2.637.

13. Stewart J. A. *Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility: Should the guidelines be changed?* Hum. Reprod.: 2006; V. 18. № 5. P. 903 - 907.

14. Thomas K., Simms I. *Chlamydia trachomatis in subfertile women undergoing uterine instrumentation: How we can help in the avoidance of iatrogenic pelvic inflammatory disease?* Hum Reprod 2002 Jun; 17(6):1.431-2.

15. Wiesenfeld C.H., Hillier L.S., Krohn A. Marjane, Amortegui J.A., Heine R. Ph., Landers V.D., Sweet L.R. *Lower Genital Tract Infection and Endometritis: Insight Into Subclinical Pelvic Inflammatory Disease* Obstetrics&Gynecology 2006; 100:456-463.

16. Wilson J.D., Ralph S.G., Rutherford A.J. *Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility*. BJOG 2007 Jun; 109 (6):714-7.

17. Witkin S. S., Linhaures I., Giraldo Paulo at al. *Individual immunity and susceptibility to femal genital tract infection* Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2008. – V. 183. - №1. – P. 252-255.

Rezumat

În lucrare este evaluat rolul infecțiilor genitale în infertilitatea tubo-peritoneală. S-a constatat că infecția genitală mixtă are un rol decisiv în apariția proceselor inflamatorii ale organelor genitale (anexite cronice, cervicite și colpите) fiind factori de risc în apariția infertilității tubo-peritoneale.

Cuvinte-cheie: Infecții genitale, infertilitate tubo-peritoneală, infertilitate.

Summary

The purpose of this study was to identify the infectious factor in tubal-peritoneal infertility. Based on the study it was found that the leading role in the occurrence of infertility, inflammatory processes are encountered in the investigation of genital infections, which is a risk factor in the development of tubal-peritoneal infertility.

Keywords: Tubal-peritoneal infertility, inflammatory processes, infertility.

Резюме

Цель данного исследования состояла в определении инфекционного фактора развития трубно-перитонеального бесплодия. На основании исследования было установлено, что ведущую роль, в развитии данного бесплодия, играют воспалительные процессы возникшие в следствии генитальной инфекции, которая является фактором риска в развитии трубно-перитонеального бесплодия.

Ключевые слова: Генитальные инфекции, трубно-перитонеальная бесплодия, бесплодие.

INFLUENȚA INSUFICIENȚEI CARDIACE ASUPRA NIVELULUI SANGUINAL NT-proBNP (PORȚIUNE N-TERMINALĂ A LANȚURILOR proBNP) ÎNTR-UN EȘANTION DE GRAVIDE

Analolie Serbenco, Ecaterina Babencu-Stepan, Aurel Grosu

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

Actualitate. Peptida natriuretică cerebrală (BNP) a fost identificată pentru prima dată în extracte de creier porcin, motiv pentru care a primit acest nume. Precursorul proBNP conține 108 aminoacizi din care rezultă peptida activă BNP cu 32 de aminoacizi și peptida neactivă NT-proBNP cu 78 de aminoacizi [6].

În practica clinică cele mai utilizate peptide natriuretice sunt BNP și precursorul său NT-proBNP. Aceștia sunt sintetizați și eliberați atât în atri, cât și în ventricule, majoritatea secreției derivând din ventricule, în principal din ventriculul stâng. BNP/NT-proBNP este secretat ca răspuns la creșterea tensiunii la nivelul pereților cardiaci, în cazul supraîncărcării de volum de orice geneză, și secreția este direct proporțională cu gradul acesteia. Cel mai frecvent, supraîncărcarea de volum este determinată de insuficiența

cardiacă din valvulopatiile cardiace, fibrilația atrială și, mai puțin, din hipertensiunea arterială și se asociază cu creșterea nivelului de BNP/NT-proBNP [7].

Nivelul plasmatic de BNP/NT-proBNP are o valoare de prognostic pentru evenimentele cardiovasculare în populația generală, chiar și în lipsa insuficienței cardiace. BNP/NT-proBNP sunt prezente la subiecții practic sănătoși, prezintă nivele crescute la persoanele cu disfuncția ventriculului stâng și servesc drept biomarkeri pentru detectarea acesteia. BNP/NT-proBNP nu posedă semnificație prognostică pentru persoanele practic sănătoase, însă sunt independente corelate, reprezintă mijloace importante de diagnostic și pronostic la pacienții cu disfuncția ventriculului stâng și sunt incluse în toate ghidurile pentru diagnosticul insuficienței cardiace.

Creșterea concentrației plasmatice a BNP/NT-proBNP este un predictor independent și suficient de puternic de pronostic nefavorabil la pacienții cu insuficiență cardiacă de orice etiologie [8]. Nivelul acestor substanțe, care cresc concomitent cu formarea și progresarea insuficienței cardiace, este strâns corelat cu vârsta pacienților, clasa funcțională de insuficiență cardiacă, presiunea capilară pulmonară, fracția de ejeție a ventriculului stâng și ventriculului drept, activitatea noradrenalinei, reninei, aldosteronului și endotelinei din plasma sangvină [9].

Totodată, NT-proBNP, ca marker biochimic, are mai multe avantaje în comparație cu BNP: perioada de circulație și concentrația în sânge sunt mai mari (timpul de înjumătățire pentru BNP - 20 de minute, pentru NT-proBNP - 60-100 minute), prezintă variabilitate individuală mai mică (până la 130% pentru BNP și până la 90% pentru NT-proBNP) și este mult mai stabil in vitro [7].

Scopul acestui studiu constă în determinarea nivelului de NT-proBNP la gravide practic sănătoase, la gravide cu valvulopatie mitrală reumatică și insuficiență cardiacă NYHA I sau insuficiență cardiacă NYHA II și evaluarea capacității acestui marker de a detecta disfuncția ventriculară.

Material și metode de cercetare. În studiu au fost incluse 30 de gravide cu vârsta cuprinsă între 17 și 42 de ani, inclusiv 10 femei cu valvulopatie mitrală reumatică și insuficiență cardiacă NYHA I (lotul de bază 1), 10 femei cu valvulopatie mitrală reumatică și insuficiență cardiacă NYHA II (lotul de bază 2) și 10 femei practic sănătoase, cu evoluție fiziologică a sarcinii, care nu prezentau la examenul clinic factori de risc cardiovascular, afecțiuni ale sistemului circulator sau boli renale, iar examenul ecocardiografic nu a constatat afectarea structurii și funcției ventriculului stâng (lotul-martor).

În scopul instalării diagnosticului la gravide, au

fost utilizate procedee de înregistrare totală sau parțială: extragerea informației din documentația medicală, înregistrarea datelor în cadrul anchetelor prin sondaj, metode clinice generale de cercetare, metode de laborator, metode speciale de studiu (ecocardiografia și electrocardiografia maternă, ultrasonografia, velocimetria și cardiocardiografia fetală), determinarea hormonilor în serul sangvin al gravidelor și nou-născuților, aprecierea proteinei NT-proBNP și proteinelor specifice „zonei de gestație” în serul sangvin al gravidelor, studiul morfofuncțional al placentei.

Nivelul NT-proBNP a fost determinat în serul sangvin prin metoda imunofermentativă la analizatorul Humareader Singli (Germania) la sfârșitul trimestrului II (28-29 săptămâni de gestație), când sistemul cardiovascular suportă un efort maxim suplimentar din cauza apariției, dezvoltării și funcționării intensive în sarcină a celui de-al III-lea sistem sangvin circulator materno-fetal, la sfârșitul trimestrului III (37-38 săptămâni de gestație) și la a 5-a zi a perioadei de lăuzie. Au fost folosite reactive „Bio medica” (Slovenia), Lot M 102a.

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu programul SPSS 20.0 prin procedee statistice descriptive și inferențiale. Compararea variabilelor discrete am efectuat-o aplicând metoda χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher. Pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu am utilizat analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc (Bonferroni, Scheffe și Tukey în cazul dispersiilor egale, Tamhane și Dunnett în cazul dispersiilor inegale). Statistic semnificative au fost acceptate diferențele cu pragul de semnificație bidirecțional $p < 0,05$.

Rezultate obținute și discuții. Femeile din loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ statistic în funcție de vârstă. Valoarea medie a vârstei constituia $25,68 \pm 0,6$ ani în lotul martor, $26,5 \pm 0,5$ ani în lotul de bază 1 și $26,8 \pm 0,5$ ani în lotul de bază 2 ($p > 0,05$).

Deși predictorii clinici și ecocardiografici ai complicațiilor cardiace în timpul sarcinii au fost identificați [10], stratificarea riscului este incompletă, iar stratificarea curentă a riscului nu include evaluarea gradului de adaptare cardiacă adecvată a mamei în timpul sarcinii. În plus, deoarece semnele sarcinii pot imita simptomele de decompensare cardiacă, diagnosticul clinic al afecțiunilor cardiovasculare este mai dificil la gravide și, prin urmare, un rol important pentru detectarea decompensării cardiace s-ar atribui markerilor biochimici, cum ar fi nivelul seric de peptide natriuretice [11].

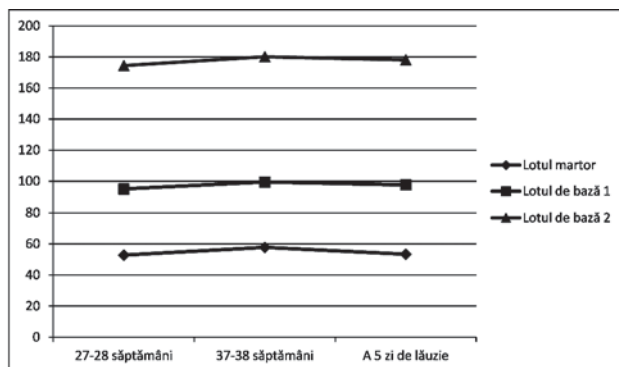
În studiul nostru, nivelul NT-proBNP a fost puternic influențat de insuficiența cardiacă. La gravide cu termenul 28-29 săptămâni de gestație nivelul mediu

al NT-proBNP constituia $107,4 \pm 11,6$ pg/ml: $52,8 \pm 5,4$ pg/ml în lotul martor, $95,0 \pm 5,4$ pg/ml în lotul de bază 1 și $174,4 \pm 20,0$ pg/ml în lotul de bază 2. Diferență statistic semnificativă s-a constatat între lotul-martor și lotul de bază 1 ($p < 0,001$), între lotul-martor și lotul de bază 2 ($p < 0,001$), între lotul de bază 1 și lotul de bază 2 ($p < 0,05$).

Rezultate similare au fost prezentate și în alte studii. Așa, într-un studiu recent, care a evaluat rolul NT-proBNP în diagnosticarea disfuncției diastolice izolate [5], autorii au constatat o creștere semnificativă (de 3,7 ori) a acestei peptide natriuretice la 68 de pacienți cu vârsta medie de 51 de ani și disfuncție diastolică izolată, comparativ cu 50 de pacienți cu vârsta medie de 49 de ani și funcție diastolică normală ($189,54$ pg/ml și $51,89$ pg/ml, respectiv; $p < 0,001$). Nivelul NT-proBNP crește semnificativ în funcție de clasificarea NYHA a insuficienței cardiace. La pacienții cu clasa funcțională NYHA I valoarea medie a NT-proBNP reprezenta $97,5$ pg/ml, comparativ cu $55,7$ pg/ml în grupul de control ($p < 0,04$). Pentru clasa funcțională NYHA II acest indicator constituia, respectiv $177,3$ pg/ml și $97,5$ pg/ml ($p < 0,01$), iar pentru clasa funcțională NYHA III - $334,7$ pg/ml și $177,3$ pg/ml ($p < 0,015$) [5].

Un alt studiu recent, care a investigat nivelul NT-proBNP într-o comunitate generală și a evaluat capacitatea acestuia de a detecta disfuncția ventriculară stângă, a constatat că nivelul mediu al NT-proBNP alcătuia $69,9$ ng/l într-un lot din 1939 persoane cu vârsta de 45 de ani și mai mare. Concomitent cu stadiul insuficienței cardiace crește și nivelul mediu al NT-proBNP: $39,4$ ng/l printre persoanele cu insuficiență cardiacă în stadiul 0, $72,1$ ng/l printre persoanele cu insuficiență cardiacă în stadiul A, $138,5$ ng/l printre persoanele cu insuficiență cardiacă în stadiul B, $777,8$ ng/l printre persoanele cu insuficiență cardiacă în stadiul C [2].

În studiul nostru, la femeile însărcinate cu termenul 37-38 săptămâni de gestație, comparativ cu termenul 28-29 săptămâni de gestație, se determină o tendință de creștere a nivelului mediu de NT-proBNP în general ($112,4 \pm 11,7$ pg/ml) și în fiecare lot de studiu în parte: $57,8 \pm 6,1$ pg/ml în lotul-martor, $99,5 \pm 4,9$ pg/ml în lotul de bază 1 și $180,1 \pm 20,1$ pg/ml în lotul de bază 2. La a 5-a zi a perioadei de lăuzie, nivelul NT-proBNP are o tendință de reducere: $109,7 \pm 12,3$ pg/ml în general, $53,4 \pm 6,7$ pg/ml în lotul-martor, $97,6 \pm 6,0$ pg/ml în lotul de bază 1 și $178,1 \pm 22,4$ pg/ml în lotul de bază 2. Diferențele statistice ale nivelului de NT-proBNP între loturile de studiu, determinate la gravide în perioada 28-29 săptămâni de gestație, se mențin și la etapele ulterioare: 37-38 săptămâni de gestație și a 5-a zi a perioadei de lăuzie vezi figura.



Figură. Dinamica nivelului de NT-proBNP în serul sanguin în diferite perioade ale sarcinii

Așadar, determinarea NT-proBNP este un test simplu, rapid, care poate fi efectuat în clinică sau la patul bolnavului, poate prezice fiabil prezența sau absența disfuncției ventriculului stâng. NT-proBNP poate fi un excelent instrument de screening pentru disfuncții ale ventriculului stâng, în special, în populații cu risc crescut pentru boli cardiovasculare și cu acces limitat la ecocardiografie. În astfel de cazuri, analiza NT-proBNP ajută foarte mult în depistarea oportună a pacientului și în optimizarea tratamentului medicamentos [5].

Concluzii

1. NT-proBNP persistă în serul sanguin al gravidelor sănătoase și crește în funcție de severitatea insuficienței cardiace.
2. Nivelul peptidei NT-proBNP se majorează concomitent cu creșterea termenului de graviditate și se reduce după naștere, indiferent de prezența sau absența insuficienței cardiace. Aceste rezultate sugerează că scăderea funcției miocardice și agravarea fibrozei, dilatarea și hipertrofia miocardică pot contribui la creșterea nivelului de NT-proBNP.
3. Determinarea nivelului de NT-proBNP este un test extrem de specific, oferă perspective noi și importante în diagnosticul, pronosticul și prevenirea primară a insuficienței cardiace.

Bibliografie

1. McKie P., Cataliotti A., Lahr B. et al. *The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects.* J. Am. Coll. Cardiol. 2010, vol. 55, no. 19, p. 2140-2147.
2. Macheret F., Boerrigter G., McKie P. et al. *Pro-B-type natriuretic peptide (1-108) circulates in the general community: plasma determinants and detection of left ventricular dysfunction.* J. Am. Coll. Cardiol. 2011, vol. 57, no. 12, p. 1386-1395.
3. Raymond I., Groenning B., Hildebrandt P. et al. *The influence of age, sex and other variables on the plasma*

level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003, vol. 89, no. 7, p. 745-751.

4.Fuat A., Murphy J., Hungin A. et al. *The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure*. *Br. J. Gen. Pract.* 2006, vol. 56, no. 526, p. 327-333.

5.Tschope C., Kasner M., Westermann D et al. *The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements*. *Eur. Heart J.* 2005, vol. 26, no. 21, p. 2277-2284.

6.Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. *Natriuretic peptides*. *N. Engl. J. Med.* 1998, vol. 339, no. 5, p. 321-328.

7.Babeş E., Babeş V., Lazăr A. et al. *Utilitatea NT-proBNP în asistența medicală primară*. *Practica Medicală*. 2009, vol. 4, no. 3, p. 143-148.

8.McDonagh T., Holmer S., Raymond I. et al. *NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies*. *Eur. J. Heart Fail.* 2004, vol. 6, no. 3, p. 269-273.

9.Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. *Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction*. *Circulation*. 1997, vol. 96, no. 2, p. 509-516.

10.Siu S., Sermer M., Colman J. et al. *Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease*. *Circulation*. 2001, vol. 104, no. 5, p. 515-521.

11.Tanous D., Siu S., Mason J. et al. *B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, vol. 56, no. 15, p. 1247-1253.

Rezumat

NT-proBNP persistă în serul sangvin al gravidelor sănătoase și crește în funcție de severitatea insuficienței cardiace. Nivelul acestei peptide se majorează concomitent cu creșterea termenului de graviditate și se reduce după naștere, indiferent de prezența sau absența insuficienței cardiace. Aceste rezultate sugerează că scăderea funcției miocardice și agravarea fibrozei, dilatarea și hipertrofia miocardică pot contribui la creșterea nivelului de NT-proBNP. Determinarea nivelului de NT-proBNP este un test extrem de specific, oferă perspective noi și importante în diagnosticul, pronosticul și prevenirea primară a insuficienței cardiace.

Cuvinte-cheie: Insuficiență cardiacă, NT-proBNP, gravide sănătoase.

Summary

NT-proBNP persists in blood serum of healthy pregnant women and increases depending on the severity of heart failure. The level of this peptide is increased while increasing the term of pregnancy and is reduced after birth, regardless of the presence or absence of heart failure. These results suggest that decreased myocardial function and worsening fibrosis, dilatation and myocardial hypertrophy may contribute to higher levels of NT-proBNP. Determina-

tion of NT-proBNP level is a highly specific test, provides important new insights in diagnosis, prognosis and primary prevention of heart failure.

Keywords: Heart failure, NT-proBNP, healthy pregnant women.

Резюме

NT-proBNP выявляется в сыворотке крови здоровых беременных женщин и его уровень увеличивается с тяжестью сердечной недостаточности. Уровень этого пептида повышается при увеличении срока беременности и уменьшается после рождения, независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности. Эти результаты позволяют предположить, что снижение функции миокарда и усугубление фиброза, дилатация и гипертрофия миокарда может способствовать росту уровня NT-proBNP. Определение уровня NT-proBNP является весьма специфическим тестом, способствующим диагностике, прогнозу и первичной профилактике сердечной недостаточности.

Ключевые слова: Сердечная недостаточность, NT-proBNP, здоровые беременные женщины.

NEUROFETOLOGIA – ȘTIINȚA DESPRE AUTOPERFEȚIONAREA NEUROPSIHICĂ, SANAREA MINTALĂ ȘI FIZICĂ A SOCIETĂȚII

Ion Iliciuc, dr.hab. în medicină,
profesor universitar
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
e-mail : ioniliciuc @ yahoo.com

Multe studii clinice menționează, că patologia sarcinii este în creștere. La naștere avem tot mai mulți copii cu diverse anomalii de dezvoltare, diverse encefalopatii, sindroame epileptice, sindroame genetice etc. (L.O:Badalen 1984, Geormăneanu C. et al. 1986 J. Aicardi 1992; J. Volpe 1995, V. Popescu 2001, I. Iliciuc, 2002, 2007; Iu. Barașnev 2007). Se nasc tot mai mulți copii prematuri. Sunt readuși la viață și cei cu masa corpului la naștere până la un kg, ceea ce este deja contrar legilor Naturii ale dezvoltării vieții umane pe Tera. O bună parte din copii, adolescenți și maturi sunt readuși la viață din stările comatoase extreme. Toate acestea sunt o bogată rezervă de dezvoltare a indivizilor cu diferite devieri neuropsihice dar și fizice în societate.

Astăzi tot mai multe forțe de distrugere în masă cresc și se perfecționează, pe când creierul practic a rămas neschimbat sau evoluția lui pozitivă decurge

spontan și foarte lent, fără o dirijare, bine argumentat, științifică. Închipuiți-vă ce catastrofă ar fi pe Tera dacă forțele fizice ar predomina asupra rațiunii. Astăzi pericolul de autonimicire a civilizației de pe planeta Pământ este foarte mare. Deaceea este inadmisibil să lăsăm ca forțele fizice să predomine asupra forțelor psihice și intelectuale ale existenței noastre.

Despre importanța studiului SNC la embrion și făt vorbesc și datele statisticii oficiale ale invalidității și mortalității pe RM. Sporul natural este negativ – mai mulți mor decât se nasc. Din cei aproximativ 180 mii invalizi o pătrime sunt copii până la 18 ani. Bolile neuropsihice în invalidizarea copiilor se situează pe primul loc (aproximativ 80%); pe locul 2-bolile somatice (15%) și pe locul 3-revin patologiei ochiului și urechii. Rata invalidizării, după datele oficiale este de aprox. 20%, însă realitatea ne vorbește despre cu totul alți indicatori desigur mai mari. În structura mortalității copiilor pe primul loc se situează anomaliile de dezvoltare, urmate de patologia perinatală și infecții. Frecvența patologiei fătului este deasemenea în creștere. Cele 9 luni de viață intrauterină de la concepere până la naștere sunt “cruciale în viața de mai departe a existenței umane” (J.Aicardi, 1992). 2/3 din sarcinile cu gemeni, depistați prin ultrasonografie, la a 10-a săptămână de graviditate se termină cu nașterea unui singur nou-născut (Levi 1976). Tot așa marea majoritate a fetușilor cu aberații cromozomiale abortează la etapele anteprenatale. Însă o parte totuși se nasc, ei fiind purtători a unui material genetic deviat de la programul genetic sănătos de dezvoltare. Aceste aberații la nivel de genă sau cromozomă se pot amplifica la generațiile următoare, dând naștere la diverse micro- sau macroanomalii de dezvoltare, sindroame sau boli genetice. Acesta este iarăși un mare pericol de autodistrugere a umanității în generațiile următoare.

Sunt deja bine studiați factorii exogeni (fizici – radiația, chimici – pesticidele, coloranții, nitrații etc., biologici – virusurile), care pot acționa asupra aparatului genetic al embrionului și fătului, provocând diverse aberații cromosomiale și la nivel de genă. Aceste devieri de obicei sunt destructive pentru organismul uman, în special pentru creier și doar o foarte mică parte pot avea o acțiune evolutiv benefică și ontogenetic pozitivă. Atât factorii exogeni cât și endogeni (diverse patologii ale viitoarei mame, stările stresante etc.), alimentarea incorectă în timpul sarcinii de obicei frânează maturarea sistemului nervos, duc la eșirea lui „din brazda programului genetic” de dezvoltare intrauterină. Această frânare a maturării va sta la baza întregii game de patologii neurosomatice și somatoneurologice la nou-născuți, sugari, copii și chiar adulți. Un sistem nervos sănătos presupune

și un organism sănătos. Deoarece efectele negative a factorilor nocivi predomină în evoluția organismului uman distrugerea umanității poate avea loc nu numai datorită bombelor termonucleare, dar mai întâi de toate datorită dezintegrării lăuntrice a capacităților neuropsihice și neurofizice a creierului uman.

Scopul lucrării constă în elaborarea unui nou concept patogenetic unic al patologiilor sistemului nervos la copii și introducerea unor noi scheme de tratament metabolic complex al lor.

Material și metode

Dintre metodele folosite la acești pacienți au fost metodele clinice (anamnesticul pre- și perinatal amănunțit, tabloul clinic cu depistarea devierilor în dezvoltarea neuropsihică și a motilității. Metodele imagistice au fost folosite pe larg: EHO-scopia și neurosonografia creierului, tomografia și RMN, EEG, electroneuromiografia cu potențiale evocate, metodele biochimice și neurogenetice. În tratamentul copiilor a fost pus un nou principiu la care am ajuns din observațiile și practica de peste 30 de ani: că fontanelomegalia este direct proporțională cu ventriculomegalia creierului și invers proporțională cu maturația intrauterină a lui, iar la baza întregii game de patologii a sistemului nervos la copii și a unei bune părți la maturi se află imaturația intrauterină, iar accelerarea maturației lui cu preparate metabolice (trimetabol, carbonat și suspenzii metabolice) ante- și postnatal ar fi o nouă direcție în profilaxia precoce, tratamentul preventiv și intensiv a patologiei sistemului nervos cât și în autoperfecționarea funcțiilor neuropsihice, sanarea mentală și fizică a societății în generațiile următoare.

Rezultate și discuții

Dacă admitem că creierul uman ca și întreg organismul nu este altceva decât o „arhicomplicată structură” din substanțe chimice și biochimice, „coctailuri metabolice” atunci în reglarea funcțiilor acestor sisteme și organe ar trebui folosite deasemenea coctailuri din substanțe deja cunoscute cu acțiune benefică asupra organismului nostru. Un exemplu viu de așa coctail natural, care servește nu numai ca hrană, dar și ca medicament pentru copilul în creștere este laptele matern îndeosebi în primul an de viață extrauterină, care conține nu numai proteine, glucide și grăsimi, dar și încă peste 40 de substanțe biologice active. Noi deja pe parcursul a 8 ani folosim un coctail format din vitamine, provitamine, microelemente, acizi grași esențiali și doze practic homeopatice de dexametazon și coenzima O 10. Acest tratament metabolic îl folosim cu succes în hidrocefalia congenitală nonoccluzantă, paralizii cerebrale, epilepsia copilului mic, diverse en-

cefalopatii și mielopatii, sindromul ADHD, în edem cerebral, diverse anomalii de dezvoltare ale creierului. polineuropatii etc., care după părerea noastră „acelerează maturația „sistemului nervos prin optimizarea proceselor metabolice. Am folosit acest principiu la peste 2000 pacienți și-l folosim în continuare prin administrarea amestecurilor metabolice cu succes în diverse patologii ale sistemului nervos la copii. Acest amestec conține pantotenat de Ca, acid lipoic, acid folic, glicerofosfat de calciu, orotat de potasiu, coenzima O10, dexametazon doar 3-5mg în 100ml ulei de nuci pasterizat și vitaminele A,E,D,B12. Se administrează câte 0,5-1ml la kg/masă a corpului. Uneori se combină această suspensie metabolică cu carbonat în capsule, ceraxon ori morivital. Această metodă exclude 1 – stresarea copiilor cu patologia sistemului nervos cu diferite injecții; 2 – mai ușor de dozat; 3 – mai ușor de administrat și principalul – 4-acționează asupra diverselor forme de metabolism, iar acizii grași nesaturați din uleiul de nuci slujesc și ca „material de construcție” pentru fibrele și celulele sistemului nervos la copilul în creștere. Cocktailurile metabolice sunt inofensive administrate corect. Ele nu pot să ajute în cazuri de boli incurabile – anencefalii, multiple anomalii de dezvoltare ale creierului, grave paralizii cerebrale, dacă tratamentul începe după 2,5-3 ani de viață. Este clar că așa cocktailuri metabolice pot fi diversificate în dependență de succesele științelor neurochimice, biochimice și farmacologice.

Efectele tratamentului se determinau după scala de 4 puncte, luând în considerație următoarele semne clinice de bază: motilitatea, dezvoltarea psihoverbală și indicatorii sistemului nervos vegetativ. Zero puncte – lipsa efectului la tratament; 1 puncte – efect pozitiv minimal; 2 puncte – efect pozitiv bun, copilul începea să meargă, să pronuțe cuvinte, scădea emotivitatea și hiperhidroza, respirația și pulsul deveneau mai stabili; 3 puncte – copilul practic se însănătoșea. Din toți pacienții supuși tratamentului 17 (0,85 %) au acumulat 0 puncte, 364 (18,2 %) – 1 puncte, 1496 (74,8 %) – 2 puncte și 123 (6,15 %) practic au devenit sănătoși.

Gravidele din RM sunt supuse mai frecvent factorilor nocivi ca pesticidele și erbicidele, care pe vremea URSS se experimentau pe teritoriul RM. Aceste chimicale au produs un adevărat dezastru ecologic. Altfel spus Moldova devenise un poligon pentru experimentarea diverselor substanțe chimice, după ce N.Hrușciiov adăugase la lozinca comunismului „+ chimizarea întregii țări”. Numai DDT-ul, a cărui perioadă de semidescompunere este de 260 de ani, se administra conform datelor oficiale 22 kg/ha, însă cifra reală ajungea până la 40 kg la un hectar, în comparație cu țările dezvoltate din Europa unde DDT-ul s-a administrat doar 2 kg/ha și o perioadă comparativă

scurtă, spre deosebire de RM. Posibil din această cauză apele subterane din regiunile, inclusiv și rurale, ale RM sunt contaminate cu nitrați și alte substanțe toxice. DDT-ul și alte chimicale hepatotoxice slăbesc genetic ficatul posibil și deaceia bolile ficatului, inclusiv ciroza lui sunt patologii frecvent întâlnite, caracteristice pentru RM. Fătul la așa lăuze cu insuficiență subclinică a ficatului va avea numaidecât de suferit.

Este foarte importantă perioada sarcinii și durata acțiunii factorului nociv. Cel mai grav și mai des este expusă perioada embrionară, adică primele zile de la concepere și până la a 12 săptămână de viață intrauterină. Anume în această perioadă apar cel mai frecvent macro- și microanomaliiile de dezvoltare a creierului și fătului, diverse aberații cromozomiale și boli genetice prin diverse mutații la nivel de genă. Din aceste considerente perioada prenatală (embrionară și fetală precoce) este extrem de importantă în apariția diverselor encefalopatii în travaliu, cât și după naștere, a diverselor tulburări ale sistemului nervos. Se presupune că 25% din pierderi ale sarcinii sunt cu grave tulburări ale SNC. (J. Aicardi, 1992). Iu. Barașnev (2007) consideră că cauzele de bază în decesul nou-născuților aparțin triadei clasice: 1. prematuritate, 2. vicii congenitale și 3. encefalopatiile hipoxi-traumatice, nu rareori pe fondal de infecție intrauterină. Acest savant susține că SNC în 100% cazuri este implicat în procesul patologic iar afectarea lui în 45% cazuri devine cauza de bază a deceselor la nou-născuți, la care viciile congenitale au crescut de peste 2,5 ori în ultimii ani.

S-a constatat, că peste 40% din decesuri la primul an de viață își au rădăcina în tulburările de dezvoltare a SNC în perioada prenatală. Deasemenea majoritatea cazurilor de paralizie cerebrală și retard sever mental debutează în perioada prenatală și doar un mic procent în perioada perinatală ori după naștere (Nelson and Ellenberg, 1981; Freeman, 1985; Peters, 1987, citat după J. Aicardi, 1992).

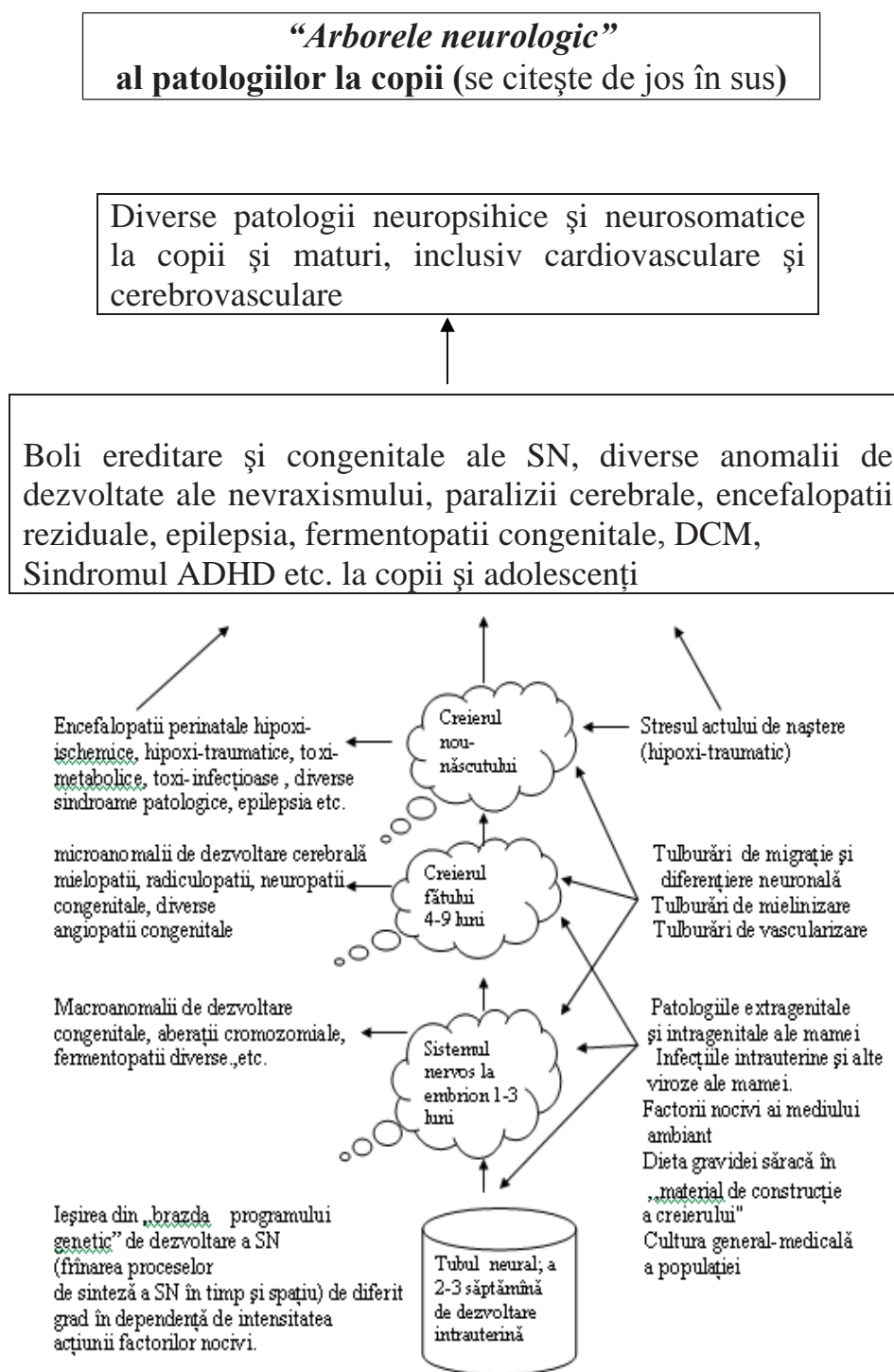
Posibil aceste afectări prenatale ale sistemului nervos și altor sisteme și organe ale embrionului și fătului la nivelul celulelor stem, care se agravează și mai mult în timpul travaliului (stresul hipoxic-traumatic), stau la baza întregii game de patologii, ce apar pe parcursul vieții la copii (inclusiv la noi-născuți, sugari), cât și la adulți. Iată de ce un hotărâre strict între debutul patologiilor perioadelor pre-peri și postnatale nu se poate stabili deoarece multe din bolile embrionului și fătului pot fi diagnosticate numai după naștere, cum ar fi diverse encefalopatii fără dismorfiile majore ale creierului și craniului, cât și alte multiple microanomalii de dezvoltare ale sistemului nervos, altor sisteme și organe interne. Foarte frecvent tulburările prenatale sunt prezente în caz de retard în dezvoltarea intrauterină, eminente de avort sau în nașterile premature.

Perioada intrauterină de dezvoltare a sistemului nervos este cea mai importantă, ea are repercusiuni decisive pentru sănătatea întregii vieți. Imaturația intrauterină a sistemului nervos este fundamentul întregii game de patologii a sistemului nervos la copii de vârstă mică și a unei bune părți a patologiei neurosomatice și neuropsihice la maturi.

Iată cum vedem noi „Arborele” dezvoltării sistemului nervos la făt și întreaga gamă de patologii, care pot apare pe parcurs, din cauza acțiunii diversilor factori nocivi, exogeni și endogeni asupra fătului.

Creierul embrionului se dezvoltă cel mai intens, de aceea partea cefalică este cea mai voluminoasă în

Schema



viața intrauterină. Deja la începutul săptămânii a 2-a de sarcină, când viitoarea mamă nici nu prea înțelege că este gravidă, apar primii „muguri” extrem de fragili, care pot fi afectați și din care ulterior se dezvoltă întreg sistemul nervos. Iată de ce atât primul cât și al doilea trimestru de sarcină sunt cele mai vulnerabile pentru creier și, viitoarele mame trebuie să fie foarte atente. **Anume afectarea sistemului nervos al embrionului și fătului pot duce la apariția diverselor grupe de patologii și anomalii de dezvoltare: 1-neuro-cutanate; 2-neuro-adipozo-conjunctive; 3-neuro-musculare; 4-neuro-osoase; 5-neuro-somatice; 6- neuro-imune; 7- neuro-endocrine; 8-neuropsihice. Un sistem nervos cu adevărat sănătos va duce neapărat la reducerea considerabilă a bolilor respiratorii, cardiovasculare și cerebrovasculare, bolilor gastrointestinale, urogenitale și endocrine, imune, autoimune și a cancerului, bolilor mintale.**

Odată ce avem factori care acționează nociv asupra sarcinii și duc la creșterea morbidității, invalidității dar și mortalității prin diverse patologii: micro- și macroanomalii de dezvoltare, boli neurosomatice și neuropsihice, boli genetice etc. Înseamnă că sunt și factori ce ar contracara aceste nocivități, dar și ar stimula ascensiunea în dezvoltarea creierului uman spre noi realizări și competențe neuropsihice, care astăzi nu sunt cunoscute. Cel de Sus ne-a înzestrat cu cel mai desăvârșit “compiuter”, dar care, totodată, posedă și capacități nelimitate spre autodesăvârșire. Astăzi se cunosc mai multe metode de perfecționare prevalent al fizicului uman – metode fizice, inclusiv diverse exerciții fizice; chimice (vitamine și provitamine, anabolice etc.); psihoterapeutice, autotreninuri etc. Însă prea puțin se cunoaște despre perfecționarea creierului uman. Dar anume la putere ajung tot mai mulți cu devieri psihopatologice și paranoiale. Și dacă pe butonul nuclear stă cu dejetul un asemenea lider, atunci existența umană devine tot mai fragilă. Dar așa indivizi se nasc tot mai mulți. Devierile fie și ușoare în dezvoltarea creierului încep încă de la concepere și continuă pe tot parcursul vieții intrauterine. Cele 9 luni de viață antenatală sunt decisive în consolidarea psihicului uman. Deaceia și măsurile de autoperfecționare mintală trebuie luate în această perioadă. Pentru aceasta trebuie de creat un **Centru clinic-experimental de neurofetologie**, la nivel național sau internațional. La această concluzie s-a ajuns în urma studiilor noastre mai bine de 30 de ani, care au dovedit, **precum că fontanelomegalia este direct proporțională cu ventriculomegalia creierului și invers proporțională cu „maturația intrauterină” a lui, iar la baza întregii game de patologii a organismului uman în creștere se află imaturația**

intrauterină a sistemului nervos, „accelerarea maturației” lui ante-și postnatal cu amestecuri metabolice este o nouă direcție în profilaxia precoce și tratamentul preventiv a diverselor patologii nu doar la copii dar și o bună parte din patologiiile adulților, perfectarea potențialului neuropsihic, sanarea mentală și fizică a societății în generațiile viitoare. Această metodă constă în crearea condițiilor metabolice optime prin contracararea efectelor nocive a diferitor factori exogeni și endogeni ce influențează dezvoltarea celulelor stem, a embrionului și fătului, pregătirea lui perfectă către actul de naștere și viața postnatală ulterioară.

Concluzii

1. Patologia antenatală este în creștere. Se întâlnesc tot mai frecvent micro- și macroanomalii de dezvoltare, copii născuți prematuri cu diverse encefalopatii hipoxi-ischemice, hipoxi-traumatice, toxi-metabolice, toxi-infecțioase.

2. La baza întregii game de patologii a sistemului nervos la copii, dar și a unei bune părți la adulți, se află imaturația intrauterină a creierului, care a ieșit din „brazda” programului genetic de dezvoltare.

3. Semnele clinice ce indică la „imaturația intrauterină” pot fi: fontanelomegalia, hidrocefalia congenitală, microcefalia, sindromul miatonnic la nou-născut și sugar, sindroamele epileptice și epilepsia, encefalopatiile perinatale, dismorfiile craniofaciale, spina bifida etc.

4. Semnele imagistice de imaturație intrauterină sunt: ventriculomegalia, diverse micro- sau macroanomalii de dezvoltare ale creierului, formațiuni chistice, hipoplazia lobilor frontali, corpului calos sau a cerebelului etc., tulburări de mielinizare a creierului etc.

5. „Accelerarea maturației” diferitor sectoare ale creierului, ce au fost frânate în dezvoltarea lor de o sumedenie de factori nocivi exogeni și endogeni, poate fi efectuată prin folosirea „coctailurilor metabolice” în perioadele antenatală și postnatală, interpretată ca o nouă direcție în profilaxia precoce și în tratamentul preventiv a complicațiilor grave neurologice, sanării și autoperfecționării neuropsihice, neurosomatice și mentale a societății în generațiile următoare.

Bibliografie

1. Aicardi J. *Disease of the nervous system in childhood*. Oxford, N.Y. Mackeith Press, 1992, 1363 p.
2. Badalean L., *Детская неврология*, Moscova, 1984, 576 p.
3. Barașnev Iu., *Ключевые проблемы перинатальной неврологии* în „*Акушерство и Гинекология*” Moscova, 2007, N5, p. 51-54.
4. Geormaneanu Cornelia, Geprmaneanu Mircea, *Introducere în genetica pediatrică*, București, 1986, 240 p.

5. Iliciuc Ion, *Neuropediatrie*. Chisinau, 2007, 570 p.
 6. Popescu Valeriu. *Neurologie pediatrică*. București, 2001, vol. I-II. 1185 p.
 7. Volpe J.I. *Neurology of newborn. Third edition*, Philadelphia, London et al. W.P. Saunders compani 1995, 862 p.

Rezumat

În ultimii ani în RM se nasc tot mai mulți copii : prematuri, cu anomalii de dezvoltare, dar și cu diverse encefalopatii hipoxi-ischemice etc. Acestea fiind cauzele principale ale mortalității neonatale și infantile, dar și a invalidizării copiilor. La majoritatea copiilor, care fac hipertermie cu convulsii și edem cerebral, pot fi depistați, în anamneză, careva factori nocivi exogeni sau endogeni, ce au acționat asupra sarcinii și au frânat „maturația” intrauterină a sistemului nervos. Am ajuns la concluzia; a) că fontanelomegalia este direct proporțională cu ventriculomegalia creierului și invers proporțională cu maturația intrauterină a sistemului nervos; b) că la baza întregii game de patologii a sistemului nervos la copii (dar în mare parte și la adulți) se află „imaturația intrauterină” a creierului iar „accelerarea maturației” lui cu „coctailuri metabolice” ante- și postnatal ar fi un nou concept în profilaxia precoce, tratamentul preventiv, dar și în autoperfecționarea funcțiilor neuropsihice ale creierului uman.

Cuvinte-cheie: Neurofetologie, autoperfecționare neuropsihică, sanare mintală, sanare fizică, societate.

Summary

In the last years the pregnant women from Republic of Moldova give birth to premature children with malformations and diversity types of hypoxic-ischemic encephalopathy etc; these are main factors of neonatal, infantile mortality and children invalidity. The most children who manifest seizures, hypertermia and cerebral edema, in their anamnesis could be detected exogenic or endogenic factors which contributed to intrauterin inhibition of „maturation” of nervous system. We concluded: a) fontanelomegaly is direct proportional with ventriculomegaly of cerebry and inverse proportion with intrauterin maturation of nervous system; b) the all pathological basis of nervous system at children (and adults) belong „intrauterine imaturation” of brain, but the „acceleration of maturation „with „metabolic coctail „it will be the new concept in precocious prophylaxis and preventive treatment in autoperfection of neuropsychic function of nervous system

Keywords: Neurofetology, autoperfection of neuropsychic function, mental heal, fisical heal, Society.

Резюме

В последние годы в РМ рождаются все больше недоношенных детей с различными аномалиями развития, с гипоксии-ишемическими энцефалопатиями. Последние являются главными причинами неонатальной и инфантильной смертности, а также инвалидности детей. У большинства детей с высокой температурой и судорогами в анамнезе могут быть обнаружены экзогенные или эндогенные факторы влияющие на бе-

ременность. Эти факторы могут тормозить развитие нервной системы у плода. Мы пришли к выводу: а) что фонтанеломегалия является прямо пропорциональна вентрикуломегалии мозга и обратно пропорциональна матурации нервной системы плода; б) что в основе всей патологии нервной системы у детей (а также части у взрослых) является «внутриутробная незрелость» мозга, а «акцелерация матурации нервной ткани» «метаболическими смесями» до рождения и после рождения являлось бы новым направлением в ранней профилактики превентивного лечения патологии нервной системы, но и самоусовершенствования нейropsychических функций человеческого мозга.

Ключевые слова: Нейрофетология, самоусовершенствования нейropsychических функций мозга, психическое оздоровление, физическое оздоровление, общество.

PREGĂTIREA ASISTENTELOR MEDICALE CU STUDII SUPERIOARE – UN PILON STRATEGIC ÎN REALIZAREA REFORMELOR ÎN SISTEMUL DE SĂNĂTATE

Dumitru Tintiuc, dr.hab.în medicină, prof. univ., **Tudor Grăjdianu*, dr.hab.în medicină, prof. univ., *Elena Stimpovschi*, dr. în psihologie, președintele Asociației de Nursing din R.Moldova.

Angela Baroncea, doctorand, *Leonid Margine*, dr. în medicină, asistent, *Alexandru Lavric*, lector superior, USMF „Nicolae Testemițanu”. Catedra medicină Socială și Management Sanitar „Nicolae Testemițanu”, Asociația de Nursing din Republica Moldova
 *205230, e-mail address: grejdiantudor@yahoo.com

Actualitatea temei

Actualitatea necesității pregătirii cadrelor medicale medii în Sănătate Publică și Management este determinată de faptul că asistentele medicale cu funcții de conducere, constituie una dintre cele mai importante categorii de angajați din sistemul sănătății. Ele organizează și acordă servicii medicale și îngrijiri de sănătate la diverse niveluri și pentru diferite categorii de populație. Această situație precum și cerințele noi în activitatea instituțiilor medicale ce țin

de realizarea principiilor asigurărilor de asistentelor medicale, determină necesitatea stringentă de instruire a asistentelor medicale cu funcții de conducere în Sănătate Publică și Management.

Majoritatea țărilor europene dispun, în prezent de o bogată experiență în domeniul pregătirii conducătorilor instituțiilor medicale, inclusiv a asistentelor medicale cu funcții de conducere. Pregătirea asistenților medicali manageri, de regulă, se efectuează în cadrul Universităților de medicină, în baza programelor analitice luând în considerație particularitățile locale.

Prezintă interes practica acumulată în acest domeniu de Federația Rusă, unde, începând cu anul 1991 se realizează programe speciale de pregătire a asistenților - manageri cu studii superioare. În prezent în Rusia există 27 facultăți de pregătire a asistenților medicali cu studii superioare. Admiterea se face în baza studiilor medicale medii, stagiului de muncă, nu mai mic de 3-5 ani, durata studiilor este de 4-5 ani.

Un rol important, în realizarea Politicii Naționale de Sănătate în Republica Moldova o are Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 663 din 17.07.1997 „Cu privire la aprobarea concepției reformării sistemului asistenței medicale din Republica Moldova în condițiile economice noi pentru anii 1997-2003”. Conform acestei concepții, pregătirea cadrelor în domeniul Sănătății Publice și Managementului se realizează, prin instruirea continuă pre-universitară, universitară și postuniversitară, reieșind din necesitățile reale ale statului.

Reforma asistenței medicale primare, implementarea în practică a principiilor asigurărilor obligatorii de asistență medicală, necesitatea optimizării mecanismelor de finanțare a instituțiilor medicale, precum și situația reală sanitaro - epidemiologică a populației, cer o nouă abordare a problemelor privind procesul de pregătire a specialiștilor în Sănătate Publică și Management.

Sistemul de instruire a cadrelor medicale în domeniul de sănătate publică existent, nu prevede pregătirea cadrelor medicale cu studii medii, care dețin funcții de conducere capabile să-și evalueze activitatea, să participe la elaborarea tehnologiilor și metodelor noi de îngrijire, care ar contribui la sporirea eficienței serviciilor de sănătate și optimizare a cheltuielilor.

Asistenții-manageri trebuie să traseze un scop bine determinat, în promovarea și realizarea artei de conducere a instituției. De la ei se cer atitudini obiective, la implementarea metodelor noi de lucru, luarea la timp a deciziilor, o viziune profesională în fiecare caz concret, ce ține de organizarea activității în domeniu. Aceste și multe alte cerințe presupun, nu numai formarea nivelului competenței în conducere, ci și perfecționarea continuă a profesionalismului în domeniul Sănătății

Publice și Managementului. Totodată este necesar de evidențiat faptul că, deși potențialul asistenților medicali constituie 2/3 din resursele umane ale sistemului de sănătate, valoarea contribuției lor la realizarea problemelor manageriale n-a fost pe deplin apreciată. Experiența mondială demonstrează că acolo unde asistenții medicali sunt mai bine pregătiți în domeniul Sănătății Publice și Managementului, eficiența îngrijirilor de sănătate și randamentul lor economic este mult mai mare. Conform datelor OMS, serviciile prestate de asistenții medicali sunt cu 20% mai ieftine.

De aceea unele dintre criteriile importante, în evaluarea proceselor de dirijare devine **competența, calitățile de lider, viziunea asupra viitorului, capacitățile bune de comunicare etc.**

Reforma îngrijirilor de sănătate, asigură asistenților medicali, noi posibilități în alegerea traseului profesional aceste reforme se caracterizează prin: descentralizare, restructurare, reducerea personalului, ceea ce face sectorul de sănătate mai competitiv, mai dinamic. Managementul sanitar va continua să caute mijloace mai eficiente din punct de vedere financiar, pentru a spori accesul la îngrijirile de sănătate și tendința spre o spitalizare de scurtă durată.

În felul acesta, potențialul și competențele asistenților medicale în arii că: – îngrijirea la domiciliu și în comunitate, munca în echipă, gestionarea resurselor, monitorizarea, negocierile și relațiile dintre angajatori și salariați necesită a fi perfecționate de urgență.

Asistentele medicale, constituie grupul cel mai important, din punct de vedere numeric dintre profesioniștii din sănătate, iar rolul lor este fundamental pentru asistența sanitară a populației.

Cele mai multe servicii de sănătate într-un pachet minim – conform Raportului Mondial pentru dezvoltarea Populației – vor fi oferite de nurse și moașe. Acestea vor trebui să fie pregătite pentru funcții interdisciplinare și de conducere, prin programe educaționale de bază în cadrul Universității de Medicină și educație continuă.

În consecință, asistentele medicale trebuie să fie formate astfel, încât ele să facă parte din echipa multidisciplinară, pentru a împărții deciziile și a-și asuma responsabilitățile de lider al echipei.

Anume aceste cerințe au fost puse la baza procesului de instruire, atunci când s-a decis de a oferi posibilitatea asistentelor medicale de a-și continua studiile superioare de asistentă medicală, în conformitate cu standardele europene.

Crearea facultății cu studii superioare a fost dictată de necesitatea restructurării radicale a asistenței medicale în practica clinică, trecerea la sistemul de mai multe nivele de educație și perfecționare a cunoștințelor și a competențelor.

Într-un sistem, unde asistenții medicali alcătuiesc numărul cel mai mare de cadre medicale, nu ar fi corect, ca acest număr mare de cadre să nu se perfecționeze, să nu-și aprofundeze studiile ca să poată crește în plan profesional.

Ameliorarea acestei situații este posibilă, prin intermediul pregătirii asistentelor medicale cu studii superioare în specialitatea Sănătate Publică și Management în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pe parcursul a 4 ani de studii, asistenții medicali-manageri susțin 27 examene de promovare și 30 colocvii.

Studiile finalizează cu susținerea examenului de stat organizat în 3 etape:

I – examen la pregătirea practică.

II – teza de licență.

III – examen complex la disciplinele de specialitate.

Studentii care susțin testarea de finalizare obțin diploma de asistent medical cu studii superioare în specialitatea „Manager al serviciilor de sănătate”.

Instruirea asistentelor medicale s-a efectuat în conformitate cu prevederile *programelor analitice*, care conțin bazele teoretice ale fiecărei discipline, compartimentele și temele practice, aplicative. *Pregătirea practică* se efectuează la bazele clinice, orientată spre acumularea deprinderilor practice, necesare pentru activitate în specialitate.

Sistemul de testare – se va aplica pe deplin pentru toate disciplinele, se vor întreprinde măsuri în vederea computerizării procesului de studii și testării cunoștințelor.

Pregătirea asistenților medicali-manageri cu studii superioare, pentru activitate în instituțiile medicale va da posibilitate de a optimiza procesul de gestionare a activităților lucrătorilor medicali cu studii medii, orientate spre acordarea serviciilor medicale de performanță.

Scopul de a obține studii superioare pentru asistenții medicali constă în formarea asistenților medicali de tip nou, capabili de a lua decizii independente, în conformitate cu competențele, pe care le posedă.

Începând cu anul 2000, pentru prima dată în Republica Moldova a fost organizat învățământul superior pentru asistenții medicali cu studii superioare, specialitatea “Management Sanitar” în cadrul Institutului Internațional de Management și Informatică al Serviciilor de Sănătate și Asistența Socială” Conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 90-p § 5 din 28.08. 2003 și ordinului nr. 522- ST din 03. 10. 2003 “Cu privire la transferul studenților Institutului Internațional de Management și Informatică al Serviciilor de Sănătate și Asistență Socială” în cadrul USMF “Nicolae Testemițanu” s-a continuat procesul de instruire în

USMF “Nicolae Testemițanu” a asistenților medicali cu funcții de conducere în specialitatea “Management Sanitar”, fără frecvență de la 01.03. 2004. Într-o perioadă foarte scurtă, Departamentul Studii USMF “Nicolae Testemițanu și Catedra de Sănătate Publică și Management “Nicolae Testemițanu”, au perfecționat și elaborat programul de studii a asistentelor medicale, cu funcții de conducere în specialitatea” Management Sanitar” cu studii superioare.

Impactul absolvenților a fost cel așteptat. Toți conducătorii instituțiilor medicale au acceptat și au recunoscut nivelul înalt de pregătire a asistentelor medicale-manageri.

Din cele absolvente: 14 au fost încadrate în procesul de învățământ la Colegiul Național de Medicină și Farmacie, 2 asistente au fost numite în funcție de vicedirectori, ai Instituțiilor Medico-Sanitare Publice, 38 de asistente au fost numite în funcții de conducere. Este de menționat și faptul că la aprecierea coeficientului de salarizare acești specialiști au fost apreciați la nivelul șefilor de secții. Dar cel mai important este, că acești specialiști au obținut capacități și aptitudini foarte bune de manageri, pe care le aplică în practică și servesc mult la îmbunătățirea calității serviciilor prestate.

Suntem convinși că pentru acești absolvenți vor apărea și alte noi oportunități, ei devenind parteneri cu statut egal în echipa de sănătate multidisciplinară.

Piața muncii, în domeniul nursingului, va oferi mai multe oportunități în ceea ce privește parcurgerea traseului profesional, a carierei profesionale, a unei motivații financiare corespunzătoare și a unor condiții de lucru mai atrăgătoare. La momentul actual vedem angajarea acestor specialiști în calitate de Directori de Nursing în instituțiile curative, profesori de Nursing în Colegiile de Medicină și Farmacie, Școlile de specializare și perfecționare, coordonatori în serviciile medico-sociale, coordonatori în echipele de Îngrijiri Paleative, Directori ai Caselor de Nursing, redactori ai revistelor de Nursing, manageri ai serviciilor de Nursing, iar ce-i care au dorința se vor ocupa de lucrul științific, își vor continua studiile.

Pentru Republica Moldova s-au format toate premisele și a sosit timpul, când trebuie să revenim la această problemă de continuare a studiilor superioare pentru asistenții medicali cu funcții de conducere.

Concluzii

1. Pentru Republica Moldova s-au format toate premisele și a sosit timpul, când trebuie să revenim la această problemă de continuare a studiilor superioare în pregătirea asistenților medicali cu studii superioare.

2. Piața muncii în domeniul nursingului, va oferi

mai multe oportunități în ceea ce privește parcurgerea traseului profesional, a carierei profesionale, a unei motivații financiare corespunzătoare și a unor condiții de lucru mai atrăgătoare.

3. Toți conducătorii instituțiilor medicale unde activează aceste absolvenți, au acceptat și au recunoscut nivelul înalt profesional de pregătire în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Bibliografie

1. Borzan Cristina Maria, Mocean Florea. *Sănătate Publică, Ediția Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”*, Cluj-Napoca, România, 2002, 274 p.
2. Ciocanu, M., Topchin, I., Hîncu O., Iacob, G., *Managementul serviciilor spitalicești*. Manual. Chișinău, 2007, 159 p.
3. Ciocanu, M., *Srategia de dezvoltare a asigurărilor obligatorii de asistență medicală în Republica Moldova*.
4. Tintiuc, D., Grossu, I., Grăjdianu, T., *Sănătate Publică și Management*, Chișinău, CEP ”Medicina”, 2007, 896 p.

Rezumat

În lucrare se descrie necesitatea pregătirii asistenților medicali cu studii superioare care este un pilon strategic important în realizarea reformelor în sistemul de sănătate. Argumentele necesității pregătirii asistenților medicali cu studii superioare sunt strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate prin reformarea serviciului de asistență medicală primară și a asistenței medicale spitalicești și optimizarea finanțării sistemului de sănătate.

Cuvinte-cheie: Strategic, reformelor, optimizare.

Summary:

In this article are described the necessity of preparing nurses with high education which became an imperative of development in nursing, which will give more opportunities in becoming a better professional in the health system.

Key words: Strategic, reforms, becoming.

Резюме

В работе описывается необходимость подготовки медицинских сестер с высшим образованием как важный стратегический шаг в реализации медицинских реформ в здравоохранении. Аргументы подготовки являются реформы в первичной медицинской помощи и необходимости оптимизации механизмов финансирования учреждений здравоохранения.

Ключевые слова: Стратегический, реформы, оптимизации.

NIVELUL DE PROTECȚIE LA UNELE INFECȚII-ȚINTĂ A PROGRAMULUI NAȚIONAL DE IMUNIZĂRI ÎN POPULAȚIA REPUBLICII MOLDOVA

Galina Hodâreva, dr.în med., *Victoria Bucov*, dr. hab.în med., prof., *Ala Gori*, medic bacteriolog, *Ala Halacu*, medic bacteriolog, *Nicolae Furtună*, doctorand
Centrul Național de Sănătate Publică, Chișinău
e-mail: vbucov@cnspl.md

Introducere

Monitorizarea periodică a nivelului de protecție a diferitor grupe de populație împotriva bolilor infecțioase incluse în PNI, este o activitate prioritară în evaluarea eficienței realizării programelor de imunizare. În conformitate cu cerințele actuale la nivel european supravegherea serologică a stării de protecție specifică se efectuează în diferite entități administrative, colective și grupe de vârstă utilizând metode standardizate de laborator [1].

În acest context, interpretarea datelor obținute se bazează pe criterii comune de evaluare a nivelului de rezistență și nivelului de susceptibilitate la infecțiile respective în vederea menținerii situației epidemiologice favorabile [2].

Realizarea acestor condiții permite determinarea nivelului protecției specifice la maladiile transmisibile a diferitor contingente de populație, elaborarea măsurilor profilactice suplimentare, necesare pentru menținerea unui nivel optimal de protecție individuală și colectivă în privința bolilor infecțioase prevenibile prin vaccinare, cât și evaluarea eficacității programelor de vaccinare și optimizarea lor la necesitățile epidemiologice [3,4]. În Republica Moldova supravegherea serologică a nivelului de protecție la infecțiile țintă a PNI este efectuată pe parcursul a mai multor ani și rezultatele acesteia sunt folosite pentru perfecționarea procesului de imunizare în țară. În articolul de față sunt prezentate rezultatele serosupravegherii a nivelului de protecție la tetanos, difterie, rujeolă și rubeolă în unele grupe de adolescenți și adulți în Republica Moldova, grupele de populație care după datele cercetărilor efectuate în mai multe state au un nivel redus de protecție specifică [5,6].

Material și metode

În cadrul supravegherii serologice au fost efectuate studii de examinare a nivelului de protecție post-vaccinală a populației cu vârsta mai mare de 15 ani împotriva tetanosului, difteriei, rujeolei și rubeolei.

Tabelul 1

Nivelul de antitoxină tetanică în diferite grupe de vârstă a populației din Republica Moldova, 2011

Grupe de vârstă		Pătură imună %±2m						Total
		<0,01 UI/ml	0,01-0,1 UI/ml	0,11-0,5 UI/ml	0,51-1,0 UI/ml	1,1-5,0 UI/ml	>5,0 UI/ml	
20-24 ani	abs.	-	5	56	92	227	-	380
	%±2m		1,3± 1,1	14,7± 2,6	24,2±4,2	59,8±5,0		100
25-29 ani	abs.	-	-	3	20	23	-	46
	%±2m			6,5± 3,0	43,5± 14,6	50,0± 14,6		100
30-39 ani	abs.	-	-	6	49	36	-	91
	%±2m			6,6± 5,2	53,8± 10,4	39,6± 10,2		100
40 și > ani	abs.	-	14	104	230	62	-	410
	%±2m		3,4± 1,8	25,4± 4,2	56,1±4,8	15,1±3,4		100
Total	abs.	-	19	169	391	348	-	927
	%±2m		2,0± 0,8	18,2± 2,4	42,2±3,2	37,6±3,0		100

Prezența anticorpilor specifici la aceste infecții a fost determinată prin metoda imunoenzimatică (ELISA) cu examinarea a 927 seruri sanguine la tetanos și difterie, 1379 – la rujeolă și 166 – la rubeolă.

Interpretarea datelor obținute a fost efectuată în funcție de mărimea titrului de anticorpi. Imunitatea la difterie și tetanos se evaluează ca negativă la nivelul antitoxinei $\leq 0,01$ UI/ml, la care se recomandă efectuarea unui ciclu complet de vaccinare.

Motivul pentru introducerea unei doze buster de vaccin împotriva tetanosului este imunitatea în limitele – 0,01-0,1 UI/ml, precum și nivelul protectiv individual scăzut – 0,11-0,5 UI/ml.

Protecția antitetanică este evaluată ca fiind de încredere la care nu este necesară vaccinarea suplimentară înregistrând titrul de anticorpi $\geq 0,51$ UI/ml.

Prezența antitoxinei difterice la nivelul titrelor 0,01-0,09 UI/ml nu oferă protecție împotriva bolii și, este considerată ca dovadă pentru introducerea unei doze buster de vaccin. Nivelul titrului de anticorpi $\geq 0,1$ UI/ml este considerat ca suficient de fiabil, la care nu este necesară o vaccinare suplimentară.

Mărimea titrului de anticorpi rujeolici și rubeolici egal cu 1:10 este apreciat ca suspect, titru <10 ca negativ, cu nivelul anticorpilor >10 – titre pozitive.

Rezultate

Analiza rezultatelor cercetărilor serologice la tetanos prezentată în tabelul 1 denotă că o protecție sigură împotriva tetanosului (0,51-5,0 UI/ml) a fost observată în $79,8 \pm 2,6\%$ din populația examinată. Din numărul acestora $37,6 \pm 3,0\%$ au o protecție imună în intervalul 1,1-5,0 UI/ml, ceea ce este apreciat ca un nivel de imunitate sigur pe un termen lung cu necesitatea monitorizării serologice repetate peste 5-10 ani.

La $18,2 \pm 2,4\%$ din persoanele examinate nivelul

protector de anticorpi constituie 0,11-0,5 UI/ml și este considerat ca insuficient de fiabil. De menționat că un număr mare dintre aceste persoane fac parte din grupul de vârstă cu 40 de ani și mai mult – $25,4 \pm 4,2\%$. Plus la aceasta din grupul nominalizat de vârstă $2,0 \pm 0,8\%$ nu au un titru protector de anticorpi (0,01-0,1 UI/ml (tabelul 1).

Evaluarea rezultatelor examinărilor serologice la difterie (tabelul 2) a arătat că nivelul de protecție la maladia respectivă au $81,3 \pm 2,4\%$ din populația investigată. Un titru protector de anticorpi ($>1,0$ UI/ml) care asigură protecția antidifterică pe un termen lung cu necesitatea monitorizării serologice peste 5-10 ani se determină la $24,6 \pm 2,8\%$ din cei examinați. De menționat că toate persoanele cu astfel de titru sunt concentrate în grupul de vârstă 20-24 ani constituind $60,0 \pm 4,1\%$ din numărul total în acest grup. Mai mult de jumătate din pacienți ($56,7 \pm 3,2\%$) au o imunitate sigură la difterie în limitele titrelor 0,1-1,0 UI/ml. În grupele de vârstă 25-29 și 30-39 de ani acest indicator constituie respectiv $95,7 \pm 5,8\%$ și $90,1 \pm 6,2\%$.

Nu au protecție de încredere suficientă (titre 0,01-0,09 UI/ml) $17,3 \pm 2,4\%$ din cei investigați, iar printre persoanele de ≥ 40 de ani acest indice este egal cu $34,6 \pm 3,2\%$. Titruri neprotectori de antitoxină difterică ($<0,01$ UI/ml) a fost depistat în $1,4 \pm 0,6\%$ de persoane, toate fiind din grupul de vârstă ≥ 40 de ani, care în anumite condiții epidemiologice au un risc real de a se îmbolnăvi de difterie (tabelul 2).

Datele prezentate în tabelul 3 arată nivelul de protecție la rujeolă. Numărul persoanelor cu nivel protectiv de anticorpi la rujeolă (>10) este egal cu $76,2 \pm 2,2\%$. Cele mai protejate de această infecție sunt persoanele din grupa de vârstă ≥ 40 de ani – $91,5 \pm 2,2\%$, iar cele mai puțin protejate din grupa de vârstă 20-24 de ani – $57,3 \pm 4,8\%$.

Susceptibili la rujeolă (<10) sunt $20,8 \pm 2,1\%$ din

Tabelul 2

Nivelul de antitoxină difterică în diferite grupe de vârstă a populației din Republica Moldova, 2011

Grupe de vârstă		Pătură imună %±2m				Total
		<0,01 UI/ml	0,01-0,09 UI/ml	0,1-1,0 UI/ml	>1,0 UI/ml	
20-24 ani	abs.	-	7	145	228	380
	%±2m		1,8± 1,2	38,2± 4,8	60,0± 4,1	100
25-29 ani	abs.	-	2	44	-	46
	%±2m		4,3± 2,9	95,7± 5,8		100
30-39 ani	abs.	-	9	82	-	91
	%±2m		9,9± 6,2	90,1± 6,2		100
40 și > ani	abs.	13	142	255	-	410
	%±2m	3,2± 1,6	34,6± 3,2	62,2± 4,6		100
Total	abs.	13	160	526	228	927
	%±2m	1,4± 0,6	17,3± 2,4	56,7± 3,2	24,6± 2,8	100

cei investigați, în fond din grupa de vârstă 20-24 de ani – 40,5±4,8% (tabelul 3).

Situația privind nivelul de protecție la rubeolă poate fi considerată favorabilă, deoarece în rândul tinerilor de 15-19 ani rezultate pozitive de anticorpi rubeolici au arătat 98,2 ± 2,0% din cei investigați. Numărul de persoane cu titre minime de protecție a fost egal cu 1,8 ± 1,0% (tabelul 4).

Discuții

Rezultatele monitorizării serologice au arătat că 79,8±2,6% din populația adultă în prezent nu necesită vaccinare antitetanică suplimentară. Nivelul titrului de anticorpi la ei s-a determinat în limitele ≥0,51UI/ml, ceea ce în conformitate cu standardele europene este considerat ca o protecție sigură pe termen lung cu necesitatea de control al titrului de anticorpi la fiecare 5-10 ani [7]. La 18,2±2,4% persoanelor testate titrul de anticorpi tetanici a fost mai jos de ni-

velul protector individual – (0,11-0,5 UI/ml), iar la 2,0±0,8% titru a fost și mai mic (0,01-0,1UI/ml). În cazuri respective este recomandată vaccinarea cu o doză buster cu controlul titrului de anticorpi peste 4-6 săptămâni. Trebuie menționat faptul că cele mai puțin protejate sunt persoanele din grupul cu vârstă 40 ani și mai mult (28,8±4,4%).

Nu este nevoie de vaccinare suplimentare împotriva difteriei la 81,3 ± 2,4% din populație. Nivelul lor de imunitate în (≥0,1 – >1,0 UI/ml) se apreciază ca protectiv către această infecție.

Administrarea unei doze buster de anatoxină difterică necesită 17,3± 2,4% din cei testați, la care titrul de anticorpi este de 0,01-0,09UI/ml. Imunizarea necesită și 1,4 ± 0,6% cu titrul antitoxinei difterice <0,01 UI / ml. În conformitate cu criteriile moderne nivelul acceptabil de sensibilitate la difterie este de 6-11% [8,9].

Astfel, datele prezentate privind nivelul de imu-

Tabelul 3

Nivelul de anticorpi rujeolici în diferite grupe de vârstă a populației din Republica Moldova, 2011

Grupe de vârstă		Pozitiv	Negativ	Echivoc	Total
15-19 ani	abs	125	34	10	169
	%±2m	74,0± 6,6	20,1± 6,0	5,9± 3,6	100
20-24 ani	abs	236	167	9	412
	%±2m	57,3± 4,8	40,5± 4,8	2,2± 1,4	100
25-29 ani	abs	50	19	3	72
	%±2m	69,4± 10,8	26,4± 10,2	4,2 ± 2,3	100
30-39 ani	abs	110	29	8	147
	%±2m	74,9± 7,0	19,7± 6,4	5,4± 3,6	100
40 și > ani	abs	530	38	11	579
	%±2m	91,5± 2,2	6,6± 2,0	1,9± 1,0	100
Total	abs	1051	287	41	1379
	%±2m	76,2± 2,2	20,8± 2,1	3,0± 0,8	100

Tabelul 4

Nivelul de anticorpi rubeolici a populației din Republica Moldova, 2011

Contingent		Pozitiv	Negativ	Echivoc	Total
15-19 ani	abs.	166	3	-	169
	%±2m	98,2±2,0	1,8±1,0		100

nitare către tetanos și difterie, denotă că o mare parte din populația adultă nu a primit la timp doza buster de vaccin Td în conformitate cu calendarul național de vaccinare.

Evaluarea stării imunității către rujeolă a arătat că, o protecție sigură împotriva rujeolei are $76,2 \pm 2,2\%$ de populație examinată. Cu toate acestea numărul mare de susceptibili la această infecție – $20,8 \pm 2,1\%$, demonstrează pericolul infectării într-o situație epidemiologică nefavorabilă, deoarece nivelul de susceptibilitate acceptabil la populația adultă după criteriile mondiale este de 5% [10,11]. Cele mai multe persoane cu rezultate serologice negative la rujeolă s-au observat în grupul de vârstă de 20-24 ani – $40,5 \pm 4,8\%$.

Analiza nivelului de imunitate la rujeolă la adolescenți a demonstrat că titrele pozitive de anticorpi către această infecție au $98,2 \pm 2,0$ examinați cu vîrsta între 15-19 ani. Sensibili la rujeolă au fost doar $1,8 \pm 1,0\%$.

Concluzii

Rezultatele monitorizării serologice a stării de imunitate la adulți în Republica Moldova împotriva tetanosului, difteriei, rujeolei și rubeolei a arătat că:

- $20,2 \pm 2,6\%$ din populația adultă necesită o vaccinare buster împotriva tetanosului, majoritatea sunt persoanele din grupa cu vîrsta 40 de ani și mai mult.

- o doză buster de anatoxină difterică necesită $17,3 \pm 2,4\%$ din cei examinați, iar $1,4 \pm 0,6\%$ nu sunt protejați și necesită un curs plin de imunizare.

- numărul persoanelor susceptibile la rujeolă constituie – $20,8 \pm 2,1\%$, iar în grupa de vîrstă de 20-24 ani acest indice este egal cu $40,5 \pm 4,8\%$, ceea ce prezintă un risc real de răspîndire a rujeolei în cazul apariției sursei de infecție.

- în grupul tinerilor de 15-19 ani protecția la rujeolă se află la un nivel înalt de $98,2 \pm 2,0\%$, suficient pentru menținerea situației epidemiologice favorabile la acest contingent de populație.

Bibliografie

1. Osborne K., Gay N., Hesketh L. et al.: *Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action*. International Journal of Epidemiology. 2000; 29: 362-368.

2. Tisher A., Andrews N., Kafatos G. et al. *Standardization of measles, mumps and rubella assays to enable comparisons of seroprevalence data across 21 European countries and Australia*. Epidemiol Infect. 2007; 30: 1-11.

3. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). *Progress towards the 2012 measles elimination goal – Western Pacific Region, 1990-2008*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58(24):669-73.

4. Bernaola I., Gimenes S., Baca C. *Vaccination schedule of the Spanish Association of Pediatrics*. Recommendations. Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003). 02/2009; 70(1). 72-82.

5. Advisory Committee on Immunization Practices. *Recommended adult immunization schedule: United States, 2012*. Ann Intern Med 2012; 156, 211-217.

6. Saffar M.J., Alraza-Amiri M., Ajami A. et al, *Measles seroepidemiology among adolescents and young adults: response to revaccination*. Eastern Mediterranean Health Journal, Vol. 12, No. 5, 2006, 573.

7. Aue A., Henning H., Kruger S. *Immunity against diphtheria and tetanus in Germany blood donors*. Med Microbiol Immunol. 2003; 192(2): 93-97.

8. Neal S., Efstration A. *DIPNET – establishment of a dedicated surveillance network for diphtheria in Europe*. Euro Surveill. 2007; 12(12): E 9-E10.

9. Velarde-Mayol C., Gomez de Caso JA., Gil de Miguel A. *Immunity to diphtheria among older than 65 years*. Med Clin (Barc). 2005; 125: 409-11.

10. Andrews N., Tisher A., Siedler A. *Towards elimination: measles susceptibility in Australia and 17 European countries*. Bull World Health Organ. 2008; 86(3): 197-204.

11. Nardone A., Tisher A., Andrews N. *Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets*. Bull World Health Organ. 2008; 86(2): 118-125.

Rezumat

În articol sunt prezentate datele cercetărilor serologice privind nivelul de rezistență specifică al persoanelor de 15->40 ani către tetanos, difterie, rujeolă și rubeolă.

S-a constatat, că $79,8 \pm 2,6\%$ din populația adultă are imunitate sigură ($\geq 0,51$ UI/ml) către tetanos. De vaccinare suplimentară antitetanică necesită $20,2 \pm 2,6\%$ populație ≥ 40 ani cu titruri de antitoxină $0,01-0,5$ UI/ml.

Protecție suficientă împotriva difteriei s-a evidențiat la $81,3 \pm 2,4\%$ populație cu nivelul de imunitate $\geq 0,1 - >1,0$ UI/ml. O doză buster este necesară pentru $17,3 \pm 2,4\%$ adulți cu titruri $0,01-0,09$ UI/ml, iar $1,4 \pm 0,6\%$ necesită un curs deplin de imunizare antidifterică.

Nivelul protector de anticorpi împotriva rujeolei s-a depistat la $76,2 \pm 2,2\%$ populație. Grupul de risc constituie – $20,8 \pm 2,1\%$ din cei investigați care nu au titru protector, iar printre persoanele de 20-24 ani acestea alcătuiesc – $40,5 \pm 4,8\%$.

Anticorpi specifici rubeolici în rândul tinerilor de 15-19 ani au fost detectați la un nivel înalt de $98,2 \pm 2,0\%$, suficient pentru protecție.

Cuvinte-cheie: Serosupraveghere, imunitate, tetanos, difterie, rujeolă, rubeolă.

Summary

There are the results of serological investigations of the level of immunity to tetanus, diphtheria, measles and rubella in the population 15->40 years in Republic of Moldova in this article.

The level of protection ($\geq 0,51$ UI/ml) to tetanus is reliable in $79,8 \pm 2,6\%$ population. Booster dose of vaccine is recommended to $20,2 \pm 2,6\%$ population, majority in age group ≥ 40 years, with the titers of tetanus antibodies $0,01-0,5$ UI/ml.

A high protective level for diphtheria ($\geq 0,1 - >1,0$ UI/ml) have $81,3 \pm 2,4\%$ population. Booster immunization is

recommended for $17,3 \pm 2,4\%$ ($0,01-0,09$ UI/ml), and $1,4 \pm 0,6\%$ persons need a full course of immunization.

The level of protection to measles was sufficient in $76,2 \pm 2,2\%$ population. The presence of a significant number of persons susceptible to measles – $20,8 \pm 2,1\%$, among persons 20-24 year – $40,5 \pm 4,8\%$, is a vulnerable indicator for maintain favorable epidemiological situation in measles.

Rubella specific antibodies was positive in $98,2 \pm 2,0\%$ cases in age group of 15-19 years.

Keywords – Serosurvey, immunity, tetanus, diphtheria, measles, rubella

Резюме

В данной статье представлены данные о серологических исследованиях уровня специфической защиты населения возрастных групп 15 -> 40 лет к столбняку, дифтерии, кори и краснухе.

Было установлено, что $79,8 \pm 2,6\%$ взрослого населения является защищенным от столбняка ($\geq 0,51$ МЕ/мл). В дозе бустер вакцины против столбняка нуждаются $20,2 \pm 2,6\%$ населения, преимущественно из группы ≥ 40 лет, с титрами антитоксина от 0,01 до 0,5 МЕ/мл. Достаточную защиту от дифтерии имеют $81,3 \pm 2,4\%$ обследованных с титрами $\geq 0,1$ -> 1,0 МЕ/мл. Дополнительная доза дифтерийного антитоксина требуется $17,3 \pm 2,4\%$ взрослых с титрами от 0,01 до 0,09 МЕ/мл и для $1,4 \pm 0,6\%$ требуется полный курс иммунизации против дифтерии. Защитный уровень антител против кори был обнаружен у $76,2 \pm 2,2\%$ обследованных, $20,8 \pm 2,1\%$ не защищены от кори, в основном среди лиц в возрасте 20-24 лет ($40,5 \pm 4,8\%$).

Специфические антитела к краснухе среди молодых людей в возрасте 15-19 лет были обнаружены на высоком уровне, $98,2 \pm 2,0\%$, достаточном для защиты.

Ключевые слова: Серологический надзор, иммунитет, столбняк, дифтерия, корь, краснуха.

ANALIZA SWOT ÎN EVALUAREA REALIZĂRII PROGRAMULUI NAȚIONAL DE IMUNIZĂRI

Victoria Bucov, dr. hab.în med., prof., *Nicolae*

Furtună, doctorand, *Anatolie Melnic*, dr.în

med., *Galina Hodâreva*, dr. în med.,

Laura Țurcan, dr. în med.

Centrul Național de Sănătate Publică, Chișinău

e - mail: vbucov@cnspl.md

Introducere

Este bineînțeles că nivelul de sănătate publică, cât și eficiența măsurilor preventive realizate depinde de factori multipli, printre care un loc important îl ocupă calitatea serviciilor medicale, nivelul profesio-

nal și sociabilitatea lucrătorilor medicali. În vederea realizării efective a obiectivului principal al programului de imunizare și, anume menținerea situației favorabile epidemiologice în privința a 13 maladii transmisibile prevenibile prin vaccinare, este necesar de creat în mediul populației generale o pătură imună la un nivel suficient de înalt prin realizarea imunizărilor sistematice. Imunizarea populației conform calendarului de vaccinare este sarcina indispensabilă a fiecărui medic de familie [1]. Astfel, în prezent o importanță informativă și practică o are analiza nivelului de pregătire profesională a medicilor de familie în domeniul respectiv, dezvoltarea unui set de măsuri care pot îmbunătăți activitatea personalului medical la acest compartiment. În scopul indicat poate fi folosită o metodă contemporană de analiză a situațiilor numită SWOT care la moment este folosită pe o scară largă în diferite domenii, inclusiv și medicina [2,3]. Această metodă este recunoscută ca una universală și poate fi utilizată cât la evaluarea unor strategii statale atât și la elaborarea planurilor individuale. SWOT este o abreviere compusă din primele litere ale cuvintelor engleze: *strengths* (puncte forte), *weaknesses* (puncte slabe), *opportunities* (oportunități) și *threats* (riscuri/pericole).

Această manevră poate fi aplicată la evaluarea diferitor căi de dezvoltare a sănătății publice, tehnologiilor medicale, competenței și profesionalismului personalului medical, calității serviciilor etc. [4-6]. Diversitatea și multitudinea de abordări care este posibil de obținut prin SWOT-analiză permite de evaluat în mod calitativ și cantitativ factorii care influențează procesele, situațiile, stările examinate [7-9]. În scopul de a cuantifica toate componentele analizei SWOT a fost elaborat un procedeu special pentru calcularea calității fiecărui factor inclus în analiza SWOT [10].

Aplicarea acestei metode de analiză pentru evaluarea prin chestionare a nivelului de pregătire a personalului responsabil pentru realizarea imunizărilor face posibil de identificat toate componentele SWOT și va contribui la majorarea nivelului profesional al lucrătorilor medicali în acest domeniu. Din aceste considerente a fost realizat un studiu de evaluare a cunoștințelor lucrătorilor medicali implicați în realizarea PNI prin metoda de chestionare și analiza SWOT, rezultatele căruia sunt prezentate în articolul de față.

Material și metode. În scopul evaluării nivelului profesional al lucrătorilor medicali ocupați cu prestarea serviciilor de imunizare a fost elaborat un chestionar special care a cuprins patru compartimente generale: întrebări legate de cunoașterea PNI, documentelor legislative privind imunizările în RM, ordinea de înregistrare a dozelor administrate de vaccin,

contraindicații la vaccinare și RAP, mânuirea vaccinurilor. Chestionarul a fost aprobat în două etape: pretestarea la prima etapă a 115 lucrători medicali din sfera medicinei primare și la a doua etapă a 119 specialiști de diferit profil, din care 43 epidemiologi, 37 medici infecționiști și 39 medici de familie. Cu ajutorul chestionarului aprobat au fost testați 101 medici de familie și rezultatele obținute au fost analizate cu utilizarea unor elemente ale metodei SWOT.

Rezultate

La prima etapă de aprobare a chestionarului pentru testarea nivelului de cunoștințe în problemele legate de realizarea PNI au participat 115 lucrători medicali ocupați cu prestarea serviciilor de imunizare. Au fost evidențiate următoarele: 10,4% din cei chestionați confundă principiile de securitate a injecțiilor în cadrul PNI; pentru 15,6% prezintă o dificultate întocmirea schemelor individuale de imunizare a copiilor cu abateri de la calendar; 21,7% nu cunosc principiile de asociere și administrare concomitentă a mai multor vaccinuri; 22,6% nu cunosc principiile de calculare a factorului de pierdere pentru vaccinul consumat; 13,0% confundă contraindicațiile adevărate pentru vaccinare și cele false; 24,3% nu cunosc semnificația testului de agitare, vaccinurile supuse acestui test și factorii ce-l influențează; 7,8% nu sunt siguri în modul de nimicire a vaccinurilor deteriorate, 6,1% – a seringilor utilizate; circa 30,0% din medici nu cunosc procedura de calculare a numărului copiilor abandonați din programul de imunizare și evaluarea valorilor obținute. Astfel, majoritatea răspunsurilor greșite au fost evidențiate la compartimentele legate de mânuirea corectă a vaccinurilor și contraindicații la vaccinare.

În tabelul 1 sunt prezentate date medii privind aprobarea chestionarului la etapa a doua cu partici-

parea diferitor specialiști din serviciul de imunizare. S-a evidențiat că cele mai slabe cunoștințe au fost constatate la primul compartiment al chestionarului (d.e. la întrebarea privind țintele PNI referitor la acoperirea vaccinală, media între participanți a fost egală cu 14,3%, cu valori maxime de cunoștințe a specialiștilor din medicina primară de 18,0% și minime la medicii infecționiști de 8,1%) și la compartimentul trei (d.e. la întrebarea privind înregistrarea RAP media între participanți era de 13,4%, cu valori maxime de cunoștințe a specialiștilor din medicina publică de 18,6% și minime la specialiștii din medicina primară – 7,7%).

Chestionarul verificat a fost folosit pentru evaluarea nivelului de cunoștințe profesionale în problemele imunizării la 101 medici de familie selectați randomizat cu diferită vechime în muncă: 0-5 ani (N 20), 6-10 ani (N 26), 11-15 ani (N 19), 16-20 ani (N 18), 20 și mai mulți ani (N 18). La capitolul cunoștințe profesionale au fost evidențiate următoarele:

Cunoștințe slabe au fost constatate la întrebările legate de țintele PNI (4,0%), contraindicații la vaccinare (18,0%), etapele de planificare a vaccinărilor preventive (16,0%), evidența stocului de vaccin (36,0%). De menționat că n-a fost evidențiată diferența semnificativă în proporția răspunsurilor greșite între grupele specialiștilor cu diferită vechime în muncă.

Discuții

Analiza activității medicilor de familie în realizarea PNI în baza rezultatelor obținute prin folosirea principiilor metodei SWOT a arătat următoarele.

Punctele forte

1. Practica multianuală a realizării imunizărilor în Republica Moldova, începând cu anii '60 ai secolului trecut.
2. Existența condițiilor, serviciilor și funcțiilor

Tabelul 1

Rezultatele testării nivelului cunoștințelor profesionale a specialiștilor serviciilor de imunizare

Intrebări	Rezultatele testării la specialiștii de diferit profil							
	Epidemiologi		Infecționiști		Medici de familie		Total	
	Nr. răspuns corect	%	Nr. răspuns corect	%	Nr. răspuns corect	%	Nr. răspuns corect	%
1.Întrebări legate de cunoașterea PNI, documentelor legislative privind imunizările în RM	13,3	30,9	7	18,9	10	25,6	30,3	25,5
2.Ordinea de înregistrare a dozelor administrate de vaccin	27	62,8	20	54,1	27,5	70,5	74,5	62,6
3.Contraindicații la vaccinare și RAP	16	37,2	7	18,9	10	25,6	33	27,7
4.Mânuirea vaccinurilor	14	32,6	8	21,6	12,7	32,6	34,7	29,2

pentru realizarea imunizărilor sistematice a populației țării.

3. Crearea păturii imune în mediul populației generale a țării și reducerea substanțială a morbidității prin maladiile țintă a PNI.

4. Existența specialiștilor, inclusiv și a celorla manageriale motivați spre schimbare și perfecționare.

Punctele slabe

1. Nivel insuficient de pregătire profesională a lucrătorilor medicali incluși în prestarea serviciilor de imunizare.

2. Imposibilitatea continuității în realizarea imunizărilor din cauza lipsei unui registru electronic republican unic de înregistrare a imunizărilor.

3. Lipsa sistemului de instruire continuu în problemele imunizărilor și a materialelor respective.

Oportunități

1. Existența Politicii Naționale de Sănătate și a Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate, bazei legislative respective, inclusiv Programul Național de imunizări.

2. Suportul organismelor internaționale și non-guvernamentale

Riscuri/Pericole:

1. Instabilitate economică și politică la nivel național și internațional.

2. Insuficiența cadrelor de înaltă calificare profesională și experiență practică.

3. Bariere legislative în procurarea vaccinurilor.

4. Diminuarea autorității medicului de familie în rândurile populației.

Concluzii:

– Cunoștințele profesionale și deprinderile practice ale lucrătorilor medicali incluși în prestarea serviciilor de imunizare în domeniul respectiv se află la un nivel insuficient, ceea ce poate influența negativ realizarea imunizărilor sistematice în țară.

– Este necesară elaborarea materialelor metodice legate de problemele imunizărilor, crearea sistemului de instruire continuu și testarea sistematică a nivelului de pregătire a personalului medical inclus în realizarea PNI.

Bibliografie

1. Hotărârea Guvernului PM Nr. 1192 din 23.12.2010. *Cu privire la aprobarea Programului Național de imunizări*; Monitorul Oficial, 31.12.2010 Nr. 259-263 art. Nr.: 1319.

2. Perula de Torres L.A., Alonso Arias S., Bauza Nicolai K. et al.: *Opinions of health professionals on the impact of the Preventive Activities and Health Promotion Program (PAPPS)*. Aten Primaria. 2007; 39 : 5-14.

3. Петрова Н. Г., Балохина С.Н., Железняк Е.С.: *Предпосылки, проблемы и необходимость реализации концепции маркетинга в здравоохранении*. Вестник РУДН. 2007; 6: 404-409.

4. Geeta Pardeshi., Avinash Shirke., Minal Satap.: *SWOT Analysis of Total Sanitation Campaign in Yavatmal District of Maharashtra*. Indian J Community Med. 2008; 33(4): 255-259.

5. Samuel C. Matheny.: *Swotting Departments: Issues Challenges in Academic Family Medicine*. Ann Fam Med. 2003; 1(1): 59-60.

6. Vikica Buljanovic, Hrvoje Patajac, Mladen Petrovečk.: *Clinical laboratory as an economic model for business performance analyses*. Croat Med J. 2011; 52(4): 513-519.

7. Terzic Z., Vukasinovic Z., Bjegovic-Mikanovic V. et al.: *SWOT analysis: the analytical method in the process of planning and its application in the development of orthopaedic hospital department*. Srp Arch Celok Lec. 2010; 138(7-8): 437-439.

8. Mengel M., Sis B., Yakkora P.F.: *SWOT—analysis of Banff: strengths, weaknesses, opportunities and threats of the international Banff consensus process and classification system for renal allograft pathology*. Am J Transplant. 2007; 7(10): 2261-2266.

9. Caruana C. J., Wasilewska-Radwanska M., Aurengo A. et al.: *A comprehensive SWOT audit of the pole of the biomedical physicist in the education of healthcare professionals in Europe*. Phys med. 2010; 26(2): 98-110.

10. Morley C.: *Developing and executing a strategic plan*. Facial Plast surg. 2010; 26(1): 7-11.

Rezumat

În articolul de față sunt prezentate rezultatele unui studiu de evaluare a cunoștințelor lucrătorilor medicali implicați în realizarea Programului Național de Imunizări (PNI) prin metoda de chestionare și analiza SWOT. La prima etapă au fost testate 115 persoane. Răspunsuri greșite au fost evidențiate la compartimentele legate de mânăuirea vaccinurilor și contraindicații la vaccinare. La a doua etapă în studiu au fost incluși 119 specialiști de diferit profil (43 epidemiologi, 37 medici infecționiști și 39 medici de familie). Cel mai redus nivel de cunoștințe a fost evidențiat la medici infecționiști. La ultima etapă au fost testați 101 medici de familie. Cunoștințe insuficiente au fost constatate la întrebările legate de țintele PNI (4,0%), contraindicații la vaccinare (18,0%), etapele de planificare a vaccinărilor (16,0%), evidența stocului de vaccin (36,0%). Punctele slabe în activitatea de imunizare: 1. Nivel insuficient de pregătire profesională a lucrătorilor medicali incluși în prestarea serviciilor de imunizare. 2. Imposibilitatea continuității în realizarea imunizărilor din cauza lipsei unui registru electronic republican unic de înregistrare a imunizărilor. 3. Lipsa sistemului de instruire continuu în problemele imunizărilor și a materialelor respective.

Cuvinte-cheie: Programul de imunizare, analiza SWOT.

Summary

In this article are presented the results of a study in order to assess the knowledge of health workers involved in implementing the National Immunization Program (NIP) by means of questionnaires and SWOT analysis. At the first stage were tested 115 persona. Incorrect answers

were found in paragraphs related to handling the vaccines and contraindications to vaccination. At the second stage in the study included 119 specialists of different profile (43 epidemiologists, 37 infectious disease physicians and 39 family physicians). Lowest level of knowledge was revealed to infectious disease physicians. At the last stage were tested 101 family physicians. Insufficient knowledge were found for NIP targets (4.0%), contraindications to vaccination (18.0%), planning the vaccinations (16.0%), evidence of vaccine stock (36.0%). Weaknesses in immunization activities: 1. Insufficient training of health workers included in immunization services. 2. Failure in achieving immunization continuity for the absence of unique state electronic register for immunization. 3. Lack of continuous training on immunization issues and materials.

Keywords: Immunization program, SWOT.

Резюме

В статье представлены данные исследования по оценке уровня знаний медицинских работников, участвующих в реализации НПИ, с использованием метода анкетирования и анализа SWOT. На первом этапе были опрошены 115 лиц. Неверные ответы были зарегистрированы на вопросы, связанные с обращением с вакцинами и противопоказаниями к вакцинации. На втором этапе в исследование были включены 119 специалистов разного профиля (43 эпидемиолога, 37 врачей инфекционистов и 39 семейных врачей). Самый низкий уровень знаний обнаружен у врачей инфекционистов. На последнем этапе были протестированы 101 семейных врачей. Недостаточный уровень знаний зарегистрирован в ответах на вопросы, связанные с задачами НПИ (4,0%), противопоказаниями к вакцинации (18,0%), планированием иммунизации (16,0%), учет движения вакцин (36,0%). Слабыми сторонами в работе по иммунизации являются: 1) Недостаточный уровень профессиональной подготовки медицинских работников, осуществляющих работу по иммунизации. 2) Отсутствие преемственности в работе по иммунизации по причине отсутствия единого электронного реестра учета прививок. 3) Отсутствие системы непрерывного повышения квалификации и соответствующих методических материалов.

Ключевые слова: Программа иммунизации, анализ SWOT.

PRINCIPIILE MODERNE DE ORGANIZARE ȘI PLANIFICARE A SERVICIULUI PARODONTOLOGIC NAȚIONAL

Alexei Terehov, d.ș.m., conferențiar universitar, Catedra Propedeutică Stomatologică și Implantologie Dentară „Pavel Godoroja”, USMF „Nicolae Testemițanu”, R.Moldova;
Corneliu Năstase, asistent universitar, Catedra Stomatologie Terapeutică USMF „Nicolae Testemițanu”, R.Moldova;
Pavel Gnatiuc, d.ș.m., conferențiar universitar, Catedra Stomatologie Terapeutică USMF „Nicolae Testemițanu”, R.Moldova

Actualitatea temei

Afecțiunile parodontiului sunt una din cele mai răspândite și complexe patologii ale regiunii buco-maxilo-faciale. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), tulburările funcționale ale sistemului dentomaxilar, datorate pierderii dinților în urma afecțării parodontiului, se produc de 5 ori mai des decât în cazul complicațiilor cariei dentare [5].

Autonomia largă a stomatologiei în calitate de specialitate medicală (*susținută prin propria rețea de instituții, sistemul de învățământ, relațiile economice specifice, morbiditatea populației etc.*) aduce în discuție chestiunea îmbunătățirii calității asistenței parodontale, ultima fiind considerată deosebit de importantă și actuală.

La etapa modernă, suntem nevoiți să constatăm calitatea serviciilor de asistență parodontale drept una insuficientă în majoritatea cabinetelor și clinicilor private, deoarece nu corespunde cerințelor în vigoare și, este mult inferioară calității asistenței stomatologice în cazul tratamentului restaurativ sau endodontic.

Medicii stomatologi cu profil terapeutic frecvent nu sunt în stare să ofere o asistență parodontală calificată. Regretabil rămâne și faptul, că adesea medicul stomatolog, care obținează cu măiestrie canalele radiculare și aplică obturații estetice calitative, desconsideră tratamentul unei gingivite catarale sau parodontite ușoare, sau detartrajul banal pe motiv că are o calificare net superioară (*să se ocupe de așa mărunțisuri alții*). Deși, anume medicii stomatologi cu profil terapeutic pot efectua aproximativ 90% din volumul necesar de măsuri parodontologice curativ-profilactice [9].

Din păcate, majoritatea stomatologilor au o opinie stereotip, preconcepută că parodontita este o boală incurabilă, care, mai devreme sau mai târziu, duce la

pierderea dinţilor. Această declaraţie este, indubitabil, una eronată. În acelaşi timp, fiecare medic stomatolog ar trebui să fie conştient de faptul că o vindecare completă a parodontitei este practic irealizabilă, adică stomatologului nu-i stă în puteri să-i “crească” pacientului gingii noi, să oprească formarea depunerilor dentare, să normalizeze pentru totdeauna procesele metabolice în ţesuturile parodontale... Cu toate acestea, este destul de real de a stopa evoluţia procesului patologic la etapa la care tratamentul a fost început, obţinând în final o remisie stabilă. Şi, aplicând tactici potrivite de tratament şi de reabilitare cu condiţia unei cooperări adecvate a pacientului cu medicul, starea de remisie poate fi menţinută pe parcursul unui timp nelimitat şi să asigure păstrarea dinţilor şi funcţionarea normală a sistemului dentomaxilar [9].

Pe de altă parte, autorii sunt conştienţi de faptul că este imposibil şi inutil ca fiecare stomatolog terapeut să depună eforturi exagerate pentru a deveni parodontolog de calificare înaltă. Mult mai important e, după opinia noastră, să se organizeze acordarea asistenţei parodontale, pentru a oferi pacientului la fiecare etapă un volum adecvat de asistenţă şi a asigura activităţii doctorilor un caracter sistematic şi continuu.

Specializarea disciplinelor stomatologice, organizarea serviciului parodontal în instituţiile medicale (*cabinete, servicii*), formarea susţinută coerentă a medicilor parodontologi dictează necesitatea de a îmbunătăţi şi perfecţiona continuu calitatea şi metodele predării [5].

Considerăm că instituţiile medicale cu profil stomatologic este util să fie împărţite pe categorii nu în baza numărului de fotolii sau de medici, ci luând în consideraţie calitatea şi volumul asistenţei acordate de stomatologi. În asemenea caz, unul din cei mai importanţi indici ai nivelului de asistenţă stomatologică într-un spital poate servi starea serviciului parodontologic [9].

Sic!, în această lucrare sunt expuse aspecte legate de recomandările privind organizarea asistenţei curativ-profilactice acordate unor pacienţi parodontologici.

Rezultate şi discuţii

Datorită faptului că tratamentul afecţiunilor parodontale instalate solicită cheltuieli de timp importante ale specialiştilor, care cresc pe măsura agravării procesul morbid, asigurarea deplină a pacienţilor cu asistenţă medicală adecvată este o problemă care nu poate fi soluţionată nici în una din ţările lumii (*A. II. Грудянов, 1993; 1997*). Deci, este evident că doar prevenţia afecţiunilor inflamatorii ale parodontiului, iniţiată şi realizată într-un timp util şi volum corespunzător poate oferi efectul realizabil doar parţial

prin cele mai complexe şi costisitoare intervenţii curative [4].

Prevenţia (sau profilaxia) reprezintă baza fundamentală a sistemului de sănătate publică. Acesta poate fi definit drept o complexitate de măsuri la nivel de stat, colectiv, familie şi individual, orientate către asigurarea unui nivel superior de sănătate şi prevenirea atât a afecţiunilor cavităţii bucale, cât şi a organismului în general. Scopul principal al profilaxiei este eliminarea cauzelor şi condiţiilor apariţiei şi evoluţiei afecţiunilor, precum şi creşterea rezistenţei organismului faţă de factorii nefavorabili ai mediului ambiant [6,7].

În funcţie de gradul de acoperire a contingentelor de populaţie şi a tipurilor de măsuri profilactice sunt evidenţiate trei niveluri de prevenţie a afecţiunilor stomatologice [4]:

1. Prevenţia individuală este efectuată de către însuşi persoana vizată (*îngrijirea igienică, automasajarea cavităţii bucale, alimentaţia raţională, stilul sănătos de viaţă*), iar cea medicală – lucrătorii medicali (*instrucţiuni, training de îngrijire a cavităţii bucale, monitorizarea eficienţei acestora*) [11].

2. Măsurile colective sunt desfăşurate de către lucrători medicali într-un colectiv aparte (*de exemplu, prevenţia afecţiunilor stomatologice la copii ce frecventează instituţii preşcolare, şcoli, licee şi colegii, la studenţi, funcţionari, muncitori la fabrici şi uzine, etc.*), fiind prezente condiţii sociale comune de muncă şi de trai şi, care sunt orientate către eliminarea noxelor, dar şi către sanarea colectivului.

3. Măsurile în masă sunt desfăşurate de către:

- *guvern* (ministerului sănătăţii, asistenţei sociale, etc.) şi au drept scop sanarea şi îmbunătăţirea standardelor de viaţă, şi
- *autorităţile locale* (orăşeneşti, raionale, săteşti) şi au drept scop salubritatea şi ameliorarea condiţiilor sociale [8].

La reuniunea experţilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (*Moscova, 1977*) a fost adoptată următoarea clasificare a tipurilor de prevenţie în conformitate cu obiectivele urmărite şi etapele realizării măsurilor profilactice.

Prevenţia primară reprezintă un sistem de măsuri ce vizează profilaxia afecţiunilor stomatologice prin eliminarea cauzelor şi condiţiilor apariţiei acestora, dar şi prin creşterea rezistenţei organismului faţă de factorii adversi ai mediului ambiant, industrial şi comunal.

Prevenţia secundară – un set de măsuri ce sunt menite să prevină recidivele şi complicaţiile bolilor.

Prevenţia terţiară – un sistem de măsuri ce vizează reabilitarea statutului stomatologic prin menţinerea funcţionalităţii ţesuturilor şi organelor regiunii

maxilo-faciale, în principal, prin metoda substituției [4].

Astfel, sarcina primară a profilaxiei este păstrarea sănătății. În cazul eșuării acesteia și, a dezvoltării afecțiunii, a doua sarcină este să fie stopat procesul morbid, prevenind în continuare apariția și dezvoltarea complicațiilor, dar și a recidivelor. Dacă acest lucru nu a reușit, sau a fost realizat doar printr-un mod radical, chirurgical, atunci la a treia etapă este efectuată recuperarea funcției pierdute, frecvent prin înlocuirea prin lucrări protetice a dinților lipsă [8].

Dispensarizarea (clinică) a persoanelor cu patologie parodontală asigură realizarea prevenției secundare și terțiare [6].

Principiile de tratare a afecțiunilor parodontale:

- Tratamentul afecțiunilor parodontale, conform viziunilor / rigorilor moderne, trebuie să fie complex [2].

- Planul de tratament prevede metode și mijloace orientate către lichidarea simptomelor bolii, normalizarea stării țesuturilor parodontale dar și a întregului organism al pacientului respectiv și, anume combinarea tratamentului local cu cel general.

- Stricta individualizare a terapiei complexe, alegerea argumentată a metodelor și mijloacelor de tratament reieșind din tipul, severitatea, caracteristicile clinice ale bolii, starea generală a pacientului.

- Respectarea succesiunii corecte de aplicare a diferitelor metode și mijloace de tratament.

Cronicizarea afecțiunilor parodontale, tendința lor către exacerbare necesită un monitoring activ (dispensar) îndelungat, care reprezintă cea mai bună opțiune a asistenței curativ-profilactice pentru acest grup specific de pacienți [3].

În perioada de remisiune trebuie efectuate cursuri repetate de tratament pentru prevenirea exacerbării procesului cronic. Sunt deasemenea realizate măsuri de reabilitare. Se organizează examene de control sistematice și monitoring dinamic.

Este inadmisibilă aplicarea unor tehnici chirurgicale care vizează sanarea pungilor parodontale, până nu au fost înlăturați factorii iritanți locali și învățarea (deprinderea) de către pacient a regulilor de igienă a cavității orale [2].

Pentru realizarea unui tratament complex al pacienților cu afecțiuni parodontale este necesară implicarea atât a medicilor stomatologi de profil terapeutic, chirurgical, protetic, pedodontic, cât și a medicilor de alte specialități [3].

La organizarea, planificarea și poziționarea (amplasarea) serviciului parodontal trebuie de reieșit atât din volumul intervențiilor curative preconizate, cât și din nivelul de acreditare a instituției medicale (spital, policlinică – națională, raională etc.) [5].

Există **trei forme de organizare** a asistenței parodontale specializate [6]:

1. Desemnarea unui medic stomatolog pentru acordarea persoanelor cu afecțiuni parodontale a asistenței medicale în cadrul unor vizite (consultanțe) terapeutice de rutină.

2. Crearea unui cabinet specializat.

3. Organizarea serviciului parodontal în cadrul unei instituții medicale (spital, policlinică).

Organigrama (sau modelul de organizare a) serviciului parodontal reprezintă un sistem de acordare a serviciilor medicale parodontologice, format din trei niveluri interconexe (Tabelul 1).

Tabelul 1

Organigrama serviciului parodontologic din cadrul instituțiilor stomatologice

Nivelul asistenței	Sistemul de instituții care asigură asistența parodontală	Volumul asistenței parodontale
I – instituții ce prestează asistență stomatologică calificată	Cabinete stomatologice pe lângă întreprinderi industriale, instituții de învățământ, cabinete în cadrul organizațiilor comerciale și medici privați	Asistență în cadrul practicii stomatologice generale,
II – instituții ce prestează asistență stomatologică specializată	Servicii /secții/ stomatologice ale policlinicilor raionale și rurale, policlinici stomatologice municipale cu personal medical modest, cabinete în cadrul organizațiilor comerciale și medici privați	Unul sau mai mulți medici. Poate fi organizat un cabinet parodontal
III – instituții ce prestează asistență stomatologică specializată de profil îngust	Mari policlinici stomatologice municipale, orășenești, raionale, clinici stomatologice naționale, centre stomatologice	Centru parodontologic. Serviciu parodontologic specializat, cabinet special într-un centru stomatologic multidisciplinar

Primul nivel – asistența stomatologică calificată.

Este acordată în cadrul primirii de rutină a pacienților, care activează în cabinete stomatologice de pe lângă școli, puncte medicale și centre de sănătate ale unor întreprinderi și fabrici, instituții de învățământ, clinici și dispensare specializate, servicii de consultații pentru femei, sau în procesul de sanare a cavității bucale de către medicii stomatologi cu profil terapeutic în policlinici de sector, orășenești și raionale.

Forme nosologice ale patologiei parodontale:

- gingivită;
- parodontită ușoară;
- parodontită moderată și severă (*sunt efectuate diferite etape separate ale terapiei complexe*);
- parodontoză.

Pentru a ajuta persoanele cu afecțiuni parodontale, medicul îndeplinește în cadrul consultului stomatologic obișnuit un volum minim de intervenții, care prevede efectuarea unei serii de măsuri:

1) *training-ul în vederea deprinderii regulilor de igienă orală individuală*; este realizat de către igienist, asistentul stomatologului, sau de asistenta medicală, iar stomatologul efectuează controlul și, dacă este necesar, consultul;

2) *sanarea terapeutică și chirurgicală a cavității bucale, care este efectuată de către un medic specialist și, în caz de necesitate, finalizată prin protezare*; pot fi efectuate șlefuirea selectivă a dinților, imobilizarea dinților, chiuretajul, gingivotomia, gingivectomia, frenotomia, deschiderea abcesului parodontal;

3) *igienizarea profesională a cavității bucale*; este realizată de către igienist, asistentul stomatologului, sau de asistenta medicală, iar stomatologul efectuează controlul și, dacă este necesar, consultul și corecția;

4) *terapia antibacteriană și anti-inflamatorie locală*.

Aproximativ 80% din pacienții cu patologie parodontală au nevoie de o astfel de asistență și în asemenea volum [3,8,9].

Al doilea nivel – asistența parodontală specializată.

Opțiunea optimă pentru acordarea asistenței parodontale specializate, la etapa actuală, pare a fi medicul parodontolog (sau stomatologii cu profil terapeutic, proteticienii și chirurgii cu pregătire specială în parodontologie), care-și desfășoară activitatea în cabinetul parodontologic plasat în cadrul unei policlinici stomatologice [6].

Acest tip de asistență este acordat în clinici raionale și orășenești cu servicii stomatologice de bază (terapeutic, chirurgical, protetic), cabinete stomatologice private și alte instituții stomatologice curativ-profilactice, în care activează medici cu pregătire specială în parodontologie.

Forme nosologice ale afecțiunilor parodontului:

- gingivită;
- forme necomplicate de parodontită;
- parodontoză [9].

Cabinetul parodontal trebuie să corespundă normelor (standardelor) igienico-sanitare. Pentru cabinetul respectiv sunt indispensabile:

- locul de muncă al asistentei medicale;
- fotoliu stomatologic;
- masa de lucru, unde asistenta medicală ține (înregistrează/ actualizează) documentația și fișierul de dispensarizare și, de unde are grijă de a invita regulamentar pacienții [5].

Echiparea cabinetului parodontal depinde de numărul specialiștilor angajați. Pe lângă seturile obișnuite de instrumente stomatologice pentru tratamente și obturare a dinților, cabinetul trebuie să fie dotat cu instrumente speciale [5,6]:

- aparat pentru realizarea igienei profesionale cu scaler ultrasonic;
- aparat Kulajenko;
- diatermocoagulator stomatologic;
- set de parodontometre;
- set de instrumente pentru realizarea igienei profesionale;
- set de instrumente pentru terapia parodontală;
- set de instrumente pentru chirurgie parodontală;
- set de instrumente pentru (imobilizare prin) șinare a dinților;
- instrumente pentru biopsie, pentru prelevarea probelor de biomaterial pentru analize bacteriologice;
- seringă pentru irigații gingivale;
- instrumente pentru șlefuire selectivă;
- seringă pentru injectare;
- medicamente pentru tratamentul local al afecțiunii parodontale;
- instrumente pentru aplicarea pansamentelor parodontale;
- hidroxipatită pentru umplerea defectelor osoase datorate parodontitei;
- compozite fotopolimere și lampă de fotopolimerizare (cu halogen) pentru (imobilizare prin) șinare a dinților parodontici mobili;
- set de instrumente, medicamente pentru urgențe medicale;
- set de preparate revelatoare de placă dentară;
- set de remedii igienice și modele de maxilare pentru instruirea pacientului și învățarea (deprinderea) practică de către acesta a regulilor de igienă individuală a cavității orale.

Dacă în consultarea pacienților parodontali sunt implicați mai mult de doi medici, pentru cabinetul de

parodontologie este posibilă organizarea unui regim de consult diferențiat. Volumul intervențiilor parodontale în instituțiile de asistență specializată este determinată de nivelul calificării specialiștilor și posibilitățile clinici, în ceea ce privește realizarea unui tratament complex. Volumul curativ-profilactic, efectuat la acest nivel, include următoarele măsuri [8]:

- instruirea pacientului și învățarea (deprinderea) practică de către acesta a regulilor de igienă individuală a cavității orale;
- sanarea cavității orale, care este finalizată prin protezare cu aplicarea unor elemente protetice de șinare;
- șlefuirea selectivă a dinților;
- imobilizarea temporară a dinților;
- prelucrarea igienică profesională;
- tratamentul antimicrobian și anti-inflamator local;
- intervenții chirurgicale asupra parodonțiului (vestibuloplastie, operații cu lambou);
- tratamentul fizioterapic.

Prelucrarea igienică profesională și instruirea practică a pacientului în ceea ce privește regulile de igienă individuală a cavității orale sunt încredințate unui igienist, asistent medical sau unei nurse instruite. Pentru activitatea respectivă este amenajat un loc de muncă special.

Aproximativ 10-20% din pacienții cu patologie parodontală au nevoie de o astfel de asistență curativ-profilactică și în asemenea volum [9].

Al treilea nivel – asistența parodontală ultra-specializată și de înaltă calificare.

Serviciul parodontal este util să fie organizat în cadrul unei instituții stomatologice mari (*de sector, orașenesc, raional, republican*) sau centre, dotate cu spații adecvate pentru a găzdui variate servicii /secții/ specializate, și dispunând de personal corespunzător (*parodontologi, stomatologi chirurghi și proteticieni,*

cu înaltă calificare și instruire specială) și resurse financiare suficiente [3].

În cadrul serviciului parodontal elementar sunt amenajate cel puțin 3 cabinete – pentru tratament terapeutic, chirurgical și protetic [5].

În cazul în care o clinică stomatologică generală (cu profil larg) prevede organizarea unui serviciu parodontal pentru acordarea unei asistențe chirurgicale, protetice, terapeutice și fizioterapice, atunci, pentru efectuarea diverselor tratamente terapice și a intervențiilor chirurgicale minore, se alocă un spațiu corespunzător (*format dintr-un grup de 3-8 camere conexe, sau dintr-o cameră mare divizată în câteva compartimente utile*).

În cadrul serviciului parodontal respectiv trebuie incluse următoarele cabinete:

- *c. terapeutic – pentru testare, monitorizare activă și tratamentul pacienților cu boli parodontale;*
- *c. chirurgical – pentru intervenții chirurgicale pe parodontal;*
- *c. protetic cu laborator de tehnică dentară;*
- *c. de proceduri;*
- *c. de fizioterapie;*
- *c. radiologic;*
- *laborator clinic;*
- *c. de igienă orală.*

În cadrul serviciului parodontal sunt efectuate toate tipurile de tratament al afecțiunilor parodontale [8].

Forme nosologice ale afecțiunilor parodonțiului:

- toate formele de gingivită;
- parodontită;
- parodontoză;
- afecțiuni parodontale idiopatice;
- parodontoame.

Este organizat un cabinet pentru convocarea consiliului de mai mulți experți, specialiști cu profil terapeutic, chirurgical, protetic, fizioterapic. În unele

Schema 1

Structura centrului parodontologic

Centrul parodontologic						
Serviciu didactic	Serviciu terapie	Serviciu Chirurgie OMF cu sală de operații	Serviciu protetică dentară și ortodonție	Serviciu Investigații paraclinice	Cabinet de fizioterapie	Cabinet de profilaxie a afecțiunilor bucale
studii pregraduation /preuniversitare/				cabinet de investigații radiologice		cabinet de igienă bucală
studii postgraduate /postuniversitare/				cabinet de diagnosticare funcțională		
			laborator de tehnică dentară	cabinet de metode investigaționale neconvenționale		metode neconvenționale de tratament

cazuri pot fi invitați specialiști în imagistică (*de ex. radiologi, sonografiști Doppler etc.*) și în diverse investigații funcționale.

Centrul parodontologic reprezintă o *instituție curativă și consultativă*, având și atribuțiile de **bază metodică-didactică** a catedrelor corespunzătoare ale Facultății de Stomatologie a USMF (Schema 1).

Fluxul de persoane care au nevoie de a beneficia de asistență parodontală la acest nivel, este format din contul pacienților trimiși din instituțiile de nivel I și II [9].

Mai târziu, după ce au beneficiat de o asistență parodontală specializată de profil îngust, pacienții cu afecțiuni parodontale pot reveni înapoi la instituțiile I și II - pentru efectuarea seriilor repetate de tratament și monitorizare (*Schema 2*).

Volumul măsurilor curativ-profilactice, desfășurate la acest nivel:

- o examinare minuțioasă, aprofundată a pacientului;
- învățarea (deprinderea) de către pacient a regulilor de igienă a cavității orale;
- sanarea cavității orale, care este finalizată prin protezare;
- șlefuire selectivă a dinților;
- (aplicarea unor elemente protetice de) șinare;
- realizarea unui profesionist și de măsurile de igienă;
- indicarea unui tratament general;

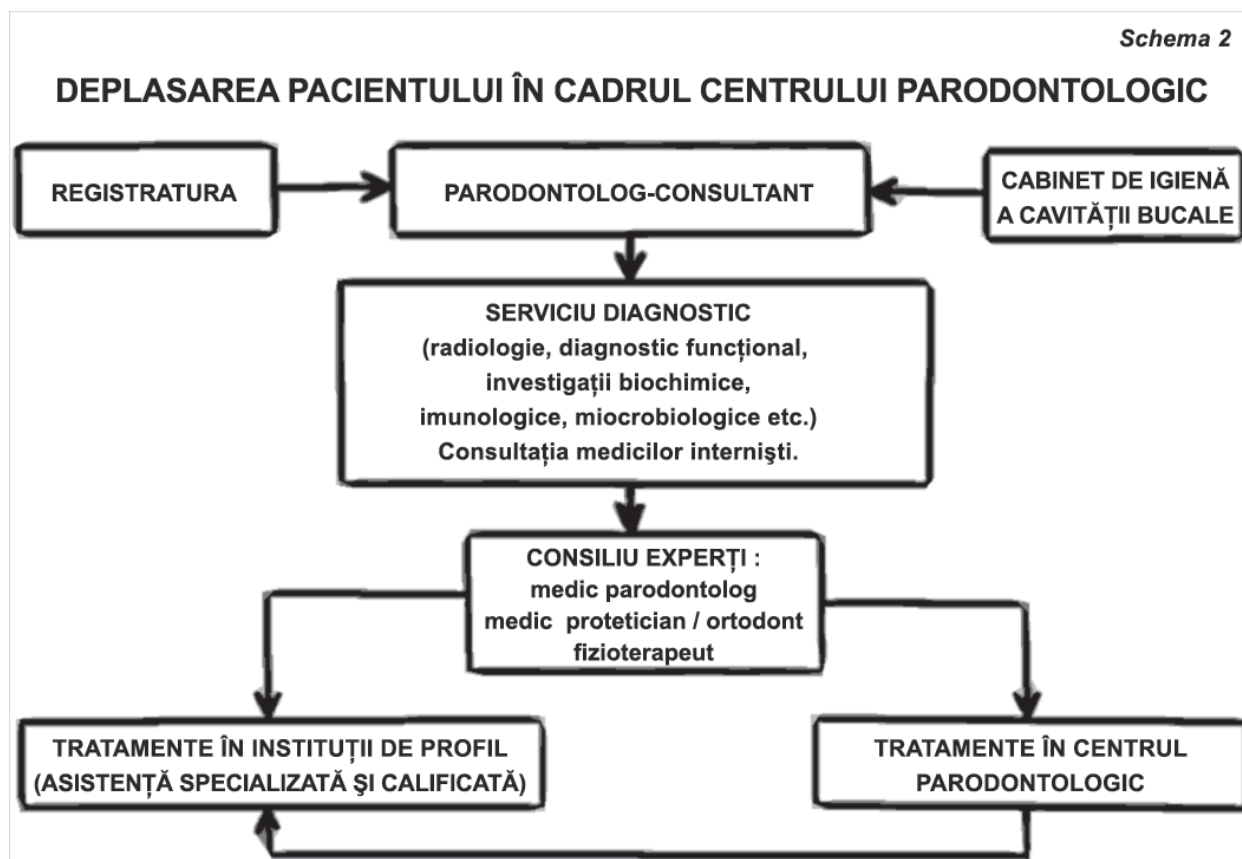
- tratament anti-inflamator local;
- toate tipurile de intervenții chirurgicale asupra parodontiului folosind mijloace de regenerare ghidată a țesutului osos;
- implantare;
- tipuri estetice și complexe de protezare;
- tratament fizioterapic, metode non-tradiționale de tratament.

De un asemenea volum de măsuri curativ-profilactice au nevoie 1-2% din pacienții parodontali.

Reieșind din cele relatate mai sus, rezultă că cea mai mare parte a pacienților parodontali asistența trebuie acordată la nivelul I și parțial – la nivelul II. Acest moment permite “descărcarea” specialiștilor parodontologi de înaltă calificare, oferindu-le posibilitatea de a utiliza mai pe larg tehnici sofisticate și extrem de eficiente [9].

Organizarea primirii pacienților cu afecțiuni parodontale are unele particularități. În asemenea caz, pacientului primar i se acordă suficient timp (*uneori – destul de mult*) pentru aplicarea metodelor de examinare principale și complementare [8].

Medicul efectuează o examinare detaliată a pacientului cu determinarea indicilor parodontali (PMA, PI), indicii de igienă, statusul parodontal (*adâncimea pungilor parodontale, gradul de mobilitate a dinților etc.*), trimite pacientul la consultația unui medic terapeut, la alți specialiști (*analiza clinică a sângelui, analiza sângelui la glucoză etc.*), la radiografia



maxilarelor. După examinarea pacientului, medicul stabilește diagnosticul final, și prezintă un plan de tratament. În timpul aceleiași vizite sunt efectuate câteva manopere terapeutice (*îndepărtarea depunerilor dentare, prelucrarea antiseptică a cavității orale, instructajul privitor la formarea deprinderilor igienice și monitorizarea periajului corect, șlefuirea selectivă a dinților etc.*) [3].

Medicul parodontolog poate consulta într-un schimb 6-8 pacienți, inclusiv 1-2 primari, să ducă la bun sfârșit tratamentul a 1-2 pacienți. Consultul unui pacient primar durează 50-60 de minute; pentru examinarea unui pacient dispensar – 30-40 de minute, pentru al doilea consult al pacientului se alocă 20 – 90 minute, în funcție de tipul tratamentului preconizat [6].

Volumul și structura serviciilor parodontale ar trebui să fie orientate către efectuarea intervențiilor terapeutice și preventive. Studiarea specialiștilor timpul necesar pentru a efectua primar și repetat cursuri de intervenții preventive și terapeutice. Pentru tratamentul de igienă profesională necesită 2.5 UET pentru cursuri inițiale și repetate, pentru tratamentul gingivitei cronice catarală - 5.75 și 1.75 UET, respectiv, pentru tratamentul parodontitei ușoare - 9.75 și 5.75 - UET, moderate 14.2 și 7.4 UET; severă - 37,5 și, respectiv, 2.5 UET [4].

Medicul parodontolog lucrează în echipă cu o asistentă medicală special instruită, care asistă la toate tipurile de lucrări, motivează pacienții să respecte o igienă individuală corectă a cavității orale, ajută medicul parodontolog să efectueze dispensarizarea pacienților.

Către medicul parodontolog este detașat un medic protetician, care trebuie să posede nu numai tehnici protetice de reabilitare, dar, de asemenea, să fie în măsură să normalizeze ocluzia și articulația, să elimine parafuncțiile și situațiile traumatice [6,3].

Asistența chirurgicală poate fi acordată de către medicul parodontolog – conform principiului alocării unor zile de operații fixe, sau de către medicul chirurg special pregătit, ce are competențele necesare pentru toate tipurile de intervenții chirurgicale asupra parodontiului [3].

Pentru organizarea asistenței parodontale specializate foarte importantă este abordarea complexă a examinării și tratamentului pacienților, ceea ce prevede măsuri cu caracter local și general:

- corecția defectelor de ocluzie și de articulare;
- restabilirea funcționării sistemului dentoalveolar;
- lichidarea pungilor parodontale și a defectelor osoase prin intervenții chirurgicale;
- utilizarea mijloacelor de tratament patogenetic și fizioterapic.

În cele din urmă, succesul tratamentului pacienților parodontali depinde de mai mulți factori:

- disponibilitatea și dorința pacientului de a coopera cu medicul;
- accesibilitatea acestui tip de asistență;
- diagnosticarea timpurie a primelor semne ale afecțiunilor parodontiului;
- calitatea pregătirii speciale a medicului stomatolog;
- efectuarea minuțioasă a întregului complex de măsuri curativ-profilactice;
- înzestrarea materială adecvată;
- concordanța în acțiunile stomatologului (parodontolog) și altor medici.

Din punct de vedere organizatoric, condițiile decisive pentru îmbunătățirea calității tratamentului afecțiunilor parodontale sunt:

- instruirea medicilor stomatologi terapeuți în ceea ce privește efectuarea manoperelor curativ-profilactice parodontale de bază;
- crearea și consolidarea serviciului parodontal special, îmbunătățirea cointeresării materiale și morale ale angajaților săi [9].

Dispensarizarea în stomatologie are menirea de a oferi o prevenție primară, secundară și terțiară a afecțiunilor cavității bucale, fiind o formă mai avansată de activitate a medicilor stomatologi. Acesta prevede depistarea unor forme timpurii ale factorilor disease și de risc, măsurile curativ-profilactice și de igienă socială pentru a prezerva funcțiile sistemului dentomaxilar și a pune în aplicare a supravegherii dinamice, luând în considerare caracteristicile individuale ale stării generale de sănătate și starea stomatologică a pacienților de toate grupele de vârstă [2,7].

Fiecare medic stomatolog se implică *volens-nolens* în activitatea de dispensarizare, deoarece efectuează igienizarea profesională a cavității orale.

Placa microbiană (depuneri dentare) reprezintă principala cauză a apariției gingivitei și cariilor dentare, astfel încât prevenirea inflamației parodontale și dispensarizarea populației trebuie să includă în primul rând un program de educație sanitară, popularizarea în rândul populației a cunoștințelor despre igiena bucală, nutriția rațională, compoziția și structura alimentelor.

În acest sens, OMS recomandă acordarea unei atenții prioritare următoarelor poziții:

- afecțiunile dentare și parodontale pot fi prevenite și controlate, păstrând astfel dinții pentru o viață întreagă;
- importanța dinților din punct de vedere a aspectului exterior, vorbirii, funcției masticatorii;
- interrelația între curățenia cavității bucale și afecțiunile parodontale;

- menținerea unui regim dietetic echilibrat (*reducerea zaharozei, glucidelor, acizilor grași saturați, consumul unor alimente solide, care necesită o mestecare prelungită pentru a preveni insuficiența funcțională a maxilarelor și a îmbunătăți curățarea naturală a dinților*);

- acordarea unei atenții speciale utilizării eficiente a mijloacelor de îngrijire /igienă/ a cavității bucale;

- vizitarea obligatorie de către pacient a medicului stomatolog cel puțin de 2 ori pe an.

Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că dispensarizarea nu este o inspecție formală a grupurilor populaționale, și că aceasta nu se sfârșește odată cu acordarea asistenței medicale, ci este o îndeplinire riguroasă, conștiincioasă de către personalul medical a obligațiilor sale cu unicul scop – prevenirea bolii și vindecarea pacienților.

Doctorul, care nu conștientizează valoarea dispensarizării, acționează cu ochii legați. Metoda dispensarizării oferă specialistului un regulament simplu și strict de acțiuni pentru orice situație clinică.

Selecția pacienților în grupuri de supraveghere de dispensar poate fi realizată prin activitatea profilactică activă, bazată pe rezultatele examinării în masă a populației (*la întreprinderi, școli, instituții de învățământ, unități militare*). În cadrul activității cotidiene, când posibilitatea de a efectua examene profilactice circumspecte este limitată sau nu este posibilă, medicul stomatolog creează un grup pentru desfășurarea activității de dispensarizare pe măsura adresării pacienților pentru tratament.

Pe parcursul supravegherii dinamice urmează a determina perioadele de timp și a alcătui calendarul de examene de control ale pacientului.

Pentru determinarea perioadelor de timp este necesar de a respecta două reguli:

1) prima vizită a pacientului cu scop de examinare trebuie să fie făcută nu mai târziu de o lună;

2) următoarele vizite de control pe parcursul anului nu trebuie să depășească intervalul de 3 luni.

După selectarea pacienților se efectuează gruparea lor în funcție de tipul, gravitatea, vechimea, forma evoluției afecțiunii parodontale, și de vârsta persoanelor selectate.

И.А. Баранникова, Г.С. Куклин (1989) consideră că este util de a deosebi cinci grupuri de pacienți cu boli parodontale [7]:

Lotul I – persoane cu vârsta până la 20 de ani, la stadii preclinice ale procesului patologic în prezența unor factori de risc (anomalii de ocluzie, frenuri scurte ale buzelor sau limbii, vestibul mic, agravare prin boli generale). Identificarea și eliminarea (*sau corectarea*) oportună a factorilor predispozanți la adolescenți și tineri permit prevenția compromiterii

parodontale. Pacienții sunt instruiți în vederea igienei corecte a cavității orale, dau sfaturi cu privire la regimul dietar, muncă și odihnă. Se aplică terapia tonifiantă și tratamentul afecțiunilor somatice generale. La finalizarea măsurilor curativ-profilactice pacienții acestui lot sunt examinați o dată pe an.

Lotul II - pacienții de toate vârstele, cu gingivită, parodontită, parodontoză în formă ușoară. Pacienții acestui lot urmează să beneficieze de niște măsuri ce vizează lichidarea patologiei parodontale prin eliminarea sau atenuarea factorilor negativi, prin aplicarea terapiei patogenetice și simptomatice. În primul an de dispensarizare examinarea clinică și tratamentul este efectuat de 2 ori, apoi - 1 dată pe an.

Lotul III - pacienții sub 50 de ani cu parodontită și parodontoză de severitate moderată. Pacienții primesc tratament complex, iar supravegherea /examinele de control/ se efectuează de 2 ori pe an, în scopul de a preveni eventualele complicații, a reduce frecvența recidivelor și stabilizarea procesului patologic în parodontiu.

Lotul IV - pacienții sub 30 de ani, cu afecțiune parodontală idiopatică, forme severe ale parodontitei și parodontozei, pe fondul unor afecțiuni somatice generale. Împreună cu terapeutul/ medicul de familie este efectuat tratamentul local și general, fiind necesar de a include și tratamentul patogenetic. Pacienților se recomandă să treacă o examinare aprofundată și un tratament calitativ în condiții de staționar. Acest grup trebuie examinat de 3-4 ori pe an.

Lotul V - pacienții cu parodontită generalizată severă. Aceștia trebuie să fie luați la evidență dispensară pe termen scurt (*de la 6 luni la 1 an*), al cărui obiectiv este de a controla tratamentul complex. Pacienții din acest grup necesită, în primul rând, restabilirea funcției sistemului dentomaxilar prin șinare și protezare. Concomitent cu restabilirea funcției se aplică o terapie conservativă. Numai după confecționarea lucrărilor protetice este efectuată intervenția chirurgicală (*chiuretaj, gingivoosteoplastie etc.*). Pacienții sunt examinați de 2 ori pe an: imediat după protezare și la împlinirea 1 an. Termenii de invitare activă a pacienților dispensarizați depind de evoluția clinică a bolii.

• În caz de evoluție compensată și lipsa acutizării este suficientă doar o singură examinare de control pe an.

• În cazul unei forme ușoare a bolii, cu exacerbări rare, ocazionale - de 1-2 ori pe an.

• În cazul unei forme de severitate medie a bolii, atunci când procesul prezintă o evoluție subcompensată cu exacerbări frecvente - de 2-3 ori pe an, iar în cazul unei evoluții decompensate - de 3-4 ori pe an.

În cadrul activității sale medicul efectuează anual o evaluare complexă a stării țesuturilor parodontale și

a eficienței dispensarizării. Datele obținute sunt înregistrate sub formă de epicrisis în fișa medicală și cartela de dispensarizare a pacientului. Pentru evaluarea stării parodontiului fiecărui pacient dispensarizat sunt introduse următoarele noțiuni [5,7]:

1. *Stabilizarea procesului* - condiție a parodontiului fără oarecare semne ale unui proces activ pe parcursul a 2-3 ani.

2. *Remisiune* - stabilizarea pe termen scurt pe parcursul a 1 an.

3. *Invariabilitate* - stare caracterizată prin lipsa oricăror schimbări, situație când tratamentul sau procesul morbid nu duce la stabilizare sau agravare.

4. *Agravare* - condiție în care procesul exacerbează și progresează și, sunt remarcate frecvente recidive și complicații.

5. *Bunăstare clinică* - după tratament gingia recapătă un aspect normal, devenind densă, moderat umedă, de o culoare roz pală, lipsesc sângerarea și depunerile moi/ tartrul. Indicile de igienă după Fedorov–Volodkina – 1,5, testul Pisarev–Schiller este negativ. Radiologic această condiție poate să nu se confirme.

6. *Ameliorare* - condiție evaluată doar în baza semnelor subiective ale pacientului și medicului.

Procesele de stabilizare și de remisiune sunt evaluate în baza datelor clinice și sunt confirmate prin metode investigative de laborator, funcționale și radiologice [5,7].

La instalarea perioadei de remisiune pacienții din lotul cu tratamente active sunt transferați în grupul monitorizat. În caz de stabilizare a procesului pe parcursul a 1-2 ani pacienții sunt transferați în lotul persoanelor sănătoase.

Concluzii

Tratamentul pacienților cu afecțiuni parodontale trebuie să fie complex.

Pentru realizarea unui asemenea tratament este necesară implicarea atât a medicilor stomatologi de profil terapeutic, chirurgical, protetic, pedodontic, cât și a medicilor de alte specialități (*hepatolog, gastroenterolog, neurolog, cardiolog etc.*).

Trebuie să existe trei niveluri interconexe de organizare a asistenței parodontale specializate:

La etapa modernă, suntem nevoiți să constatăm calitatea serviciilor de asistență parodontale drept una insuficientă în majoritatea cabinetelor și clinicilor private, deoarece nu corespunde cerințelor în vigoare și, este mult inferioară calității asistenței stomatologice în cazul tratamentului restaurativ sau endodontic.

Pe lângă Facultatea de Stomatologie a USMF „Nicolae Testemițanu” este necesară crearea și organizarea unui *centru parodontologic*, care ar re-

prezenta o *instituție curativă și consultativă*, având și atribuțiile de *bază metodico-didactică* a catedrelor corespunzătoare.

Centrul parodontologic propus ar putea servi drept o simulare la o scară mică a unei *viitoare catedre de Parodontologie Clinică*, apariția căreia fiind dictată tot mai ferm de necesitățile stomatologiei naționale moderne.

Bibliografie

1. Бажанов Н. Н. *Стоматология*. Российская Федерация. 2002.
2. Барер Г. М. (Под ред.). *Терапевтическая Стоматология: Часть 2 - Болезни пародонта*. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
3. Боровский Е. В. (Под ред.). *Терапевтическая стоматология*. Москва, 2007.
4. Грудянов А. И., Овчинникова В. В. *Методы профилактики заболеваний пародонта*. / Дмитриева Л. А. Терапевтическая стоматология/. Москва. 2009 г.
5. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. *Заболевания пародонта*. Київ, «Здоров'я», 2000.
6. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. *Заболевания пародонта*. М., Медицинская Книга, 2000.
7. Лукиных Л.М., Жулев Е.Н., Чупрунова И.Н. *Болезни пародонта*. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2005.
8. Максимовский (Под ред.). *Терапевтическая Стоматология*, 2009.
9. Николаев А. Н., Цепов Л. М. *Практическая терапевтическая стоматология: Учебное пособие*. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, – 2007.
10. Царинский М. М. *Терапевтическая стоматология*. Ростов-на - Дону, Феникс, 2008.
11. Яковлева В. И., Трофимова Е. К., Давидович Т. П., Просверьяк Г.П. *Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний*. 2-е издание, переработанное и дополненное. Минск «Вышэйшая школа» 1995.

Rezumat

Unul dintre elementele cheie ale tratamentului reușit al parodontitei este un tratament complex eficient. Seriile de tratament preventiv includ examinarea pacientului, alegerea metodelor de tratament și stabilirea intervalelor dintre vizitele ulterioare, precum și realizarea unui complex de manopere curative care permite realizarea stabilizării procesului patologic și prevenirea apariției unor complicații sau a recidivei acestei boli.

Cuvinte-cheie: Parodontopatie, tratament complex, examen clinic, complicație, recidivă, prevenție.

Summary

One of the key elements of successful periodontal therapy is an effective complex treatment. Courses of preventive and main therapy include examination of the pati-

ent, the choice of methods for main treatment and intervals between successive visits, complex of curative manipulations, which can achieve stabilization of the pathological process and prevent complications of periodontal pathology or a recurrence of this disease.

Keywords: Periodontopathy, complex treatment, regular medical check-up, complication, recurrence, prevention.

Резюме

Одним из ключевых элементов успешного лечения пародонтита является эффективное комплексное лечение. Курсы профилактического лечения включают обследование пациента, выбор методов лечения и определение интервалов между последующими посещениями, а также проведение комплекса лечебных манипуляций, которые позволяют достичь стабилизации патологического процесса и предотвратить возникновение осложнений или рецидива этого заболевания.

Ключевые слова: Пародонтопатия, комплексное лечение, диспансерное наблюдение, осложнение, рецидив, профилактика.

DILEMA STRATULUI *SMEAR LAYER* ÎN VIZORUL ENDODONȚIEI MODERNE

Corneliu Năstase, asistent universitar, Catedra Stomatologie Terapeutică, USMF „Nicolae Testemițanu”, R.Moldova.

Alexei Terehov, d.ș.m., conferențiar universitar, Catedra Propedeutică Stomatologică și Implantologie Dentară „Pavel Godoroja”, USMF „Nicolae Testemițanu”, R.Moldova; nastasecor@mail.md

Actualitatea temei

Diagnosticarea, tratamentul și obturarea canalelor radiculare, precum și restaurarea părții coronare reprezintă etapele principale de tratament ale dinților cu afecțiuni ale pulpei dentare și ale țesuturilor periapicale [3].

Succesul tratamentului endodontic depinde de metoda și de calitate a instrumentării, irigării, dezinfectării și obturării tri-dimensionale a canalului radicular [109, 51].

Scopul instrumentării și irigării canalelor radiculare este de a prepara pentru obturare niște canale curate, fără *debris* [85].

Pentru tratamentul instrumental-medicamentos al canalelor radiculare sunt folosite diferite tipuri de instrumente manuale (*sau* mecanice), și soluții de irigare [85].

Eliminarea sau reducerea semnificativă a iritan-

ților și, prevenirea reinfectării canalelor radiculare după tratament sunt niște elemente esențiale pentru un rezultat de succes [3].

Deși în ultimii ani au fost realizate multe succese în diferite aspecte ale endodonției în ceea ce privește păstrarea unui număr maximal de dinți naturali, obiectivul principal al tratamentului endodontic este eliminarea infecției din sistemul canalelor radiculare și prevenirea recontaminării după tratament [4].

O parte considerabilă (*aproximativ – de la 20% până la 40%*) a pereților canalului radicular nu este prelucrată în faza de instrumentare [119, 99].

Nu este surprinzător, că numeroase studii au demonstrat convingător că folosirea exclusivă a metodelor instrumentale nu poate elimina flora patogenă, deși reducerea considerabilă a numărului de microorganisme este evidentă [51, 30].

Acest lucru se datorează unei serii de obstacole în calea realizării principalelor obiective ale curățirii și modelării complete a sistemelor de canale radiculare [104, 4].

• Complexitatea sistemului canalului radicular cu variațiile de frecvență ale structurii anatomice complexe a sistemului canalului radicular, cum ar fi sisteme complicate și neregulate, cu multiple canale laterale, recese, golfuri /istmuri/, bucle etc., care aproape niciodată nu sunt sondate chiar și cu cele mai fine și mai flexibile *file-uri* [3, 109].

• Prezența unor canale curbate și / sau sinuoase [85].

• Caracteristicile dentinei ca țesut.

Și, de asemenea, acest lucru se datorează existenței unor posibile “depo”-uri de microorganisme:

• Țesuturi vii sau necrotice ale pulpei;

• Tubulii dentinari supuși invaziei microorganismelor;

• Formarea stratului *smear layer* deasupra tubulilor dentinari.

Valoarea stratului *smear layer*.

Plus la aceste dificultăți naturale, se știe că, în timpul instrumentării se produce un strat *smear*, care acoperă pereții tratați instrumental ai canalului radicular [104].

Stratul *smear layer* se formează (*sub forma unui strat microscopic de rumeguș*) [22, 84], pe suprafața dentinei - în urma contactului instrumentului endodontic manual sau de mașină (*freze acționate la rotații mari sau mici, chiurete, instrumentar endodontic*) cu peretele canalului radicular pe parcursul preparării țesuturilor dure dentare cu instrumente. O mare parte din acest strat este alcătuită din particule foarte fine de matrice colagenă mineralizată și, este repartizată pe întreaga suprafață a canalului radicular.

McComb & Smith (1975) au sugerat că stratul

smear layer endodontic nu constă doar din dentină, cum e cazul cu *smear layer* coronar, dar și din resturile proceselor odontoplastice, țesutul pulpar și bacterii. Acest strat, rezultat în urma prelucrării endodontice, se caracterizează prin prezența bogată a componentelor organice sub forma de proteine coagulate, fragmente de țesut pulpar necrotizat sau viu, procese odontoplastice, celule sangvine și microorganisme [31].

În același timp, în "Smear Layer" există și elemente anorganice, sursa acestora fiind componentele minerale nespecifice ale dentinei.

Mader *et al.* (1984) [59] au raportat că grosimea stratului *smear layer* a fost, de obicei, 1-2 μm. Nu putem vorbi despre *smear layer* drept o structură omogenă: tipul, grosimea, structura și, eventual, proprietățile acestui strat variază în dependență de metodele de tratament medicamentos-instrumentală a canalelor radiculare, proprietățile țesuturilor dure prelucrate și de caracteristicile instrumentarului tăietor.

Încercările de a elimina *smear layer* prin mijloace mecanice, de exemplu, folosind perii endodontice duc doar la compactarea acestuia [96].

Trebuie oare de eliminat *smear layer*-ul?

Unele studii s-au concentrat pe eliminarea acestuia [42, 72], în timp ce altele au examinat efectele stratului "Smear Layer" asupra microinfiltrației apicale și coronare [60], penetrarea bacteriană în interiorul tubulilor [74, 118, 62] și adaptarea materialelor pentru obturarea canalului radicular [115, 43]. Cercetătorii au scos concluzii diferite, fiind limitați de nivelul cunoștințelor actuale ale interacțiunilor dintre *smear layer* și diverși factori, cum ar fi tehnica de obturare și tipul *sealer*-ului.

Argumentele în sprijinul stratului *smear layer* - unei bariere fizice pentru bacterii și toxine.

Unii cercetători au raportat prezența bacteriilor în tubulii dentinari ai dinților infectați în aproximativ o jumătate din distanța dintre pereții canalului radicular și joncțiunea dentină-ciment [104, 3]. Bacteriile supraviețuiesc și se multiplică și, pot crește rapid ca număr în tubulii dentinari, care pot servi ca un rezervor pentru iritanții microbieni [71, 74].

Conform datelor unor autori [66, 77], stratul "Smear Layer" al canalului radicular nu trebuie înlăturat, fiindcă el reduce permeabilitatea canaliculilor dentinari pentru microorganisme și toxinele lor prin sigilarea canaliculilor.

Din păcate, în literatura de specialitate modernă (disponibilă la momentul alcătuirii acestei lucrări) lipsesc orice date privitor la efectul preparatelor pentru permeabilizarea chimică a canalelor radiculare pe baza de EDTA asupra eficienței utilizării intracanalare a adezivelor.

Argumente contra stratului *smear layer*.

Williams & Goldman (1985) [118] au raportat că stratul *smear layer* nu a fost o barieră desăvârșită, și ar putea doar întârzia penetrarea bacteriană. Meryon & Brook (1990) [62] a constatat că prezența stratului *smear layer* n-a avut nici un efect asupra capacității unor oarecare trei bacterii orale să pătrundă prin discurile dentinare. Toate cele trei bacterii au fost apte de a digera stratul, fiind, probabil, stimulate de un mediu nutritiv bogat, aflat sub discuri.

Majoritatea cercetătorilor consideră că stratul *smear layer* afectează rezultatul unui tratament endodontic și ar trebui să fie îndepărtat de pe pereții canalului radicular [31] etc. Acesta poate acționa ca un substrat pentru bacterii, ceea ce le permite ultimelor o penetrare mai profundă în interiorul tubulilor dentinari [44]. În plus, s-a constatat că prezența stratului *smear layer* inhibă acțiunea soluțiilor de irigare și a medicației intracanalare, împiedicând pătrunderea preparatelor medicamentoase în interiorul tubulilor dentinari [5, 120].

S-a mai constatat, de asemenea, importanța eliminării stratului *smear* și a prezenței tubulilor dentinari dezobturați, în scopul de a reduce timpul necesar pentru realizarea efectului dezinfectant al medicamentelor intracanalare [7, 85].

După îndepărtarea stratului *smear*, microorganismele vii din interiorul tubulilor dentinari devin sensibile la medicamente slabe, neiritante, fiind accesibile chiar și cele ascunse adânc. Ca urmare, ele pot fi distruse cu ușurință și, astfel, aceasta ar putea fi un lucru benefic pentru a utiliza concentrații sau cantități mai mici de antibiotice, deoarece toate aceste remedii prezintă un anumit grad de toxicitate față de celulele gazde viabile [13].

S-a descoperit că stratul *smear* de pe pereții canalului radicular acționează ca o barieră fizică intermediară, provocând un impact negativ asupra aderenței și penetrării *sealer*-ului în tubulii dentinari.

În timp ce în grupurile cu prezența stratului *smear* nu a fost observată nici o penetrare a *sealer*-ului, apoi în grupurile "smear-free" ea a fost detectată și a variat în limitele a 40-60 micrometri.

Prelucrarea medicamentoasă a canalelor radiculare.

Fiind o parte importantă, inalienabilă a tratamentului endodontic, **prelucrarea medicamentoasă a canalelor radiculare** se aplică la etapele de prelucrare instrumentală a canalelor radiculare. În obiectivele prelucrării medicamentoase a canalelor radiculare intră:

- înlăturarea din canal a rumegușului de dentină;
- prevenirea blocării canalului radicular;
- lubrifierea instrumentelor endodontice;

- înlăturarea conținutului organic și neorganic din canalul radicular prin solubilizare;
- dezinfectia canalelor radiculare;
- albirea țesuturilor dure dentare ale părții coronare și a celei radiculare ale dintelui.

Un factor important, care trebuie de luat în considerație în cadrul tratamentului endodontic, este modul de administrare a preparatelor medicamentoase.

Sunt indicate câteva modalități de prelucrare medicamentoasă a canalelor radiculare:

1) prelucrarea antiseptică cu ajutorul unei meșe de vată, înfășurate pe ac radicular sau cu conuri de hârtie, îmbibate cu soluție de substanță medicamentoasă;

2) irigarea canalului radicular cu o soluție de substanță medicamentoasă dintr-o seringă de irigație printr-un ac endodontic special;

3) pansamente antiseptice;

4) obturarea radiculară provizorie;

5) metode fizice.

Irigația este principalul mod de prelucrare medicamentoasă a canalelor radiculare. În *obiectivele* ei intră:

- *eliberarea canalului radicular de substratul organic - resturi organice ale pulpei sau ale materiilor descompuse;*

- *îndepărtarea rumegușului de dentină;*

- *înlăturarea stratului de material anorganic ("smear layer"), - produs prin acțiunea de răzuire / pilire/ a instrumentelor; - de pe pereții canalului, ceea ce ajută la evitarea blocării foramenului apical;*

- *exercitarea unei acțiuni bactericide.*

Fluidele lavatoare solubilizează în canalul radicular componentele organice și neorganice și, facilitează procesul de preparare, lubrifiind calea de avansare a instrumentelor endodontice, sporind astfel eficiența capacității lor tăietoare.

Uneori, se recurge la *prelucrarea antiseptică* a canalului radicular cu ajutorul unei meșe de vată, înfășurate pe ac radicular, îmbibate cu soluție de substanță medicamentoasă. Trebuie de remarcat că această metodă este insuficient de eficientă – la efectuarea ei este greu de asigurat respectarea regulilor de asepsie. Pe lângă aceasta, la asemenea prelucrare există un risc destul de mare de împingere a conținutului canalului radicular în periapexul radicular.

Din punct de vedere tehnologic, este mai corect de efectuat *prelucrarea antiseptică* a canalului radicular cu ajutorul unor *conuri (pinuri) de hârtie, îmbibate cu soluție medicamentoasă*. Dar, trebuie de remarcat că la prelucrarea cu antiseptice obișnuite (hipoclorit de sodiu, peroxid de hidrogen, cloramină) această metodă este puțin eficientă. În principal ea este aplicată cu titlu de *metodă auxiliară*. În

aceiași timp ea este extrem de utilă și eficientă la *prelucrarea* canalului radicular cu antiseptice foarte puternice, cum ar fi, de ex., „R4”, „Cresophen” sau „Rocle's” (*Septodont*), care asigură o acțiune de scurtă durată (1-5 min.).

Irigarea canalului radicular cu o soluție de substanță medicamentoasă *dintr-o seringă de irigație printr-un ac endodontic special*, care reprezintă un ac fin și lung, cu vârful bont și orificii laterale pentru ca fluidul pistonat să nu pătrundă în regiunea periapicală, ci să curgă din ostiumul canalului radicular înapoi în cavitatea coroanei. Soluția antiseptică este introdusă în canalul radicular cu seringă, - în jet, sub presiune neînsemnată. Ca alternativă a irigării manuale este folosită piesa endodontică cu mecanism incorporat pentru irigarea canalului radicular. Aplicarea sistemului mecanic de irigare permite aducerea rapidă și eficientă a fluidului lavator până la orificiul apical, - cu îndepărtarea ulterioară a maselor necrotice și a rumegușului din canal. Rezerva de fluid în canalul radicular trebuie reînnoită („reînprospătată”) cât mai des.

Printre soluțiile, utilizate în endodonție singurele ce au arătat o capacitate superioară de a dizolva țesuturi organice în asociere cu un puternic efect antibacterian sunt cele pe bază de hipoclorit de sodiu. În literatura română, acest preparat este intitulat „*aghiazma stomatologiei*”.

În practica noastră, am folosit o soluție de hipoclorit de sodiu la o concentrație de 3%, considerând că o concentrație mai mare poate avea efecte toxice asupra țesuturilor parodontale.

Ternavidare

O alternativă a irigării manuale este folosirea aparatului de vidare endodontică „TERNA-VID” (*Terehov A., Terehov B., Năstase C., - 2009, 2011*). Aplicarea respectivului sistem mecanic de irigare printr-o tehnică originală, - *ternavidare*, - permite realizarea rapidă și eficientă a aducerii fluidului lavator până la orificiul apical cu îndepărtarea concomitentă a maselor necrotice, a *debris*-ului și a maselor *smear* din canal. Fluidul irigant proaspăt, introdus continuu în camera pulpară sau treimea ostială, ajunge neîntârziat în porțiunea apicală prin succionarea activă în treimea apicală. Rezultatele preliminare sunt bune, predictibile, cercetările urmând să aducă tehnica prezentată până la un nivel de largă aplicabilitate.

Concluzii

În literatura de specialitate sunt prezente rezultate extrem de variate, adesea – contradictorii, – ale cercetărilor având ca subiect îndepărtarea și retenția stra-

tului *smear*. *Smear Layer*-ul are, în esența sa, diferite avantaje și dezavantaje, ce nu pot fi ignorate.

Și totuși, stratul "*Smear Layer*" al canalului radicular este necesar de a fi înlăturat în totalitate.

Necesitatea de a elimina stratul *smear layer* este dictată de următoarele motive:

1. Stratul "*Smear Layer*" al canalului radicular poate conține microorganisme și poate servi pentru ele drept mediu nutritiv, ceea ce înseamnă că servește drept o sursă de infecție și cale de infectare a parodontiului;

2. Stratul "*Smear Layer*" afectează adeziunea materialului de obturare față de pereții canalului radicular, deoarece servește drept barieră în calea pătrunderii *sealer*-ului în interiorul tubulilor dentinari, iar îndepărtarea stratului *smear* reduce permeabilitatea apicală și ostială.

3. Materialele de obturare, cum ar fi cimenturile endodontice sau gutaperca, în cazul tehnicii corecte de aplicare, pătrund cu ușurință în interiorul tubulilor dentinari deschiși și-i obturează, contribuind la etanșitatea obturației radiculare și prevenind posibilitatea penetrării ulterioare a infecției în sistemul canalelor radiculare.

4. Pentru înlăturarea stratului "*Smear Layer*" de pe pereții canalului radicular trebuie folosite soluții eficiente atât contra componentelor organice, cât și a celor minerale.

Bibliografie

1. Akpata E.S., Blechman H. *Bacterial invasion of pulpal dentin wall in vitro*. Journal of Dental Research 61, 435–8, 1982.
2. Aktener B.O., Cengiz T., Piskin B. *The penetration of smear material into dentinal tubules during instrumentation with surface-active reagents: a scanning electron microscopic study*. Journal of Endodontics, 15, 588–90, 1989.
3. American Association of Endodontists Root Canal Irrigants and Disinfectants. *Published for the Dental Professional Community by the American Association of Endodontists*. Winter 2011.
4. Арутюнов А.В. *Оценка эффективности ирригации корневых каналов как залог успешного результата в эндодонтии*. ДентаЛ Юг, №7 декабрь 2007
5. Baumgartner J.C., Mader C.L. *A scanning electron microscopic evaluation of four root canal irrigation regimens*. Journal of Endodontics, 13, 147–57, 1987.
6. Behrend G.D., Cutler C.W., Gutmann J.L. *An in vitro study of smear layer removal and microbial leakage along root-canal fillings*. International Endodontic Journal 29, 99–107, 1996.
7. Bowen, Eick, Henderson, Anderson, Smear layer: *Removal and bonding considerations*. Operative Dentistry 1984 suppl (3) 30-34.

8. Brännström M., Johnson G. *Effects of various conditioners and cleaning agents on prepared dentin surfaces: a scanning electron microscopic investigation*. Journal of Prosthetic Dentistry 1974; 31, 322-30.

9. Brännström M., Nordenvall K.J., Glantz P.-O. *The effect of EDTA-containing surface-active solutions on the morphology of prepared dentin: an in vivo study*. Journal of Dental Research 59, 1127–31, 1980.

10. Brännström M., Nordenvall K. *Bacterial penetration: pulpal reaction and the inner surface of concise enamel bond. Composite fillings in etched and unetched cavities*. Journal of Dental Research 57, 3-10.

Rezumat

Obiectivul principal al tratamentului endodontic este eliminarea infecției din sistemul canalelor radicular și prevenirea recontaminării după tratament. Se știe că, în timpul instrumentării se produce un strat *smear*, care acoperă pereții tratați instrumentali ai canalului radicular. Există atât avantaje, cât și dezavantaje, ale păstrării stratului *smear*. Multiple studii au arătat că suprafețele preparate ale dentinei trebuie să fie cât mai curate pentru a crește eficiența de sigilare a obturației.

Cuvinte-cheie: Strat *smear*, canalul radicular, dentină.

Summary

The main objective of endodontics remains elimination of microorganisms from the root canal systems and prevention of recontamination after treatment. It is known that a *smear layer* is created during cleaning and shaping that covers the instrumented root canal walls. It has both the merits and demerits of retaining the *smear* layer. Many studies have shown that prepared dentin surfaces should be very clean to increase sealing efficiency of obturation.

Keywords: *Smear layer*, root canal, dentin.

Резюме

Главная цель эндодонтического лечения остается устранение инфекции из систем корневых каналов и профилактики/предотвращения/повторного заражения после лечения. Известно, что во время очистки и формирования создается смазанный слой, который покрывает инструментально обработанные стенки корневого канала. Существуют как достоинства, так и недостатки сохранения смазанного слоя. Многие исследования показали, что подготовленные поверхности дентина должны быть максимально чистыми, чтобы увеличить запечатывающую эффективность obturации.

Ключевые слова: Смазанный слой, корневой канал, дентина.

**ÎNREGISTRĂRILE
FOTOPLETISMOGRAFIEI DUPĂ
SUPRIMAREA CHIRURGICALĂ
A REFLUXULUI SAFENIAN ŞI
PERFORANT LA BOLNAVII CU
INSUFICIENŢĂ VENOASĂ CRONICĂ
AVANSATĂ A MEMBRELOR
INFERIOARE**

Evghenii Guţu, dr. hab. în med., prof. univ.,
Vasile Culiuc, dr. în med., asist. univ., *Dumitru
Casian*, dr. în med., conf. univ., *Anatol Creţu**,
medic-specialist diagnostic funcţional
Catedra Chirurgie Generală – Semiologie,
USMF “Nicolae Testemiţanu”;

*IMSP Centrul Republican de Diagnosticare
Medicală, Chişinău
e-mail: vasculsurg@yahoo.com

Introducere. Patologiile venoase cronice ale membrelor inferioare deţin în mod constant o poziţie de top în structura morbidităţii populaţiei, îndeosebi în ţările economic dezvoltate [1]. Printre metodele neinvazive de examinare a bolnavilor respectivi, utilizate cel mai frecvent în ultimele două decade, în vederea luării unei decizii terapeutice pot fi menţionate – duplex scanarea (“*gold standard*”), pletismografia aeriană şi fotopletismografia [2]. Fotopletismografia este bazată pe variaţiile absorbţiei luminii de către piele, în funcţie de afluxul arterial şi drenajul venos al regiunii examinate [3]. Absorbţia luminii este dependentă de volumul de sânge existent într-un anumit moment în plexurile venoase superficiale ale dermei. Când acestea sunt pline, hemoglobina eritrocitelor absoarbe bine lumina, iar la golirea plexurilor venoase absorbţia luminii scade. Pe parcursul contracţiei musculaturii gambiene curba pletismografică înregistrează schimbări ale fotorecepţiei, ce sunt dependente de gradul golirii venelor. Revenirea la valoarea iniţială sau stabilizarea amplitudinii curbei pletismografice se produce cu o viteză dependentă de rapiditatea umplerii venoase pe durata relaxării musculaturii extremităţii inferioare examinate. Viteza umplerii lumenului venelor este direct proporţională, la rândul său, cu competenţa aparatului venos valvular.

Scopul studiului curent a fost stabilirea rolului fotopletismografiei ca metodă izolată (singulară) de evaluare a hemodinamicii venoase a membrelor inferioare şi aprecierea impactului funcţional al suprimării refluxului venos patologic safenian şi/sau perforant în condiţiile insuficienţei venoase cronice avansate.

Material şi metode. Cercetarea a fost realizată pe un grup de 19 pacienţi (25 membre inferioare afectate) cu insuficienţă venoasă cronică avansată. Vârsta medie a subiecţilor a constituit – 56,7 ani, cu o distribuţie pe sexe aproximativ egală – F:B=10:9. Toţi bolnavii au remarcat o anamneză prolongată a patologiei venoase cronice, prezentând modificări trofice ale ţesuturilor moi la nivelul membrelor inferioare afectate corespunzătoare claselor clinice C4-C6 (conform clasificării CEAP bazale). Etiologia insuficienţei venoase cronice nu a servit drept un criteriu strict de includere, astfel încât lotul cercetat a cuprins atât cazuri de maladie varicoasă (n=19), cât şi cele de sindrom posttrombotic (n=6).

Duplex scanarea sistemului venos al membrelor inferioare a reprezentat o metodă iniţială obligatorie de examinare a pacienţilor în vederea confirmării prezenţei dereglărilor hemodinamicii venoase. Investiţia a fost efectuată cu sonograful Sonoline G60S™ (Siemens AG, Germania), atât în regimul de modul B, cât şi în cel Doppler-color, utilizând transductoare liniare (5–9 MHz). Scopul duplex scanării a constat în evaluarea sistemelor venoase superficiale, profund şi perforant întru depistarea prezenţei refluxului venos patologic sau a obstrucţiei, dar şi excluderea patologiei arteriale obstructiv-stenozante concomitente. Reflux venos patologic a fost considerat fluxul sangvin retrograd, orientat în direcţie opusă celei fiziologice, cu o durată ce depăşea 0,5 sec (pentru vena safena magna şi venele perforante gambiere). După evaluarea bolnavilor prin duplex scanare, s-a purces la examenul fotopletismografic.

Pentru realizarea fotopletismografiei s-a utilizat reograful-polianalizatorul destinat examinării complexe a parametrilor hemodinamici – *РППА-6/12 “РЕАН-ПОЛИ”* (“*МедуКом МТД*”, Taganrog, Rusia) (Fig.1).

Pacienţii au fost examinaţi pe şezute cu gamba liber suspendată. Electroful reografului se aplica pe suprafaţa medială a treimii distale a gambei, cu 10 cm superior de maleola medială. După stabilizarea amplitudinii curbei pletismografice, pacientul era invitat să efectueze 10 dorsiflexii (câte una pe secundă) urmate de extensii maximale în articulaţia talocrurală. Ulterior, bolnavul era rugat să relaxeze complet musculatura gambei, până la o nouă stabilizare a amplitudinii unde pletismografice sau revenirea acesteia la izolinie. Curbele pletismografice au fost înregistrate, iar apoi analizate cu ajutorul unui program computerizat special adaptat. Fotopletismografia a fost efectuată preoperatoriu şi, ulterior, la o lună după tratamentul chirurgical, determinându-se timpul reumplerii venoase – *venous refill time* (timpul în care se produce reumplerea cu sânge a venelor ce au fost golite prin

contractiile musculaturii gambei în timpul dorsiflexiilor). În prezența incompetenței valvulare și, respectiv, a refluxului venos patologic reumplerea este rapidă, iar timpul reumplerii – scurt. Drept “normal” a fost definit timpul reumplerii ce depășea 20 sec. La o valoare a timpului reumplerii venoase ≤ 20 sec s-a considerat prezentă disfuncția aparatului valvular [4].

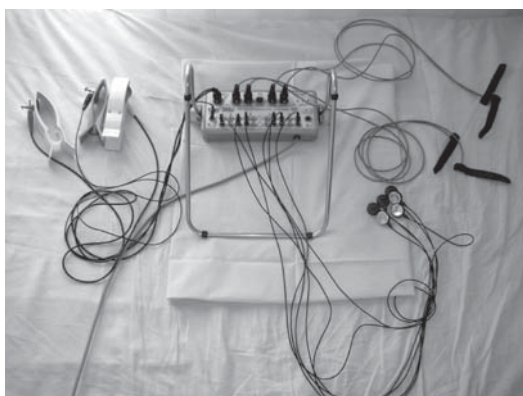
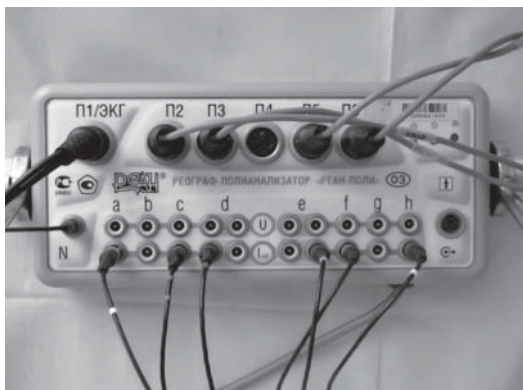


Fig.1. Reograful-polianalizatorul PPIA-6/12
“РЕАН-ПОЛИИ”

A – Aspectul general al reografului;

B – Electrozii fotosensibili ce se plasează pe suprafața medială a gambei (indicați cu săgeată).

Examinarea fotoplethysmografică preoperatorie în cazul prezenței refluxului venos safenian (la duplex scanarea premergătoare) a fost repetată după aplicarea unui garou venos în regiunea treimii inferioare a coapsei, pentru întreruperea temporară a acestuia. În modul respectiv, rezultatul obținut la examinarea repetată cu garou a fost dependent doar de hemodinamica sistemului venos profund și a celui perforant gambier. Aplicarea garoului venos a fost efectuată cu intenția mimării *stripping*-ului safenian scurt și observarea eventualelor modificări ale hemodinamicii pe care le-ar fi produs operația – safenectomia parțială izolată (fără ligaturarea perforanțelor incompetente).

Ulterior, toți pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical. În cazurile prezenței refluxului venos asociat – safenian și perforant, s-a efectuat crosectomia, *stripping*-ul safenian și întreruperea perforante-

lor. Ultima s-a realizat pe cale subfascială endoscopică, din motivul existenței leziunilor trofice extinse în regiunea distală a gambelor în toate cazurile, cu localizarea perforanțelor incompetente exact în proiecția ariei respective. Abordarea pe cale deschisă a venelor perforante gambiere incompetente cu o asemenea localizare fie că nu este posibilă tehnic, fie că comportă un risc sporit de complicații locale. În absența refluxului safenian, dar incompetența sistemului perforant gambier \pm reflux venos profund s-a efectuat întreruperea izolată a perforanțelor.

Rezultate și discuții. Ca urmare a analizei computerizate a rezultatelor examinărilor neinvazive în dinamică, în 5 cazuri curba pletismografică a fost calificată ca non-interpretabilă la careva dintre etapele de examinare (preoperatorie, preoperatorie cu garou venos pe coapsă, la o lună după operație). În trei cazuri rezultatele au fost non-interpretabile la toate cele 3 etape de evaluare și câte un pacient au avut rezultate neinformative la examenul pre- și, respectiv, postoperator. Astfel, atât la examinarea preoperatorie inițială, cât și postoperator au fost obținute câte 21 de rezultate interpretabile, compararea în dinamică (pre- și postoperator) a curbelor pletismografice fiind posibilă în 20 de cazuri.

Însăși posibilitatea obținerii unor rezultate non-interpretabile ale examinării (ce au fost observate în cadrul studiului nostru în 16,17% dintre toate protocoalele înregistrate ale investigației) indică că fotoplethysmografia nu poate servi ca metodă unică, decisivă, de evaluare preoperatorie cu scop de stabilire a necesității și volumului intervenției chirurgicale. Illig și coaut. au stabilit o rată și mai elevată de înregistrare a curbelor fotoplethysmografice non-interpretabile: 20% în timpul examinării preoperatorii și 40% – postoperatorie [4]. Rezultatul non-interpretabil este considerat a fi consecința unei goliri insuficiente a gambei, sugerând o dereglare a funcției de pompă a musculaturii din regiunea anatomică respectivă. În același timp, autorii remarcă că majoritatea ulcerelor trofice venoase s-au vindecat după tratamentul chirurgical, chiar dacă la evaluarea fotoplethysmografică pre- și postoperatorie au fost înregistrate rezultate non-interpretabile. Aceasta indică asupra unui rol limitat al metodei în prognozarea evoluției clinice a patologiei venoase după operația flebologică.

Evaluarea curbelor pletismografice la întregul grup cercetat (după excluderea cazurilor cu rezultate non-interpretabile) în perioada postoperatorie a elucdat o prelungire semnificativă a timpului de reumplere față de valoarea medie preoperatorie – $20,71 \pm 1,03$ sec vs $11,19 \pm 0,83$ sec ($p < 0,0001$). Normalizarea timpului de reumplere venoasă a fost observată în 13/20 (65%) cazuri. Așadar, la bolnavii cu insufici-

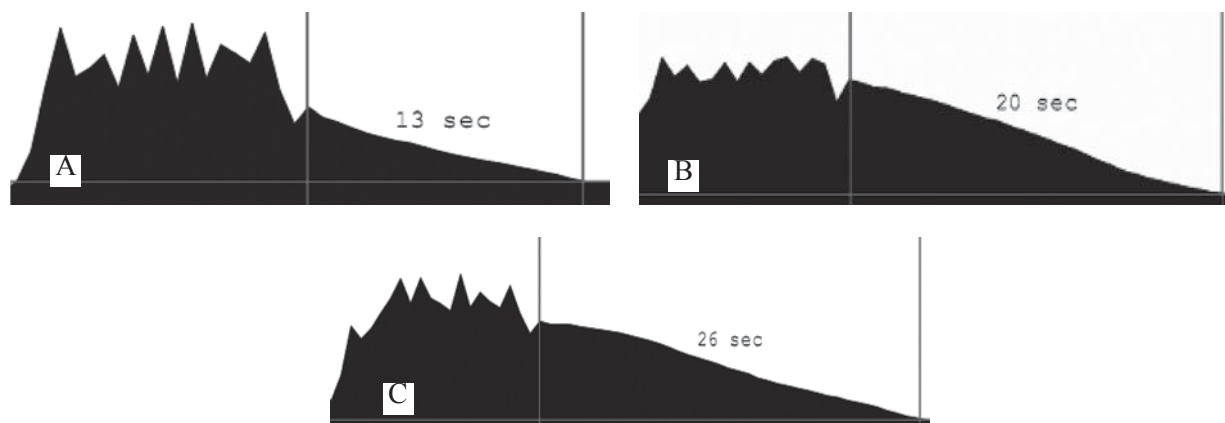


Fig. 2. Dinamica curbei fotopletismografice cu alungirea timpului de reumplere venoasă

A – Examinare preoperatorie inițială;

B – Examinarea cu garou venos pe coapsă (ameliorarea timpului de reumplere venoasă după suprimarea temporară a refluxului superficial);

C – Examinare postoperatorie (normalizarea timpului de reumplere venoasă după întreruperea perforantelor asociată cu safenectomie).

ență venoasă cronică avansată întreruperea perforantelor gambiere incompetente ca gest chirurgical izolat sau combinat cu intervenții de suprimare a refluxului venos superficial se asociază cu ameliorarea semnificativă, iar în majoritatea cazurilor – și cu normalizarea completă a timpului de reumplere venoasă, ceea ce indică asupra îmbunătățirii flebohemodinamicii membrelor inferioare afectate.

Examenul pletismografic în 7 cazuri, în care la duplex scanare nu a fost identificat reflux superficial asociat ci doar cel perforant ± profund, a elucidat o ameliorare semnificativă a flebohemodinamicii după intervenția de întrerupere a perforantelor. Aceasta s-a manifestat prin prelungirea timpului reumplerii venoase de la $13,29 \pm 1,37$ sec (valori extreme: 9 – 18 sec) în perioada preoperatorie la $19,86 \pm 2,04$ (valori extreme: 12 – 27 sec) – postoperatoriu ($P = 0,02$).

În cazurile când la duplex scanare a fost identificată prezența asociată a incompetenței sistemelor venoase superficial și perforant ± profund, fotopletismografia a fost efectuată, după cum s-a menționat mai sus, în două etape. Preoperatoriu, după evaluarea inițială standard, examenul a fost repetat cu garou venos aplicat în treimea inferioară a coapsei. Garoul a fost aplicat cu scop de a exclude temporar refluxul vertical superficial în bazinul venei safena magna. Astfel, în 13 cazuri cu reflux asociat (perforant și superficial), la examinarea preoperatorie repetată cu garou venos, a fost observată o prelungire semnificativă a timpului de reumplere venoasă față de valoarea medie inițială – $17,23 \pm 1,12$ sec vs $9,92 \pm 1,01$ sec ($p < 0,001$). Se poate presupune că lichidarea izolată a refluxului safenian în aceste cazuri ar fi ameliorat semnificativ flebohemodinamica la nivelul extremităților respective, chiar și fără întreruperea refluxului perforant. Însă, s-a

observat, că deși, după excluderea refluxului safenian prin aplicarea garoului timpul reumplerii venoase s-a ameliorat în toate cazurile, normalizarea sa (> 20 sec) a survenit doar la un bolnav – 1/13 (7,69%). În plus, la examinarea postoperatorie a bolnavilor cu reflux asociat (superficial și perforant) a fost observată o prelungire semnificativă a valorii medii a timpului de reumplere venoasă față de cea obținută preoperatoriu după aplicarea garoului – $21,23 \pm 1,31$ sec vs $17,23 \pm 1,12$ sec ($P = 0,02$), ce trebuie atribuită, în mod logic, întreruperii refluxului perforant (Fig.2).

Totodată, normalizarea timpului de reumplere venoasă la aceiași bolnavi în perioada postoperatorie după întreruperea perforantelor asociată cu safenectomie a fost observată de opt ori mai frecvent, decât după suprimarea prin garou doar a refluxului safenian – 61,53% vs 7,69% ($P = 0,002$). Normalizarea timpului de reumplere venoasă a fost observată mai des și la bolnavii după întreruperea izolată a perforantelor (ce nu au avut reflux superficial) față de cazurile în care refluxul superficial a fost suprimat prin garou la examinarea preoperatorie – 57,14% vs 7,69% ($P = 0,03$).

Rezultatele obținute în cadrul studiului nostru indică, că dereglările flebohemodinamicii la pacienții cu reflux venos patologic asociat (superficial + perforant ± profund) au fost condiționate atât de prezența refluxului orizontal, cât și a celui vertical. Totodată, se poate presupune, că la pacienții cu insuficiență venoasă cronică avansată cu reflux asociat – perforant și superficial, operațiile de suprimare izolată a refluxului superficial nu vor normaliza hemodinamica în cazurile persistenței venelor perforante incompetente, fiind necesară așadar și întreruperea acestora.

Concluzii. Fotopletismografia reprezintă o metodă neinvazivă, accesibilă de evaluare a modifică-

rilor postoperatorii ale flebohemodinamicii membrelor inferioare, însă cu un rol predictiv limitat al evoluției clinice postoperatorii în cazurile insuficienței venoase cronice avansate. În condițiile clinice menționate mai sus suprimarea doar a refluxului safenian nu va ameliora suficient hemodinamica venoasă, normalizarea acesteia survenind mult mai frecvent după asocierea întreruperii venelor perforante gambiere incompetente.

Bibliografie

1. Krijnen R.M., de Boer E.M., Bruynzeel D.P., *Epidemiology of venous disorders in the general and occupational populations*. Epidemiol. Rev., 1997; 19(2):294-309.
2. Kelechi T.J., Bonham P.A., *Measuring venous insufficiency objectively in the clinical setting*. J. Vasc. Nurs., 2008; 26(3):67-73.
3. Sarin S., Shields D.A., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D., *Photoplethysmography: A valuable noninvasive tool in the assessment of venous dysfunction?* J. Vasc. Surg., 1992; 16(2):154-162.
4. Illig K.A., Shortell C.K., Ouriel K., Greenberg R.K., Waldman D., Green R.M., *Photoplethysmography and calf muscle pump function after subfascial endoscopic perforator ligation*. J. Vasc. Surg., 1999; 30(6):1067-76.

Rezumat

Studiul curent reflectă rezultatele evaluării în timp a hemodinamicii venoase după suprimarea refluxului safenian și/sau perforant, utilizând fotoplethysmografia. Pe un lot de 19 pacienți (25 extremități) cu insuficiență venoasă cronică avansată s-a stabilit o rată de 16,17% de rezultate non-interpretabile ale curbei fotoplethysmografice, ce indică asupra unui rol predictiv limitat al metodei cu referință la evoluția clinică postoperatorie a patologiei venoase cronice. Totodată, prin fotoplethysmografie s-a stabilit că suprimarea izolată a refluxului safenian nu va ameliora suficient hemodinamica venoasă, normalizarea acesteia survenind mult mai frecvent după asocierea întreruperii perforantelor gambiere incompetente.

Cuvinte-cheie: Insuficiență venoasă cronică, membre inferioare, fotoplethysmografie.

Summary

Current study reflect the results of venous haemodynamic assessments after surgical removal of saphenous and/or perforator vein reflux, using photoplethysmography. Basing on small group, including 19 patients (25 extremities) with advanced chronic venous insufficiency a rate of 16,17% of non-interpretable results of photoplethysmographic curves was established, that indicate on limited predictive role of respective method concerning postoperative clinical evolution of chronic venous pathology. However, using photoplethysmography was showed that removal of saphenous reflux alone leading to insufficient improvement of venous haemodynamic, their normalization being observed more frequent after adding of perforator vein interruption.

Keywords: Chronic venous insufficiency, lower limbs photoplethysmography.

Резюме

В настоящей работе отражены результаты исследования при помощи фотоплетизмографии венозной гемодинамики нижних конечностей после хирургического устранения рефлюкса в подкожных и/или перфорантных венах. У 19 больных (25 конечностей) с тяжелой хронической венозной недостаточностью результаты фотоплетизмографии оказались неинформативными в 16,17% случаев, что свидетельствует о низкой прогностической ценности этого исследования для оценки послеоперационной эволюции хронических венозных заболеваний. В то же время, с помощью фотоплетизмографии было установлено, что изолированное устранение рефлюкса по подкожным венам не приводит к достаточному улучшению венозной гемодинамики. Нормализация показателей фотоплетизмографии чаще отмечается при сочетании стриппинга с прерыванием несостоятельных перфорантных вен.

Ключевые слова: Хроническая венозная недостаточность, нижние конечности, фотоплетизмография.

EXTRACȚIA FENOLILOR ȘI FLAVONOIDELOR DIN SPECIA CENTAUREA CYANUS L.

*Tatiana Chiru*¹, doctorand; dr. *Fabiana Antognoni*², prof. *Ferruccio Poli*², *Anatolie Nisteanu*¹, doctor în farmacie, profesor universitar

¹Catedra Farmacognozie și Botanică farmaceutică USMF „Nicolae Testemițanu”

²Dipartimento di Biologia Evoluzionistica Sperimentale, Università di Bologna, Bologna, Italy

e-mail: tatiana.usmf@gmail.com

Introducere

Centaurea cyanus L. este o plantă anuală, ce crește spontan în Europa și Asia de est, îndeosebi prin semănăturile de cerealiere. Costituenții chimici principali ai plantei sunt derivații flavonoidici ca: apigenina-4'-O-(6-O-malonil-glucozida)-7-O-glucuronida, apigenina-4-O-glucozida, cosmosiina, apiina, metilapigenina și metil-vitexina, centaurocianina, cianidina, rutozida, izoramnetina, izoramnetina-7-O-glucozida, naringenina și naringenina-7-O-gluco-ramnozida [4]; derivații fenilcarboxilici (acizii *cis*- și *trans*-cafeic, protocatehic și clorogenic, acizii *p*-hidroxi-benzoic, *p*-cumaric, vanilic, siringic, ferulic, salicilic, benzoic, *cis*- și *trans*-sinapic) [5]. Costituenții respectivi îi conferă plantei un spectru larg de acțiune: antiinflamator, antioxidant, imunologic, gastroprotectiv, astringent, antibacterian și antiviral [2,4,5,6]. Grație

acestor virtuți terapeutice, ne-am propus obținerea unui extract polifenolic pentru a fi utilizat ulterior la realizarea unor forme farmaceutice.

Material și metode

Produsul vegetal

Părți aeriene, flori (marginale și centrale), inflorescențe de albăstriță colectate la Centrul de Cultivare a Plantelor medicinale al USMF “Nicolae Testemițanu” Republica Moldova, mai-iulie 2006-2011 și material vegetal recoltat în luna iunie 2012 din colecția Grădini Botanice a Universității din Bologna, Italia.

Prepararea extractelor

Metoda 1

Părțile aeriene și florile (20-30 g) uscate pulverizate se extrag sub acțiunea ultrasunetului 3 ore: a) consecvent cu *n*-hexan, cloroform și metanol (3 × 10 ml/g, pentru fiecare), b) metanol, c) soluție hidroalcoolică 60%, urmată de acțiunea ultrasunetului în toate cazurile. După 24 ore de agitare continuă extractele se filtrează prin hârtia Whatman n.2 în vid, utilizând pâlnia Buchner. Extractele combinate se evaporă până la uscat la presiune redusă, temperatură de 40°C și se păstrează la -4°C până la analiză [3].

Metoda 2

Părțile aeriene (20 g) uscate și pulverizate se extrag cu diclormetan în aparatul Soxhlet, pentru înlăturarea clorofililor, lipidelor și altor compuși lipofili până la obținerea soluției puțin colorate (aprox 48 ore). Urmează extragerea timp de 20 min cu soluție hidroalcoolică 60 și 80%, sub acțiunea ultrasunetului la temperatura camerei (temperatura se menține cu ajutorul gheței) și agitare periodică. Extractul se filtrează prin hârtia Whatman n.2 în vid, utilizând pâlnia Buchner. Reziduu se reextrage de 4 ori (etanol 60 și 80%), repetând toată procedura. Solventul se evaporă la presiune redusă, temperatură de 40°C și se păstrează la -4°C până la analiză [1].

Determinarea totalului polifenolic

Conținutul totalului polifenolic în extracte de *C. cyanus* L. a fost determinat prin metoda Folin-Ciocalteu. 50 µl extract (1 µg/ml) se amestecă cu 250 µl reactiv fenolic Folin-Ciocalteu (10 x diluat), 500 µl

apă și se lasă în repaus 1 minut. Apoi se adaugă 800 µl soluție 20% Na₂CO₃, se agită și se lasă 2 ore la temperatura camerei (sau 30 min la 40°C). Absorbanța soluției se citește la 760 nm. Totalul polifenolic a extractului se exprimă în mg echivalentului acidului galic pe gram material vegetal masa uscată [8].

Determinarea totalului flavonoidelor

Totalul flavonoidelor în extracte a fost determinat spectrofotometric prin tehnica descrisă de Quettier-Deleu [7]. La 50 µl extract s-a adăugat 450 µl de metanol și 500 µl AlCl₃ (2% soluție metanolică). S-a lăsat în repaus 15 minute după care s-a măsurat absorbanța la 430 nm. Totalul flavonoidelor în extracte s-a exprimat în mg rutozidă (1mg/ml în DMSO) pe gram material vegetal (masa uscată).

Analiza statistică

Rezultatele sunt reprezentate ca o valoare medie a patru determinări cu abaterea medie statistică ± SD, calculată în programul Excel. Corelația a fost examinată utilizând coeficientul de corelație Pearson aplicând programul GraphPad Prism (version 4.0, GraphPad Software, San Diego, California, 2003). Diferențele P<0.05 au fost considerate semnificative.

Rezultate și discuții

Acțiunea diferitor factori asupra totalului polifenolic și flavonoidelor în extractele de *C. cyanus* L. obținute prin metoda 1:

• Tehnica extracției

Materialul vegetal (*Cyani herba*) a fost divizat în două părți: o parte a fost supusă extracției consecvente cu *n*-hexan, cloroform și metanol, alta – doar cu metanol. S-au stabilit diferențe semnificative în totalul polifenolilor și flavonoidelor în extractul metanolic după *n*-hexan și cloroform și a celui metanolic (P<0.0005). Extracția metanolică directă este capabilă să extragă compuși polifenolici și flavonoide mai bine comparativ cu metanolul utilizat după extracția cu solvenți nepolari (Tabelul 1).

• Tipul solventului

S-a analizat capacitatea următorilor solvenți de a extrage polifenolii și flavonoidele: *n*-hexan, cloro-

Tabelul 1

Totalul compușilor polifenolici și flavonoidelor în extractele de *C. cyanus* L. obținute prin metoda 1

Extractul <i>Cyani herba</i> , solvent	Totalul polifenolic, exprimat în echivalentul acidului galic (mg/g masă uscată)	Totalul flavonoidelor, exprimat în echivalentul rutozidei (mg/g masă uscată)	Randamentul extracției %
N-hexan	2.21±0.10	6.54±0.90	0.6
Cloroform (după extracția hexanică)	4.90±0.60		0.6
Metanol (după extracția hexanică și metanolică)	156.63±3.96	115.96±5.80	12.26
Metanol	180.47±5.66	163.29±5.17	14.47
Soluție hidroalcoolică 60%	350.92±42.07	274.28±28.92	22.76

Tabelul 2

Totalul compușilor polifenolici și flavonoidelor în extractele de *C. cyanus L.* obținute prin metoda 1 (diferite perioade de colectare)

Produsul vegetal	Faza de vegetație	Totalul polifenolic, exprimat în echivalentul acidului galic (mg/g masă uscată)	Totalul flavonoidelor, exprimat în echivalentul rutozidei (mg/g masă uscată)	Randamentul extracției, %	
<i>Cyani herba</i>	Butonizare 2011	388.81±4.6278	351.06±1.20	21.79	
	Înflorire	2011	348.87±12.05	249.55±14.97	20.39
		2007	307.72±17.03	189.02±1.19	19.17
		2010	280±6.30	169.75±7.18	16.01
<i>Cyani flores</i>	Butonizare 2011	231.06±14.97	175.68±64.36	21.90	
	Înflorire 2011	136.97±10.80	90.78±4.24	21.90	
	Sfârșitul înfloririi	2011	159.08±10.88	60.50±2.83	19.28
	Înflorire	2006	232.77±10.58	151.28±6.13	23.97
		2007	345.44±24.02	124.15±0.69	22.02
		2008	337.74±10.39	152.03±1.20	17.29
		2009	352.92±4.57	70.47±6.24	20.72

form (după extracția cu *n*-hexan), metanol (după extracția hexanică și cloroformică), metanol și soluție hidroetanolică 60%. Selectarea corectă a solventului este foarte importantă astfel încât acesta va influența direct cantitatea și calitatea compușilor extrași. Rezultatele demonstrează că totalul compușilor fenolici și flavonoidelor este maximum în extractul hidroalcoolic 60% (350.91 mgGAE/g masă uscată și 274.28 mg rutozidă/g masă uscată, respectiv). Randamentul acestei extracții este cel mai mare – 22.76% (Tabelul 1).

• *Perioada de colectare*

În baza rezultatelor anterioare, soluția hidroalco-

olica 60% a fost selectată în calitate de solvent pentru studiul influenței perioadei de colectare asupra totalului compușilor fenolici și flavonoidelor. În calitate de material vegetal au servit părțile aeriene și inflorescențele de albăstriță colectate în anii: 2006–2011, diferite perioade de vegetație (începutul înfloririi, perioada de înflorire și sfârșitul înfloririi – inflorescențele; fazele de butonizare și înflorire în masă – părțile aeriene). Luând în considerație perioada de vegetație, totalul compușilor fenolici și flavonoidelor în extractele din părți aeriene este mai mic semnificativ ($P < 0.01$) în perioada de înflorire în masă (348.87 mgGAE/g masă uscată și 249.56 mg rutozidă/g masă uscată,

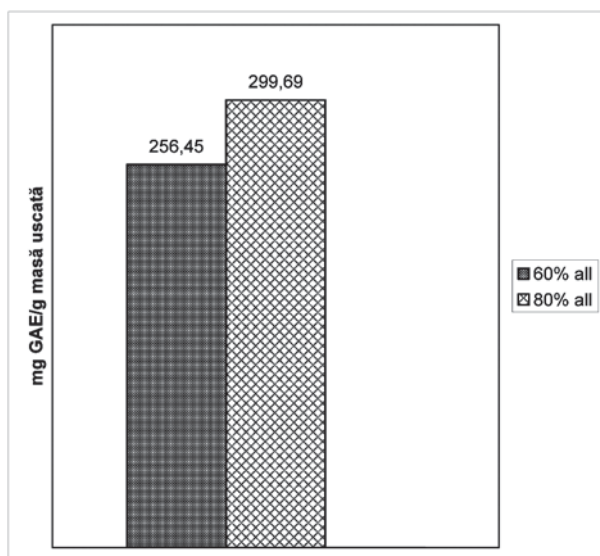


Figura 1. Totalul polifenolic exprimat în echivalentul acidului galic (mg/g masa uscată), metoda 2

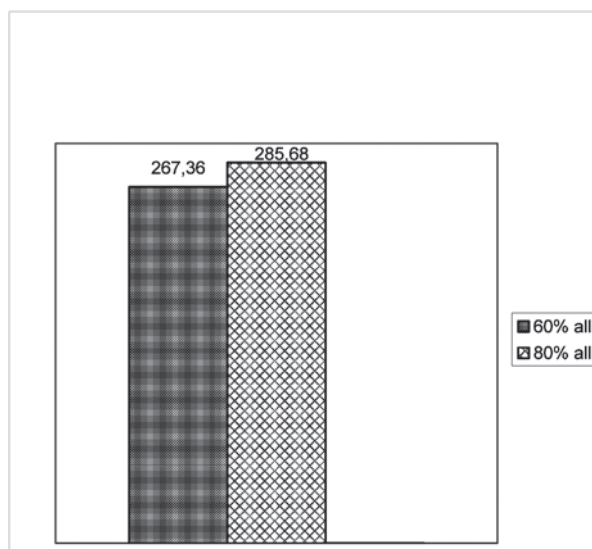


Figura 2. Totalul flavonoidelor în extracte *Cyani herba* exprimat în echivalentul rutozidei (mg/g masă uscată), metoda 2

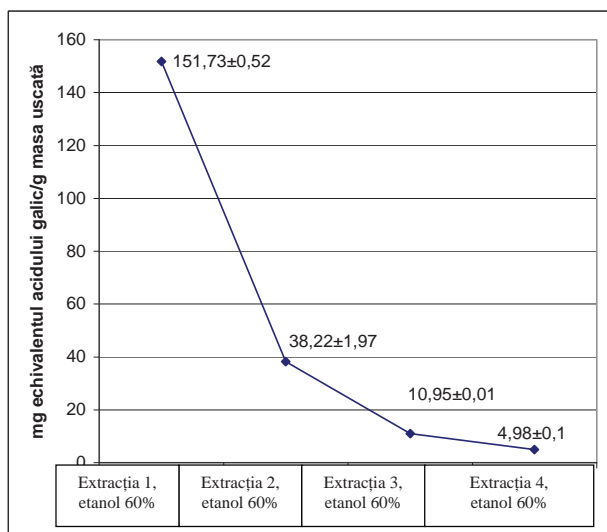


Figura 3. Efectul numărului extracțiilor asupra conținutului totalului polifenolic

respectiv) comparativ cu cea de butonizare (388.81 mgGAE/g masă uscată și 351.06 mg rutozidă/g masă uscată, respectiv). Au fost observate diferențe semnificative între extractele de *Cyani herba* colectate în 2011 și cele din 2007 ($P < 0.01$) și 2011 comparativ cu 2010 ($P < 0.001$). Pentru extractele *Cyani flores* conținutul total polifenolic și flavonoide diferă semnificativ. De exemplu, totalul fenolic este cel mai mare în extractul din inflorescențele colectate în 2009 (352.92 mgGAE/g masă uscată), comparativ cu totalul flavonoidelor colectate în aceeași perioadă (70.47 mg rutozidă/g masă uscată). Conținutul polifenolic și flavonoidelor este mai mare în inflorescențele colectate în 2006–2009 (337.74–352.92 mgGAE/g masă uscată) comparativ cu cele colectate în 2011 (136.97 mgGAE/g masă uscată). Valoarea conținutului poli-

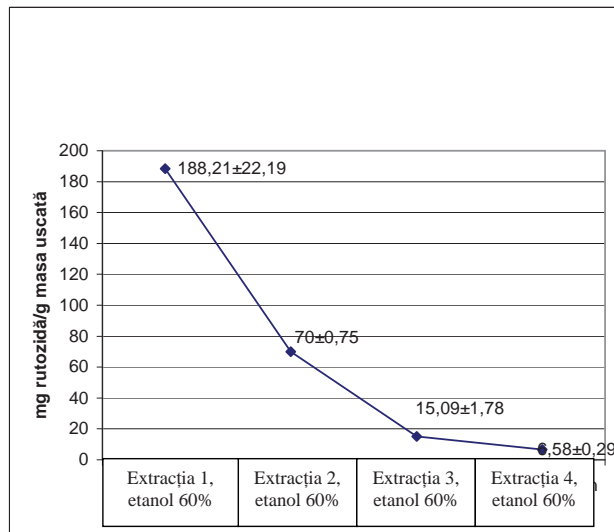


Figura 4. Efectul numărului extracțiilor asupra conținutului totalului flavonoidelor

fenolic și flavonoidelor este cea mai mare în faza de butonizare (231.06 mgGAE/g masă uscată și 175.68 mg rutozidă/g masă uscată, respectiv) (Tabelul 2).

- *Produsul vegetal*

Rezultatele obținute pentru extractele din *Cyani herba* și *Cyani flores* demonstrează că atât părțile aeriene cât și inflorescențele pot fi folosite ca sursă de polifenoli și flavonoide. Randamentul extracțiilor este aproximativ același (Tabelul 2).

Aciunea diferitor factori asupra totalului polifenolic și flavonoidelor în extractele de *C. cyanus L.* obținute prin metoda 2:

- *Concentrația soluției hidroalcoolice*

Efectul concentrației soluției hidroalcoolice asupra totalului compușilor polifenolici și flavonoidelor în extractele din *Cyani herba* este reprezentat

Tabelul 3

Totalul compușilor polifenolici și flavonoidelor în extractele de *C. cyanus L.* obținute prin metoda 2

Solventul	Totalul polifenolic, exprimat în echivalentul acidului galic (mg/g masă uscată)	Totalul flavonoidelor, exprimat în echivalentul rutozidei (mg/g masă uscată)	Randamentul extracției, %
Diclorometan	0.11±0.02	9.50±0.09	2.5
extracția 1, Etanol 60%	151.73±0.52	188.21±22.19	11
extracția 2, Etanol 60%	38.22±1.97	70.00±0.75	3.5
extracția 3, Etanol 60%	10.95±0.01	15.09±1.78	1
extracția 4, Etanol 60%	4.98±0.1	6.58±0.29	0.5
extracția 1, Etanol 80%	92.62±0.05	148.49±7.18	7.5
extracțiile 2, 3, 4, Etanol 80%	87.73±2.11	145.84±7.32	7.0
Etanol 60% (extractele combinate)	256.45	267.36±0.64	16
Etanol 80% (extractele combinate)	299.69	285.68±1.43	14.5

în figurile 1 și 2. Soluția hidroalcoolică 80% manifestă capacitate de extracție semnificativ mai mare ($P < 0.0008$ pentru totalul fenolic și $P < 0.0001$ – totalul flavonoidelor), valoarea totalului compușilor fenolici fiind 299.69 mg GAE/g masă uscată și totalul flavonoidelor – 285.68 mg rutozidă/g masă uscată, comparativ cu soluția hidroetanolică 60% (256.45 mg GAE/g masă uscată – totalul fenolilor și 267.36 mg rutozidă/g masă uscată – totalul flavonoidelor).

• Numărul extracțiilor

Numărul extracțiilor este un alt factor capabil să influențeze procesul de extracție. Conținutul totalului polifenolilor descrește de la 151.73 (prima extracție) până la 4.98 (a patra extracție) mg GAE/g DW. Pentru totalul flavonoidelor observăm aceeași succesiune - de la 188.21 (prima extracție) până la 6.58 (a patra extracție) mg rutozidă/g masă uscată, vezi figurele 3 și 4. Rezultatele efectului numărului de extracție asupra randamentului sunt reprezentate în tabelul 3. Randamentul extracției descrește semnificativ de la 11 la 0.5%.

Concluzii

Au fost obținute extracte polifenolice din părți aeriene și inflorescențe de albăstriță. S-a studiat acțiunea diferitor factori asupra totalului polifenolic și flavonoidic în extractele de *Cyani herba* și *Cyani flores*. S-a demonstrat că maximum de compuși fenolici și flavonoide se extrag cu alcool etilic de 60% sub acțiunea ultrasunetului 3 ore (3×10 ml/g). În calitate de produs vegetal se pot utiliza atât părțile aeriene (colectate în perioada de butonizare și înflorire) cât și inflorescențele de *Centaurea cyanus* L.

Bibliografie

1. Dae-Ok Kim and Chang Y. Lee. *Extraction and isolation of polyphenolics*. In: Current Protocols in Food Analytical Chemistry, 2002; Unit II.2.1-II.2.12. John Wiley & Sons, Inc.
2. Garbacki Nancy, Gloaguen V., Damas J., Bodart P., Tits M., Angenot L. *Anti-inflammatory and immunological effects of Centaurea cyanus flower-heads*. Journal of Ethnopharmacology, 1999; 68(1-3): 235–241.
3. Karamenderes C., Konyalioglu S., Khan S. and Khan I. A. *Total phenolic contents, free radical scavenging activities and inhibitory effects on the activation of NF-kappa B of eight Centaurea L. species*. Phytotherapy research 2007; 21: 488–491.
4. Litvinenko V. I., Bubencikova V. N. *Phytochemical study of Centaurea cyanus L.* Chemistry of Natural Compounds, 2007; 24(6): 672–674.
5. Muravieva D. A., Bubencikova V. N. *Phenolcarboxylic acids of the flowers of Centaurea cyanus L.* Chemistry of Natural Compounds, 2007; 22(1): 102.
6. Pîrvu L., Coprean D., Schiopu D., Colceru Mihul S. *Vegetal extracts with gastroprotective activity. Part I. Extracts obtained from Centaurea cyanus L. raw material.*

Romanian Biotechnological Letters, 2012; 17 (2): 7169–7176.

7. Quettier-Deleu, C. et al. *Phenolic compounds and antioxidants activities of buckwheat hulls and flour*. Journal of Ethnopharmacology, 2000; 72: 35–42.

8. Singleton V. L., Orthofer R. and Lamuela-Raventos R.M. *Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent*. Methods in enzymology, 1999; vol. 299: 152–177. Academic Press, San Diego, California.

Rezumat

Obiectivul prezentei lucrări a fost de a obține extracte polifenolice din *Centaurea cyanus* L. În vederea optimizării condițiilor extracției s-au analizat parametrii care pot influența procesul: tipul și concentrația solventului (etanol 60 și 80%), produsul vegetal, perioada de colectare a produsului vegetal, numărul extracțiilor. S-a demonstrat că totalul compușilor fenolici și flavonoidelor este maximum în extractul hidroalcoolic 60% (350.91 mgGAE/g și 274.28 mg rutozidă/g masă uscată, respectiv), obținut din părți aeriene colectate la începutul înfloririi.

Cuvinte-cheie: Compuși fenolici, flavonoide, *Centaurea cyanus* L.

Summary

The work was carried out to optimize the extraction conditions for the best recovery of phenols and flavonoids from *Centaurea cyanus* L. The extracts were obtained through different extraction techniques. Many factors have been established to influence the extraction efficiency, such as solvent type, solvent concentration (ethanol 60 and 80%), harvesting stage, vegetal product, number of extractions. The results indicated that the total content of phenols and flavonoids was maxima in hydroalcoholic 60% extraction (350.91 mg GAE/g DW and 274.28 mg rutin/g DW, respectively), using aerial parts of the plant collected in the budding stage.

Keywords: Phenols, flavonoids, *Centaurea cyanus* L.

Резюме

Цель данной работы является разработка способа получения полифенольного экстракта из *Centaurea cyanus* L. Было исследовано влияние различных факторов на эффективность экстракции: тип экстрагента и его концентрация (60 и 80% этиловый спирт), период сбора, лекарственное сырьё, кратность экстрагирования. Оптимальными параметрами при выделении фенольного комплекса являются: экстрагент – 60% этиловый спирт, используя траву василька синего в начале цветения.

Ключевые слова: Фенольные соединения, флавоноиды, *Centaurea cyanus* L.

TRATAMENTUL CRIO- ELECTROCHIRURGICAL AL MELANOMULUI MALIGN

Valeriu Palade, oncolog chirurg,
IMSP Institutul Oncologic

Întroducere: Melanomul malign a fost definit ca neoplazie a sistemului melanocitar, întâlnită mai frecvent la nivelul pielii, unde celulele melanice se întâlnesc pe toată suprafața corpului. Melanomul malign prezintă cea mai agresivă și imprevizibilă evoluție din toate neoplaziile cutanate și, probabil, dintre toate cancercele, acoperind o gamă largă de posibilități, de la involuția spontană a leziunilor unice, până la progresiunea rapidă spre exit independent de stadiul clinic al bolii sau de terapia aplicată [1].

Datele incidenței sunt diferite pentru fiecare zonă geografică. Creșterea expunerii la razele ultraviolete a populației genetic predispuse la îmbolnăvire de melanom malign este una din cauzele creșterii permanente a incidenței acestei maladii în ultimile decenii [2]. Melanomul este înregistrat cu mult mai frecvent la o vârstă înaintată (morbiditatea la 100 mii populație până la vârsta de 30 ani este de 0,3, iar după 70 de ani constituie 10,7/100 mii. Studiile au demonstrat că melanomul malign prevalează la vârsta între 30-50 ani [3].

Rata medie anuală de creștere a incidenței prin acest tumor în lume, este de aproximativ 5%, și este considerat unul dintre cel mai mare dintre toate tipurile de cancer, cedând numai cancerului pulmonar. În Statele Unite este de 4%, în timp ce în Rusia - 3,9% [4,5]. Potrivit В.И Чиссов și В.В.Старинский în perioada de 15 ani (1980-1995), rată de incidență standardizată de melanom de piele în Rusia a crescut la bărbați de 1,5 ori (de la 2,1 ° / 0000 la 3,2 ° / 0000), femei - de 1,7 ori (de la 2,9° / 0000 la 5,2 7° / 0000) [6].

În Republica Moldova anual se înregistrează 80-110 de cazuri de melanom malign. Incidența prin această maladie este expusă în (tabelul 1).

Tabelul 1

ANII	Cifre absolute	% ₀₀₀
2007	86	2,4
2008	81	2,3
2009	119	3,3
2010	107	3,0
2011	105	2,9

Din datele expuse vedem o evidențiere pronunțată a creșterii incidenței și în Republica Moldova [1,7].

În mediu supraviețuirea generală se menține la

cifre relativ mici și se menține în limitele de 55% la 5 ani și de 45% la 10 ani [8]. După datele mai multor autori inclusiv și ale lui Breslow factorul cel mai important de precizie a recidivei și a pronosticului final îl reprezintă profunzimea leziunii cutanate: la pacienții cu pT1 rata de supraviețuire este de peste 90%, în comparație cu pacienții cu pT3, la care rata de supraviețuire este de 20-30% [9].

În tratamentul tumorilor primare în stadiile incipiente importanța principală o are intervenția chirurgicală; în caz de diagnostic precoce nu mai puțin de 90% din pacienți pot fi tratați prin excizie. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât și metastazelor, în special celor din ganglionii regionali. Cu toate că sunt înregistrate multe progrese în managementul melanomului malign, în prezent, singurul standard al tratamentului tumorului cutanat constă în excizia chirurgicală a tumorii primare [10,11]. Disputa principală în tratamentul chirurgical al melanomului malign cutanat primar constă în aprecierea corectă a marginilor de siguranță, care după diferiți autori poate fi de la 1.0 cm până la 9-10 cm [12,13,14]. Excizia largă este modalitatea de elecție a îndepărtării tumorii. În dependență de localizarea tumorii și de alte caracteristici marja de securitate a inciziei este diferită. În funcție de nivelul de penetrare în profunzime a tumorii (nivelurile Clark) sau grosimea acesteia (Breslow) s-a decis că limita de siguranță a exciziei variază între 1 și 5 cm de la marginea tumorii primare [14, 15, 16]. Mărimea marjei de siguranță mai mare nu scade rata recidivelor locale [17].

Mareial și metode. Evaluarea s-a efectuat pe un lot de 160 pacienti cu melanom malign cutanat. Studiul fiind prospectiv - retrospectiv a inclus studiarea a peste 1100 fișe medicale a pacienților din staționar și fișe de ambulator a pacienților cu melanom malign. Pacienții au fost divizați în 2 loturi de studiu. I – lot prospectiv a inclus 80 pacienți cu melanom malign tratați după metoda elaborată de noi crio-electroexcizie. Al II-lea – lot (martor) retrospectiv a inclus 80 pacienți tratați prin metoda clasică de tratament – electroexcizia tumorului. Menționez că în loturile de studiu cota majoră a bolnavilor a fost corelată după vârstă, sex, localizarea focarului primar, în funcție de stadiu (clasificarea AJCC/TNM 2009) [18].

Criteriile de includere în studiu:

- MM confirmat histologic;
- Stadiul TNM la care a fost depistat pacientul (II și III);
- Posibilitatea efectuării criodestrucției;
- Lipsa contraindicațiilor pentru tratament chirurgical;
- Acordul pacientului.

Datele studiului au fost incluse într-o fișă – chestionar special elaborată.

Opțiuni tehnico-metodice:

- Pentru criocongelarea tumorilor s-a folosit dispozitivele CR-02 și CrioSkin.
- Drept agent termic s-a folosit Azot lichid cu t° medie minus 173°C.

- Pentru limitarea hotarelor de congelare s-a folosit dispozitiv-aplicator special elaborat personal (Brevet de invenție Nr. 423 din 22.03.2011, Certificat de inovare nr. 05/11 din 26.05.2011, Certificat de inovare Nr. 09/11 din 18.11.2011) care permite crioaplicarea pe trepte.

- Toți pacienții au semnat fișa informativă și de consimțământ din fișele medicale.

Aprecierea marjei de siguranță preoperatorie:

- După datele literaturii.
- Reieșind din localizare.
- Luând în considerație posibilitățile plastic reconstructive locale.
- Aprecierea zonei de criocongelare reeșind din aprecierea marjei de siguranță.

Criodestrucția și electroexcizia focarului primar al melanomului malign: La tratamentul pacienților din I-ul lot s-a folosit procedeul de criocongelare a tumorii în timpul intervenției chirurgicale sau crio-cauterizarea focarului primar și a metastazelor tegumentare. În Clinica de Chirurgie a Capului și Gâtului a Institutului Oncologic metoda chirurgicală-electroexcizia lărgită a tumorii este completată cu metoda criogenică ce permite fixarea momentană și devitalizarea celulelor melanomului malign. Criodestrucția tumorii se aplică preoperator după metoda elaborată de noi: Pe masa de operație în limitele țesuturilor sănătoase începe criodestrucția la 2-5 cm de la marginea tumorii cu ajutorul unui aplicator special ce permite criocongelarea pe trepte, formând un cerc de fixare împrejurul tumorii apoi se efectuează criodestrucția melanomului de 3 ori cu expoziția de 5-8 minute la temperatura de - 173°C. După aceasta se realizează electroexcizia tumorii împreună cu zona congelată în afara perimetrului de fixare. Cu bisturiul electric se înlătură în bloc pielea cu tumora, țesutul adipos subcutanat și fascia până la mușchi. Defectele tisulare posttumorale au fost închise în dependență de caz - folosind țesuturile adiacente, lambouri piezoase perforate libere, lambouri axiale. La pacienții care prezentau ganglioni limfatici măriți s-a efectuat limfodisecție ganglionară regională sau limfodisecție radicală.

Evaluarea rezultatelor tratamentului crio-chirurgical al melanomului malign: Datele primare au fost prelucrate în programul EpiInfo 6. S-au folosit următoarele criterii de evaluare cum ar fi:

- Recidivele locale.
- Apariția metastazelor noi.
- Durata aflării pacienților în staționar - în dependența de stadiu.
- Supraviețuirea la 5 ani.

Rezultate:

Tactica de tratament pe plan internațional recunoscută de toți rămâne tratamentul chirurgical atât a focarului primar cât și a metastazelor.

Elaborarea noastră - criodestrucția pe trepte a melanomului malign (Brevet de invenție Nr. 423 din 22.03.2011, Certificat de inovare nr. 05/11 din 26.05.2011, Certificat de inovare Nr. 09/11 din 18.11.2011) folosită de sinestătător sau ca etapă prechirurgicală permite fixarea și devitalizarea imediată a celulelor melanomului malign ceea ce previne răspândire intraoperatorie a celulelor melanomului malign. Cercetările au fost dinamice și au inclus 2 loturi:

- I-ul lot prospectiv a inclus 80 pacienți cu melanom malign tratați prin metoda elaborată de noi. Metoda constă în criodestrucție pe trepte a tumorului primar cu electroexcizie imediată a focarului în afara perimetrului de congelare.

- Al II-lea lot retrospectiv a inclus 80 pacienți cu melanom malign tratați prin metoda clasică de tratament care constă în electroexcizia tumorului primar în limitele siguranței oncologice propuse de oncologii clasici.

Au fost folosite metode tradiționale statistice de apreciere a calității tratamentului și supraviețuirea pacienților. Rezultatele tratamentului au fost apreciate după mai multe criterii: recidive, metastazare, zile pat, studierea morfopatologică, supraviețuirea la 5 ani.

Conform datelor statistice pacienții din a II-a grupă s-au tratat în staționar cu aproximativ 3 zile mai mult (tabelul 2).

Tabelul 2

Grupa examinată	zile pat	p<0,05
I-ul lot	17,4 ± 0,92	
Al II-lea lot	20,6 ± 1,17	

Progresare locală în primul lot nu s-a depistat, pe când în lotul II a fost progresare locală la 5 pacienți. Aceasta confirmă efectul de minimalizare a răspândirii celulelor tumorale în timpul intervenției chirurgicale.

Metastazarea în ganglionii limfatici regionali, ca și metastazarea în organe indică date mult mai benefice pentru pacienții la care s-a folosit agentul criotermic preoperator (tabelul 3).

Tabelul 3

Lotul	Mt regionali		Mt organe		p < 0,05
	pacienți	peste câte luni	pacienți	peste câte luni	
I-ul lot	18	19.21 ± 3,5	17	35.88 ± 9.13	
Al II-lea lot	23	13.56 ± 3.5	32	22,84 ± 4.03	

Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul II în I-ul lot a fost de 65.8%, pe când în lotul II a fost de numai 41.5%. Pentru stadiul III supraviețuirea 5 ani s-a înregistrat la limitele 42.8% și 26.6% respectiv.

Discuții și concluzii

În premieră a fost elaborată și folosită în practică criodestrucția pe trepte + electroexcizia tumorii primare a MM ceea ce permite fixarea momentană și evitarea răspândirii celulelor tumorale în timpul intervenției chirurgicale.

Pentru prima dată s-a efectuat un studiu comparativ amplu a rezultatelor tratamentului crio-electrochirurgical și electrochirurgical clasic a tumorului primar al melanomului malign luând în considerație mai mulți factori clinico-histologici, au fost obținute date certe de devitalizare a celulelor tumorale în urma criocongelării melanomului malign.

Rezultatele studiului vor fi un suport fundamental al criocongelării preoperatorie în tratamentul chirurgical al focarului primar al melanomului malign.

Elaborarea și implementarea metodei criodestrucției pe trepte și electroexcizia tumorii într-o singură ședință beneficiază rezultatele tratamentului chirurgical al focarului primar al melanomului malign. Metoda este simplă în aplicație, nu necesită aparate și tehnologii costisitoare.

Rezultatele pozitive ale tratamentului crio-electrochirurgical permit favorizarea mai rapidă a restabilirii pacientului după operație.

Datele studiului vor favoriza optimizarea aprecierii tacticii de tratament al pacienților cu melanom malign.

Bibliografie

1. V. Palade, C. Clim, I. Țurcanu. *MM- aspecte clinico-evolutive, tratament și pronostic*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Nr.4(13), Chișinău, 2007, p.81-95.
2. ESMO. Minimum Clinical Recommendation for Diagnosis, Treatment and Follow-up of cutaneous malignant melanoma. *Ann. Oncol.* 2005, (supl. 1), p. 66-68.
3. Лемехов В.Г. *Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи*. *Практ. Онкол.*, Москва, 2001, декабрь №8, стр.34-39.
4. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. *Меланома кожи*. С.Петербург, Наука, 1996. – с. 69.
5. Balch C. et al. *Cutaneous melanoma*. St. Louis Missouri, 1998. p. 596.

6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др., *Организационные аспекты раннего выявления злокачественных новообразований*, *Рос. онкол. журн.* 2002. № 2, С.43-45.

7. Gh. Țibîrnă, M.Gabunea, A.Doruc, *Melanomul malign cutanat: probleme epidemiologice, de diagnostic și tratament în Republica Moldova*, *Congresul III național de Dermatovenerologie (culegere de articole)*, Chișinău, 2004 p.

8. Montanara S., Luaschi A., Fedeli P. et al. *Malignant melanoma: analysis of a survey*. *Ann Oncol* 2005; 15 (2S): p.81-83.

9. Breslow A. et al. *Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma*. *J. Cutan. Pathol.*, 1979, 6, p.208-212.

10. Elder D.E. *Pathology of melanoma*. *Clin. Cancer Res.* 2006, Apr 1, 12 (7 Pt 2), p.2308-11.

11. Nahabedian M.Y. *Melanoma*. *Clin. Plast. Surg.*, 2005, Apr.32(2) p.249-259.

12. Swerdlow A.J., English J., Mackie R.M., O'Doherty C.J., Hunter J.A., Clark J, et al. *Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma*. *Br Med J [Clin. Res.]* 1986; 1555-1559.

13. Terando A., Sabel M.S., Sondac V.K. *Melanoma: adjuvant therapy and other treatment options*. *Curr Treat Opt Oncol* 2003; 4: p. 187-199.

14. Bachter D. et al. *Surgical therapy of malignant melanoma of the skin*. *Schweiz Rundsch Med. Prax.*, 2001, Feb. 22,90(8), p.307.

15. Balch C.H., et al. *Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial*. *Ann. Surg.*, 1993, p.218-262.

16. Bădulescu F. *Recomandări pentru tratamentul melanomului malign. Ghid terapeutic de referință în oncologia medicală*, Ed. Medicală, București, 2002, p.215-220.

17. Макин И.Л., Пшениснов К.П. *Меланома кожи. Избранные вопросы пластической хирургии*. Ярославская государственная Медицинская Академия. Том. 1, № 1, 1999.

18. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th edition. New York, Springer-Verlag, 2009.

Rezumat

Melanomul malign este definit ca una din cele mai agresive și imprevizibile neoplasme cutanate. În Republica Moldova anual se înregistrează până la 80- 110 de cazuri de melanom malign. Tratamentul chirurgical este unanim acceptat ca metodă de elecție. Criodestrucția tumorii are ca scop prevenirea răspândirii elementelor tumorale în plagă. Elaborarea noastră - criodestrucția pe trepte a melanomului malign folosită ca etapă prechirurgicală permite fixarea și devitalizarea imediată a celulelor MM ceea ce previne răspândire intraoperatorie a celulelor melanomului malign. Cercetarea a fost dinamică și a inclus 2 loturi: I-ul lot prospectiv a inclus 80 pacienți cu melanom malign tratați prin metoda elaborată de noi. Metoda constă în criodestrucție

pe trepte a tumorului primar cu electroexcizie imediată a focarului în afara perimetrului de congelare. Al II-lea lot retrospectiv a inclus 80 pacienți cu melanom malign tratați prin metoda clasică de tratament care constă în electroexcizia tumorului primar în limitele siguranței oncologice propuse de oncologii clasici.

Loturile au fost omologate după o serie de criterii. Rezultatele studiului arătând o supraviețuire de 65.8% pentru lotul I, și 41.5% pentru lotul II la stadiul II (clasificarea AJCC/TNM 2009) corespunzător 42.8% pentru lotul I și 26.6% pentru lotul II, stadiul III. Rezultatele studiului vor fi un suport fundamental al criocongelării preoperatorie în tratamentul chirurgical al focarului primar al melanomului malign. Dovezile obținute evidențiază efectul de fixare momentană și devitalizare a celulelor tumorale ale melanomului malign.

Cuvinte-cheie: Melanom malign, incidență, tratament crio-chirurgical, supraviețuire.

Summary

Malignant melanoma is defined as one of the most aggressive and unpredictable skin tumors. In Moldova annual records up to 80 to 110 cases of malignant melanoma. Surgery is widely accepted as a method of choice. Cryosurgery of the tumor aims at preventing the spread of tumor elements in the wound. Our method consists in a staged cryosurgery of melanoma as a presurgical stage allows for immediate fixation and devitalization of MM cells which also prevents intraoperative spread of melanoma cells. Our research included 2 groups: group I (prospective) included 80 patients malignant melanoma treated by the method developed by us. The method consists in cryosurgery of the primary tumor followed by immediate excision of the tumor outside the freezing perimeter. Retrospective group II included 80 patients with malignant melanoma treated by the classical treatment of excision of the primary tumors in cancer safety limits proposed by oncologists classics. Lots were approved after a series of criteria. The study results showing a 65.8% survival for lot I, and 41.5% for group II to stage II (AJCC classification / TNM 2009) corresponding to 42.8% for group I and 26.6% for group II, stage III. Study results will be a fundamental support for cryosurgery of the tumor preoperative in surgical treatment of

primary malignant melanoma. Evidence obtained shows the effect of momentary fixation and devitalization of malignant melanoma tumor cells.

Keywords: Malignant melanoma, incidence, cryosurgery, survival.

Резюме

Злокачественная меланома определяется как одна из самых агрессивных и непредсказуемых злокачественных опухолей кожи. В Молдове ежегодно выявляются до 80-110 случаев злокачественной меланомы. В качестве метода выбора широко признан хирургический метод лечения первичной опухоли. Криодиструкция опухоли направлена на предотвращение распространения опухолевых элементов в ране. Наша разработка, пошаговая криодиструкция злокачественной меланомы используемая в качестве предоперационного этапа позволяет моментанную фиксацию и девитализацию злокачественных клеток меланомы, что предотвращает интраоперационное распространения клеток меланомы. Исследование динамично и включает две группы: I-ая группа составила 80 пациентов со злокачественной меланомой леченных по методике, разработанной нами. Суть метода состоит в криодиструкции первичной опухоли с одномоментной эксцизией опухоли вне периметра замораживания. Во II-ой группе (ретроспективной) вошли 80 больных со злокачественной меланомой, леченные по классической методике т.е. эксцизия первичной опухоли в пределах онкологически безопасных границ.

Группы были совместимы по ряду критериев. Результаты исследования показывают на 65.8% за выживание I-ой, и 41.5% для II-ой группы со II-ой стадией процесса (классификация AJCC / TNM 2009) и соответственно 42.8% для I-ой группы и 26.6% для II-й группы, III-ей стадии. Результаты исследования должны быть фундаментальной поддержкой предоперационной криодиструкции во время хирургического лечения первичной злокачественной меланомы.

Ключевые слова: Злокачественная меланома, заболеваемость, криохирургия, выживаемость.

REFERATE GENERALE

VARIABILITATEA RITMULUI
CARDIAC CA MARKER DE REGLARE
VEGETATIVĂ

Lilia Romanciuc, dr. med., asist. univ.,
Ninel Revenco, dr. hab., prof. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
e-mail: romanciuc@rambler.ru

Introducere. Definiția variabilității ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, ce se estimează prin evaluarea complexelor QRS succesive pe traseele ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe traseele ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp. Există două metode de analiză a variabilității ritmului cardiac, și anume: analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare echivalentă [1, 5, 18].

Aplicația clinică a variabilității ritmului cardiac. Sistemul nervos vegetativ deține un rol important în răspunsul organismului uman la diferiți stimuli interni și externi care pot modifica homeostazia. Parametrii variabilității ritmului cardiac înalți reprezintă un semnal de bună adaptare a organismului uman în condiții normale și patologice ce caracterizează subiectul sănătos cu mecanism eficient autonom. Parametrii variabilității ritmului cardiac scăzuți demonstrează adaptarea sistemului nervos autonom insuficient și anormal [9, 25]. Aprecierea valorilor modificate ale acestor parametri are o importanță majoră în evaluarea de efect a tratamentului în diferite maladii [17].

S-a demonstrat că disfuncția sistemului nervos autonom poate complica estimarea clinică în cazul pacienților critici: cu traume, septicemie, dereglări neurologice și afecțiuni cardiovasculare. Suportul funcției sistemului nervos vegetativ oferă informație utilă în prognozarea precoce, stratificarea riscului și strategii de tratament. Aprecierea variabilității ritmului cardiac este simplă în efectuare, accesibilă, noninvazivă și nu este costisitoare [14]. În unele studii se afirmă, că reducerea variabilității ritmului cardiac are importanță majoră în prognozarea la pacienții cu infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă congestivă și diabet zaharat [20]. Conform datelor meta-analizei a 5 trialuri mari cu includerea a 3489

pacienți post- infarct miocardic acut s-a demonstrat că pacienții cu SDNN < 70 msec în evaluarea ECG 24 de ore au o șansă de patru ori mai mare de a deceda în următorii 3 ani [4].

J. Freeman și colab. (2006) au apreciat variabilitatea ritmului cardiac pentru a estima balanța între sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic, ei sugerând că diminuarea variabilității ritmului cardiac de repaus este asociată cu risc înalt de aritmie fatală și moarte de cauză cardiacă [7]. Date analogice au relatat și A. Lammers și colab. (2010) în studiul efectuat pe un lot de copii cu hipertensiune arterială pulmonară severă idiopatică și asociată, evaluați curs de 19 luni cu determinarea parametrilor statistici în timp real ai variabilității ritmului cardiac. Rezultatele studiului au relevat valori scăzute ale parametrilor statistici în timp real SDANN și SDNN ($p < 0,05$). Astfel, determinarea variabilității ritmului cardiac este o metodă utilă, noninvazivă pentru aprecierea prognosticului nefavorabil [11].

Multiple studii au demonstrat interrelația dintre balanța autonomă și creșterea morbidității și mortalității prin afecțiuni cardiovasculare, în care variabilitatea ritmului cardiac poate fi utilă pentru aprecierea dezechilibrului între sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic. Scăderea parametrilor de variabilitate a ritmului cardiac la pacienții cu maladie cardiovasculară cunoscută poate condiționa apariția altor factori de risc [23].

N. Macarenco a observat la subiecții examinați, că după stresul emotiv provocat de susținerea examenului de sesiune, activarea sistemului umoral, metabolic și a sistemului nervos vegetativ simpatic cu diminuarea efectului parasimpatic asupra ritmului cardiac [12]. Conform unor cercetări, disfuncția sistemului nervos vegetativ este mecanismul prin care stresul psihosocial se implică în declanșarea dereglărilor funcționale somatice [22]. A. Uusitalo și colab. (2011) au demonstrat că modificările în funcția sistemului nervos vegetativ corelează cu factorul de stres ce induce creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare [24].

B. Galland și colab. (2000) au menționat o problemă în evaluarea semnificației variabilității RR la copil, care este indusă de faptul că maturizarea sistemului autonom este un proces dinamic în timpul primului an de viață fiind dificilă diferențierea modificărilor fiziologice de cele patologice. Astfel variabilitatea RR crește între vârsta de 1 și 3 luni, atinge

un platou în jurul vârstei de 3-4 luni și înregistrează o nouă creștere la vârsta de 6 luni. Modificările patologice ale tonusului autonom la sugar, reflectate de variabilitatea frecvenței cardiace ar putea fi corelate cu sindromul de moarte subită a sugarului [8].

Dependența variabilității ritmului cardiac de efortul fizic a fost cercetată într-un studiu randomizat la 305 copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani cu practicarea efortului fizic în cadrul programului școlar timp de 12 luni. Rezultatele cercetărilor au evaluat parametrii spectrali majorați ai variabilității ritmului la finele studiului față de valorile inițiale calculate [15].

Alte cercetări indică studierea impactului de gen asupra modulării autonome cardiovasculare cu determinarea: variabilității ritmului cardiac, variabilității TA și sensibilității baroreflexelor, în urma cărora s-a demonstrat, că dezechilibrul între sistemul nervos vegetativ simpatic și parasimpatic crește riscul prevalenței maladiilor cardiovasculare la sexul feminin [26].

Unele studii clinice au remarcat lipsa normativelor curente de măsurare a parametrilor variabilității ritmului de scurtă durată. Datele studiilor publicate în anii 1997-2008 și măsurările asupra parametrilor variabilității ritmului de scurtă durată la indivizi sănătoși conform rezultatelor a 44 studii cu 21438 participanți au reflectat valori mai joase în comparație cu valorile variabilității ritmului cardiac incluse în normativele Ghidului din 1996 cu variații largi interindividuale pentru parametrii spectrali [16].

Un alt studiu a constatat că copiii obezi au prezentat modificări în activitatea sistemului nervos vegetativ. La copiii cu exces ponderal s-a documentat diminuarea variabilității ritmului cardiac prin activizarea parasimpatică [25].

În ultimii ani în literatură se remarcă rolul important de reglare a sistemului nervos vegetativ asupra FCC. JY. Chen și colab. (2011) au examinat influența sistemului nervos vegetativ asupra FCC într-un studiu randomizat la 495 subiecți cu evaluarea parametrilor statistici și spectrali ai variabilității ritmului cardiac la tredmil. Testul tredmil a fost considerat pozitiv la pacienții tineri cu valori crescute ale FCC. Rezultatele cercetărilor au demonstrat corelări directe medii ale FCC cu parametrii statistici SDNN (0,34; $p < 0,001$), RMSSD (0,37; $p < 0,001$) și o slabă corelare cu parametrii spectrali LF (0,21; $p < 0,001$), HF (0,13; $p < 0,01$) și parametrii totali (0,22; $p < 0,001$) [6].

Alte cercetări care au urmărit parametrii de variabilitate a ritmului cardiac la copiii originari din Asia și Europa nu au constatat diferențe semnificative la criteriu rasă și sex pentru parametrii statistici în timp real. Diferențe s-au sesizat pentru parametrii spectrali ai variabilității ritmului cardiac la fetițele de origine

asiatică, acestea au prezentat valori mai mari ale raportului LF/HF față de băieții [19].

Au fost realizate câteva studii care s-au axat pe identificarea variabilității reglării vegetative a ritmului cardiac în timpul adaptării la altitudine înaltă, scopul a inclus analiza influenței altitudinii înalte, vârstei și sexului asupra variabilității ritmului cardiac și a particularităților de vârstă a reglării vegetative la copii. Studiul a inclus 280 de copii de vârstă școlară și a demonstrat influența sistemului nervos vegetativ parasimpatic asupra parametrilor spectrali a variabilității ritmului cardiac, cu micșorarea FCC și mărirea TA la copiii ce se aflau la altitudine înaltă în comparație cu altitudinea joasă [13]. Un studiu similar a fost efectuat la copiii sănătoși în funcție de altitudine, creșterea altitudinii majorând parametrii SDNN, HF și parametrii spectrali totali, cu diferențe la fetițe care au prezentat valori mai joase în comparație cu băieții. Rezultatele studiului au determinat dependența variabilității ritmului cardiac de altitudine, creșterea acesteia elevând parametrii de variabilitate a ritmului cu activitate parasimpatică a sistemului nervos vegetativ [21]. N. Kazuma a examinat ritmul biologic al variabilității ritmului cardiac la copiii cu dereglare ortostatică, prin analiza parametrilor spectrali și a demonstrat utilizarea valorii maxime a raportului LF/HF drept ritm biologic pentru a explica patofiziologia dereglărilor ortostatice. Variațiile diurne ale sistemului autonom se pot implica drept factor declanșator al sincopelor în orele dimineții prin activarea sistemului nervos vegetativ simpatic [10].

Studii experimentale și clinice ce au vizat disbalanța sistemului nervos vegetativ au demonstrat importanța etiologică a acesteia în declanșarea aritmiilor ventriculare la copii. Cercetările au inclus 31 copii cu aritmii ventriculare (extrasistole și tahicardii idiopatice) și 23 copii sănătoși. La acești copii variabilitatea ritmului cardiac a fost evaluată în raport cu valorile de referință de vârstă și sex. Rezultatele cercetărilor au relevat la copiii cu aritmii ventriculare idiopatice valori scăzute ale parametrilor statistici ai variabilității ritmului [3]. B. Bjelakovic și colab. (2010) în cercetările efectuate la copiii cu aritmie ventriculară indusă de efort au documentat valori majorate ale parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac cu activitate simpatică a sistemului nervos vegetativ. Determinarea variabilității ritmului cardiac este recomandată ca metodă diagnostică în controlul sistemului nervos vegetativ la copiii cu aritmii ventriculare induse de efort fizic [2].

Concluzii

1. Variabilitatea ritmului cardiac se înscrie printre markerii generali de risc a morții subite, iar in-

dicile de variabilitate a ritmului cardiac se utilizează pe punctul de test diagnostic și de prognostic atât la sănătoși cât și în diverse patologii: afecțiuni cardiovasculare, disfuncții vegetative, afecțiuni respiratorii cronice, patologii endocrine și neurologice.

2. Parametrii statistici în timp real și cei spectrali ai variabilității ritmului cardiac sunt calculați pe traseele ECG de monitorizare Holter curs de 24 ore. Obiectivele monitorizării Holter ECG aplicate la copii includ surprinderea simptomelor aritmice, evaluarea riscului în caz de afectare cardiacă și urmărirea ritmului cardiac în tratamentul farmacologic al unei aritmii.

Bibliografie

1. Akutsu Y. et al., *The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia*. Journal of Nuclear Medicine, 2009; vol. 50(1): 61-67.
2. Bjelakovic B., Ilic S., Chouliaras K., *Heart rate variability in children with exercise – induced idiopathic ventricular arrhythmias*. Pediatric Cardiology, 2010; vol. 31(2): 188-194.
3. Bjelakovic B., Vukomanovik G., Vukomanovik V., *Heart rate variability in children with idiopathic ventricular tachycardia*. Clinical Autonomic Research, 2007; vol. 17(3): 153-159.
4. Buccelletti E. et al., *Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and meta-analysis [Review 35 refs]*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2009; vol. 13(4):299-307.
5. Camm J. et al., *Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Eur. Heart J, 1996; vol. 17: 353-381.
6. Chen JY. et al., *Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals*. Heart et Vessels, 2011; vol. 26(3): 282-288.
7. Freeman J. et al., *Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise*. Progress in Cardiovascular Diseases, 2006; vol. 48(5): 342-362.
8. Galland B. et al., *Factors affecting heart rate variability and heart rate response to tilting in infants aged 1 and 3 months*. Pediatric Research, 2000; vol. 48: 360-368.
9. Kleiger R. et al., *Heart rate variability: measurement and clinical utility*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2005; vol. 10: 88-101.
10. Kula Serdar, Rana Olgunturk, F. Seder Tunaoglu., *Distribution of syncopal episodes in children and adolescents with neurally mediated cardiac syncope through the day*. Europace, 2005; vol. 7: 634-637.
11. Lammers A., Munnery E., Hislop A., *Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary arterial hypertension*. International Journal of Cardiology, 2010; vol. 142(2): 159-165.
12. Makarenko N., Lizogub V., Yukhimenko L., *Reactions of the autonomic nervous system of students with different characteristics of higher nervous activity in the situation of examination stress*. Human physiology, 2006; vol. 32(3): 368-370.
13. Makimbetova C., *Variability of vegetative regulation of childhood cardiac rhythm during high altitude adaptation*. German Medical Science. 33rd International Congress on Electrocardiology, Cologne, 28.06.-01.07.2006, Düsseldorf, Köln, 2007; vol. 6: 145.
14. Mazzeo AT. et al., *Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2011; vol. 55(7): 797-811.
15. Nagai N., Hamada T., Kimura T., *Moderate physical exercise increases cardiac autonomic nervous system activity in children with low heart rate variability*. Child Nervous System, 2004; vol. 20(4): 209-214.
16. Nunan D., Sandercock G.R., Brodie D.A., *A quantitative systematic review of normal values for short term heart rate variability in healthy adults [Review]*. Pacing et Clinical Electrophysiology, 2010; vol. 33(11): 1407-1417.
17. Omerbegovic M., *Analysis of heart rate variability and clinical implications [Review 33 refs]*. Medicinski Arhiv, 2009; vol. 63(2): 102-105.
18. Priori S. et al., *Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2001; vol. 22: 1374- 1450.
19. Reed K., Warburton D., Whitney C., *Differences in heart rate variability between Asian and Caucasian children living in the same Canadian Community*. În: Appl. Physiol. Nutr. Metab, 2006; vol. 31: 1-6.
20. Routledge FS. et al., *Improvements in heart rate variability with exercise therapy [Review 89 refs]*. Canadian Journal of Cardiology, 2010; vol. 26(6): 303-312.
21. Sharshenova A., Majikova E., Kasimov O., *Effects of gender and altitude on short – term heart rate variability in children*. Anadolu Kardiyoloji Derjisi, 2006; vol. 6(4): 335-339.
22. Tak L.M. et al., *As good as it gets? A meta – analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders [Review 91 refs]*. Biological Psychology, 2009; vol. 82(2): 101-110.
23. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F., *The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors [Review 90 refs]*. International Journal of Cardiology, 2010; vol. 141(2): 122-131.
24. Uusitalo A. et al., *Heart rate variability related to effort at work*. Applied Ergonomics, 2011; vol. 42 (6): 830-838.
25. Van der Wall., Schaliij M., *Mitral valve prolapse: a source of arrhythmias? The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2010; vol. 26(2): 147-149.
26. Verma S., Mesana T.G., *Mitral valve repair for mitral valve prolapse [Review 54 refs]*. New England Journal of Medicine, 2009; vol. 361(23): 2261-2269.

Rezumat

Frecvența cardiacă este un indicator pentru modificările în funcționalitatea sistemului nervos autonom. Studiile privind variabilitatea ritmului cardiac au un rol de diagnostic și de prognostic în examinarea fizică a oamenilor sănătoși, sportivi și în diferite tulburări patologice. Riscul de aritmii la copiii cu prolaps de valvă mitrală este greu de estimat, dar nu trebuie să fie ignorat din cauza prevalenței înalte a bolii în rândul populației generale.

Cuvinte-cheie: Ritm cardiac, sistemul nervos autonom, aritmii.

Summary

Heart rate represents an indicator for changes in autonomous nervous system functionality. Studies on heart rate variability have a diagnostic and prognostic role in physical examination of healthy people, athletes and different pathologic disturbances. The risk of arrhythmias in children with mitral valve prolapse (MVP) syndrome is hard to estimate but should not be ignored because of high prevalence of the disease in population.

Keywords: Heart rate, autonomous nervous system, arrhythmias.

Резюме

Сердечный ритм является индикатором изменений в автономной нервной системе. Исследования по variability сердечного ритма имеют диагностическую и прогностическую роль в физическом осмотре здоровых людей, спортсменов и различных патологических нарушений. Риск развития аритмий у детей с пролапсом митрального клапана трудно оценить, но не следует игнорировать из-за высокой распространенности болезни среди населения.

Ключевые слова: Ритм сердца, автономная нервная система, аритмии.

IMPACTUL STRESULUI OXIDATIV ASUPRA MIocardULUI ÎN OPERAȚIILE PE CORD CU CIRCULAȚIE EXTRACORPORALĂ

Irina Grosu, doctorand

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie
„Chiril Draganiuc”, SCR Laboratorul
clinic-biochimic, subdiviziunea urgență

Stresul oxidativ este conceptual definit drept un fenomen biologic determinat de excesul de radicali liberi ai oxigenului (RLO) și azotului la nivel tisular, care pot interacționa cu structurile celulare, alterând structura și funcția acestora. Țintele principale ale

RLO reprezentați prin anionul superoxid, radicalul hidroxil și peroxidul de hidrogen sunt fosfolipidele și proteinele plasmalemei, membranelor organelor celulare, enzimelor, transportatorilor intracelulari etc.

Rolul stresului oxidativ în afecțiunile cardiovasculare este vehiculat pe un suport bine fondat prin evidențe experimentale și clinice [1]. Semnificația fiziopatologică a stresului oxidativ este deosebită în impactul condiționat de operațiile pe cord cu circulație extracorporală (OCCE), în cadrul cărora ischemia miocardului este urmată de redresarea circulației coronariene, iar fenomenele inerente sunt atribuite așa numitului sindrom „ischemie-reperfuzie”. Complexitatea patogenetică a sindromului „ischemie-reperfuzie” reprezintă un obiectiv relevant al cercetărilor fundamentale și clinice în cardiologie demarate odată cu descrierea primei soluții cardioplegice în 1955 de către D. Melrose și colab. [2].

Dovezile acumulate relevă că cauzele activării stresului oxidativ miocardic în OCCE sunt: 1) sinteza exagerată a RLO și 2) incompetența sistemului antioxidant al miocardului afectat (e.g. injuriile ischemiei, valvulopatii). În viziunea clasică componentele cheie ale sistemului antioxidant sunt: enzimele - superoxid dismutazele (CuZn-SOD localizată în citozol, Mn-SOD cantonată în mitocondrii și cea extracelulară EC-SOD detectată în matricea extracelulară), catalaza, lactoperoxidaza, glutation peroxidaza, peroxiredoxina și altele.

Pe perioada ischemiei formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen este determinată predilect de 3 circumstanțe.

Prima, cea inițială, definește capacitatea aparatului mitocondrial de a elibera cantități crescute de anion superoxid în instalarea ischemiei cu ultraj asupra sintezei aerobe a energiei.

A doua, este determinată de autooxidarea catecolaminelor declanșată de ischemia de durată, în primul rând a norepinefrinei eliberată excesiv din terminațiile simpatice stocate în interstițiul miocardic. Catabolizarea norepinefrinei este o cale de formare a RLO (peroxidul de hidrogen), iar cercetările efectuate la nivel molecular demonstrează că inhibiția acestei enzime prin clorgilină diminuează intensitatea stresului oxidativ, triggerii ai apoptozei și enzime intracelulare de conversie a citokinelor proinflamatoare [3].

A treia, se diferă în fond la o fază tardivă a ischemiei, promovând formarea excesivă a RLO prin intermediul acidozei și activării macrofagilor. Pe de altă parte efectul acidozei asupra apoptozei endotelocitelor arterelor coronariene izolate de șobolan, mediate prin caspaza-12, este considerabil augmentat [4]. Activarea macrofagilor pe perioada ischemiei este mediată și prin citokinele proinflamatoare, expresia cărora

de asemenea este influențată de RLO și controlată de către factorul nuclear-kappaB (NK-kappaB).

În perioada de reperfuzie oxigenul este triggerul stresului oxidativ. În al doilea rând, neutrofilele circulante sunt prin intermediul moleculelor de adeziune intercelulară și chemokinelor expresate în timpul ischemiei reținute parietal, iar degranularea lor se impune prin eliberarea în exces a anionului superoxid, peroxidului de hidrogen și mieloperoxidazei. Acest proces este stimulat prin selecție, integrinele beta2, citokine (în special IL-17alpha), RLO, produsele peroxidării lipidice, factorii neuroendocrini etc. [5, 6].

M. Caputo și colab. (2005) au demonstrat pe un lot de 59 de copii operați pentru By-pass cardiopulmonar activarea stresului oxidativ, atât în ischemie, cât și reperfuzie, prin majorarea concentrației dialdehidei malonice și peroxizilor lipidici, fapt ce s-a asociat cu creșterea nivelelor circulante ale IL-6, IL-8 și activarea complementului C3 [7]. Autorii au remarcat eficiența superioară a cardioplegiei normoterme (35-37°C) față de cea hipotermică (28°C). Nivelul troponinei I estimat pe o perioadă de 24 de ore a fost de asemenea mai mic în grupul pacienților la care s-a aplicat cardioplegia normotermică. Evidențe similare sunt relatate și de Y. Durandi (2010) privind eficiența cardioplegiei calde anume grație unui impact prooxidant redus, iar markerii respectivi, cât și ai defensivei antioxidante se corelează autentic cu gradul alterării miocardului [8]. În alt studiu s-a demonstrat că markerii stresului oxidativ au o dinamică distinctă în funcție de gradul de oxigenare a cardioplegiei [9]. Astfel, cardioplegia normooxică controlată ($PO_2 = 50$ mm Hg) este mai benefică în acest sens comparativ cu soluția hiperoxică ($PO_2 = 150-180$ mm Hg), în cadrul căreia și răspunsul inflamator estimat prin citokinele TNF-alpha și IL-8 s-a decelat estompat.

R. Nowicki și colab. (2010) au evaluat activitatea stresului oxidativ determinând în sângele sinusului coronarian concentrația dialdehidei malonice și activitatea superoxid dismutazei pe diferite perioade ale ischemiei miocardului protejat prin cardioplegia caldă și imediat după redresarea circulației coronariene [10]. Aplicând metoda TUNEL în vederea detectării semnelor de alterare a nucleelor cardiomiocitelor iminente apoptozei celulare s-a stabilit, că sindromul ischemie/reperfuzie se manifestă prin creșterea ratei apoptozei, aceasta fiind în raport direct cu conținutul dialdehidei malonice și indirect cu activitatea superoxid dismutazei. Rata apoptozei de asemenea s-a corelat cu nivelele circulante ale creatinkinazei MB și troponinei I [10].

Expresia IL-8, citokinei derivate de celulele endoteliale sub acțiunea RLO care posedă efect puternic chemoatractant față de neutrofile, crește semnificativ

în OCCE pe fondalul reducerii glutationului și catalazei [11].

Deși estimarea RLO *per se* este indicatorul cel mai veritabil al stresului oxidativ, această abordare nu este materializată din cauza timpului de înjumătățire foarte scurt al radicalilor (20-60 s). Y. Kanaoka și colab. (2010) propun în acest context determinarea metaboliților RLO prin spectrofotometriere în asocieră cu evaluarea activității biologice antioxidante [12]. M. Jablonska și colab. (2008) într-un studiu pilot au identificat de asemenea creșterea activității catalazei și superoxid dismutazei în eritrocite după 18 și, mai mult, după 42 ore de la OCCE, deși în primele 3 ore postoperatorii markerii sistemului antioxidant rămân diminuați sub nivelul preoperator [13].

Mecanismele impactului stresului oxidativ asupra miocardului.

Cele mai pertinente privite *per ansamblu* reperfuziei sunt:

- Alterarea membranelor celulare și a structurilor intracelulare datorită peroxidării lipidelor saturate, fosfolipidelor și proteinelor de către RLO, fapt ce conduce la perturbarea barierelor celulare și echilibrului hidro-salin, la evoluția acidozei care periclitează activitatea diferitor enzime (e.g. activarea proteazomelor sporește degradarea proteolitică) și funcționalitatea carierilor de transport transmembranar a substanțelor biochimice, inclusiv a glucozei. Peroxizii și hidroperoxizii lipidici formați în exces în asocieră cu RLO modifică afinitatea receptorilor față de factorii paracrini și neuroendocrini naturali. Alterarea sarcolemei de către anionul superoxid și radicalul hidroxil poate fi un factor de potențare a leziunilor severe ale celulelor cardiace caracteristice sindromului ischemie-reperfuzie, estimate prin elevarea maximă a nivelelor circulante ale mioglobinei după 1 oră, a troponinelor T și I după 2 ore și creatinkinazei MB după 6-8 ore de la OCCE.

- Conform opiniei expuse de R. Mentzer și D. Shiley (2011), una din exigențele importante ale cardioplegiei constă în prevenirea evoluției fenomenului „stunning” (siderării miocardului) și necrozei miocardului, care acționează în detrimentul restabilirii funcției inotrope a cordului (în special a miocardului subepicardic și hipertrofiat) după redresarea circulației coronariene [14].

- Activarea apoptozei, declanșată pe perioada ischemiei și accentuată în deosebi în reperfuzie nu numai a cardiomiocitelor dar și a endoteliocitelor. Sunt oportune în plan conceptual datele oferite de I. Birde și colab. (1997) care demonstrează că serul recoltat de la pacienții după 1, 6 și 12 ore de la OCCE au indus apoptoza celulelor endoteliale în cultură, contrar serului recoltat de la voluntarii sănătoși [15]. Altera-

rea membranei celulare în cadrul peroxidării lipidelor, edemațierea celulei, rupturile de membrană sunt fenomene vizate cu rol trigger asupra apoptozei [16].

- Activarea metaloproteinazelor 1-9 (colagenazele și gelatinazele) în stresul oxidativ este în parte mediată prin receptorii LOX-1 și protein-kinaza p38 și reprezintă un factor trigger de reorganizare a matricei extracelulare a arterelor coronariene și potențare a inflamației. Studii recente relevă acțiunea nemijlocită de afectare a funcției contractile a cardiomiocitului proprie, de exemplu, metaloproteinazei 2 sau gelatinazei A [17].

Remedii ce modulează impactul stresului oxidativ suplinite la cardioplegie. Acestea se referă în majoritatea cazurilor la administrarea remediilor cardioprotectoare în soluția cardioplegică (cristaloidă, mixtă, sangvină, hipotermică sau normotermică).

- N-acetilcisteina, scavenger al RLO. Datele obținute justifică aplicarea acestui remediu și confirmă semnificația efectului benefic asupra cardioprotecției [18].

- Allopurinol, inhibitorul xantinoxidazei, contribuie la atenuarea formării RLO în cadrul convertirii biochimice a hipoxantinei în xantină. Administrarea perioperatorie a allopurinolului s-a impus prin ameliorarea dinamicii markerilor stresului oxidativ și ai injuriilor miocardului atribuite sindromului ischemie-reperfuție, precum și a restabilirii funcției ventriculului stâng după arestul cardiac [19].

- Agoniștii receptorilor adenozei (mai des A₁) sau infuzia chiar a adenozei. Cardioprotecția prin adenozină se anunță eficientă vizavi de prevenirea fibrilației atriale postoperatorii și a evoluției miocardului siderat [20].

- Administrarea antioxidantilor naturali sau a remediilor cu acțiune antioxidantă. Este actuală utilizarea modulatorilor naturali ai cordului cu proprietăți antioxidante, cum ar fi taurina, aminoacid care reglează homeostazia calciului în cardiomiocit. De regulă este administrat i/v sau *per os* (3-6 g/zi) cu până la 7 zile înainte de OCCE [21]. Acțiunea captatorului de RLO s-a manifestat prin micșorarea în reperfuție a nivelului circulant al dialdehidei malonice, troponinelor T și I, creatinkinazei MB și ameliorarea restabilirii funcției cardiace [22].

- Inhibiția pompei ionice Na/H prin caropiride. Demonstrează efect benefic asupra echilibrului acido-bazic și stresului oxidativ, în deosebi accentuat în cazul precondiționării ischemice a miocardului. Odată cu optimizarea pH se constată reducerea postoperatorie a dialdehidei malonice.

Totodată, estimarea stresului oxidativ se anunță însemnată în vederea aprecierii avantajului și fezabilității de protecție a miocardului proprie cardioplegi-

ei, inclusiv a manevrelor de cardioplegie ce se impun prin suplinită cu diferite remedii menite să reducă repercusiunile impactului ischemic și al reperfuziei asupra miocardului.

Bibliografie

1. Dhalla N.S., Temsah R.M., Netticadan T. *Role of oxidative stress in cardiovascular diseases*. J Hypertens, 2000, vol. 18, nr. 6, p. 655/673.
2. Melrose D.G., Dreyer B., Bentall H. et al. *Elective cardiac arrest*. Lancet, 1955, vol. 2, p. 21-29.
3. Santos C., Anilkumar N., Zhang M. et al. *Redox signaling in cardiac myocytes*. Free Radic Biol Med, 2011, vol. 50, nr. 7, p. 777-793.
4. Kumar S., Kasseckert S., Kostin S. et al. *Ischemic acidosis causes apoptosis in coronary endothelial cells through activation of caspase-12*. Cardiovasc Res, 2007, vol. 73, nr. 1, p. 172-180.
5. Kaminski K., Bonda T., Koreck J. *Oxidative stress and neutrophil activation – the two keystones of ischemia/reperfusion*. Inter J Cardiol, 2002, vol. 86, nr. 1, p. 41-59.
6. Liao Y.H., Xia N., Zhou S. et al. *Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration*. J Am Coll Cardiol, 2012, vol. 59, nr. 4, p. 420-429.
7. Caputo M., Bays S., Rogers C. et al. *Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery*. Am Thorac Surg, 2005, vol. 80, p. 982-988.
8. Durandy Y. *Warm pediatric cardiac surgery: European experience*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2010, vol. 18, p. 386-395.
9. Caputo M., Mokhtari A., Rogers C. et al. *The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: a randomized controlled trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009, vol. 138, nr. 1, p. 206-214.
10. Nowicki R., Saczko J., Kulbacka J. et al. *The estimation of oxidative stress markers and apoptosis in right atrium auricles cardiomyocytes of patients undergoing surgical heart revascularisation with the use of warm blood cardioplegia*. Folia Histochem Cytobiol, 2010, vol. 48, nr. 2, p. 202-207.
11. Chambers D.J. *Oxidative stress injury during cardiac surgery: How important is it?* Cardiovascular Research, 2007, vol. 73, p. 626-662.
12. Kanaoka Y., Hamanaka S., Masaki H. et al. *Analysis of reactive oxygen metabolites (ROMs) after cardiovascular surgery as a marker of oxidative stress*. Acta Med Okayama, 2010, vol. 64, nr. 5, p. 323-330.
13. Jablonska M., Sztanke M., Pasternak K. et al. *Changes in antioxidant enzyme activities in erythrocytes in patients undergoing CABG – a pilot study*. Applied Cardiovascular Pathophysiology, 2008, vol. 12, p. 13-19.
14. Mentzer R., Shiley D. *Myocardial protection in heart surgery*. J. Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, vol. 16, nr. 3-4, p. 290-297.

15. Birdi I., Angelini G., Bryan A. *Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations*. Ann Thorac Surg, 1997, vol 63, p. 879-884.
16. Vahasilta T., Malmberg M., Saraste A. et al. *Cardiomyocyte apoptosis after antegrade and retrograde cardioplegia during aortic valve surgery*. Ann Thorac Surg, 2011, vol. 92, p. 1351-1357.
17. Kandasamy A., Chow A., Schulz R. *Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix*. Cardiovasc Res, 2010, vol. 85, p. 413-423.
18. Baker W.L. *Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, vol. 35, nr. 3, p. 521-527.
19. Wechter J., Phillips L., Toledo A. et al. *Allopurinol protection in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery*. J Invest Surg, 2010, vol. 23, nr. 5, p. 285-293.
20. Venugopal V., Ludman A., Yellon D., Hausenloy D. *Conditioning' the heart during surgery*. Eur J Cardiothoracic Surgery, 2009, vol. 35, p. 977-987.
21. Kingston R. *The therapeutic role of taurine in ischaemia-reperfusion injury*. Apoptosome (An up-and-coming therapeutical tool), 2010, chapter 15, p. 283-304.
22. Huang J., Du S., Zhang X. *A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of edaravone for treatment against ischemic-reperfusion injury in patients undergoing cardiac operation with cardiopulmonary bypass*. Pharmaceutical and Clinical Research, 2010, DOI: CNKI:SUN:YXLY.0.2010-06-015.

Rezumat

Stresul oxidativ este un factor care duce la leziunile de miocard în sindromul ischemie-reperfuzie datorită unor intervenții chirurgicale la inimă cu circulație extracorporeală. Acest articol vizează un rezumat de cele mai multe trăsături importante fiziopatologice ale stresului oxidativ în randul stopului cardiac cardioplegic și reperfuzie. Mitocondria, oxidarea purinelor, macrofagiile și neutrofilele sunt principalele surse de oxigen reactive. Acțiunea duce la leziunile membranei celulare, epuizarea oxidului nitric, apoptoza celulelor, activarea citokinelor proinflamatorii, molecule de adeziune intercelulară și metaloproteinelor matriceale, care compromite structura și funcția cardiacă. Există dovezi promițătoare de efectul cardioprotector de căi de stres oxidativ modulante aplicate în diferite tipuri de cardioplegie.

Cuvinte-cheie: Stresul oxidativ, miocard, operații pe cord, circulație extracorporeală.

Summary

Oxidative stress is a leading factor of myocardium injuries linked to ischemia-reperfusion syndrome due to heart surgery with extracorporeal circulation. This article aimed a summarizing of most important pathophysiological traits of oxidative stress among cardioplegic heart arrest and reperfusion. Mitocondria, purines oxidation, macrophages and neutrophils are principal sources of reactive oxygen species release. The action of last leads to cell membrane

lesion, nitric oxide depletion, cell apoptosis, activation of proinflammatory cytokines, intercellular adhesion molecules and matrix metalloproteinases that compromises cardiac structure and function. There are promising evidences sharing cardioprotective effect of remedies modulating oxidative stress applied in different types of cardioplegia.

Keywords: Oxidative stress, myocardium, heart surgery, extracorporeal circulation.

Резюме

Окислительный стресс является одним из ведущих факторов травмы миокарда связанного с ишемии-реперфузии синдрома в связи с операцией на сердце с искусственным кровообращением. Эта статья направлена для подведения итогов наиболее важных патофизиологических черт окислительного стресса среди кардиоплегического ареста сердца и реперфузии. Митохондрия, окисления пуринов, макрофаги и нейтрофилы являются основными источниками реактивной выгрузки кислорода. Действие последнего приводит к клеточной мембране поражения, истощения азотной окиси, апоптоз клеток, активация противвоспалительных цитокинов, молекулы межклеточной адгезии и матричных металлопротеиназ, что ставит под угрозу структуры и функции сердца. Есть обнадеживающие свидетельства распространения кардиопротекторного действия средств правовой защиты модуляции окислительного стресса применяются в различных типах кардиopleгии.

Ключевые слова: Окислительный стресс, миокард, операции на сердце, искусственное кровообращение.

DIABETUL ZAHARAT, COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ȘI CONTROLUL GLICEMIEI

Lilia David, dr. în medicină, conf. cercet.

Institutul de Cardiologie, Chișinău,

Republica Moldova

E-mail: likadav27@yahoo.com

Studiile epidemiologice demonstrează prin argumente convingătoare, că diabetul zaharat (DZ) este factor de risc major pentru bolile cardiovasculare (BCV). Deși tratamentul BCV a atins progrese importante în ultimele decenii, prognosticul pacienților cu DZ rămâne totuși dejavantajos.

Trialul MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) a stabilit clar că la oricare asociere a factorilor de risc cardiovascular (CV) bolnavii cu diabet comportă un risc de deces de cauză CV de 2 – 4 ori mai mare față de subiecții nediabeteici [1]. Aceste date au

fost confirmate de studiul EPIC-NORFOLK (*European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk*) și analiza recentă din studiul ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) [2,3]. Autorii din Finlanda la o supraveghere de 18 ani au raportat un risc relativ de mortalitate CV ajustat după vârstă de 5,2 și 4,9, respectiv, pentru bolnavii cu DZ tip 1 și tip 2 în comparație cu subiecții fără diabet [4].

Numeroase studii patofiziologice, populaționale, clinice au demonstrat cu certitudine, că hiperglicemia per se este responsabilă nu doar pentru complicațiile diabetului, dar și pentru cele CV și mortalitatea generală. Studiul EPIC-NORFOLK a stabilit o creștere continuă a riscului de BCV și mortalitate generală în raport cu hemoglobina glicosilată (HbA1C), majorarea acesteia cu 1% asociinduse cu un risc relativ de deces de orice cauză egal cu 1,24 (95% CI 1,14 – 1,34; $p < 0,001$) pentru bărbați și cu 1,28 (95% CI 1,06 – 1,32; $p < 0,001$) pentru femei [2]. Selvin și coaut. în baza meta-analizei efectuate au stabilit avansarea riscului de BCV cu 18% odată cu creșterea HbA1C cu 1% [5]. Concluzii similare sunt raportate în câteva meta-analize [6].

Datele literaturii arată că efectul nociv al glucozei a fost constatat la nivelele glicemiei care nu ating pragul definit pentru diabet zaharat. *Asian Pacific Study* a identificat glicemia bazală $\geq 5,2$ mmol/l ca și predictor independent pentru evenimente CV [7]. Totodată, ultimul timp este intens discutată importanța primordială a variațiilor nivelului glicemiei față de valoarea ei bazală sau medie. Așa, Monnier L. cu colaboratorii au arătat că fluctuațiile glucozei apreciate prin media variațiilor glicemice și nu valoarea medie a glucozei s-a corelat strâns cu expresia stresului oxidativ [8]. Datele din experiment demonstrează că fluctuațiile glicemiei sunt un factor puternic de risc vascular, hiperglicemia și oscilațiile glucozei declanșând un răspuns inflamator prin sporirea producerii de superoxid în mitocondrii [9]. Răspunsul inflamator indus de un epizod scurt de hiperglicemie poate persista câteva zile. Inflamația duce la insulinorezistență și afectează funcția celulei beta pancreatice, iar ultima contribuie la accentuarea hiperglicemiei. Astfel, glucotoxicitatea, stresul oxidativ, inflamația sunt încadrate într-un cerc vicios, perturbând sensibilitatea la insulină, accelerând și intensificând pierderea celulelor-beta pancreatice, alterând funcția endotelului și conducând la tulburări micro- și macrovasculare.

Relația dintre DZ și BCV are în bază câteva mecanisme plauzibile, care la rândul lor determină țintele tratamentului specific, printre acestea reducerea nivelului plasmatic al glucozei per se impunându-se ca și o intervenție fiziopatologică potențial benefică. Totodată rezultatele cercetărilor recente demonstrează,

că pe lângă corecția nemijlocită a glicemiei nu mai puțin importantă se dovedește a fi și optimizarea țintei glicemice.

Deși trialurile clinice au arătat că controlul intens al glicemiei diminuează riscul complicațiilor microvasculare la pacienții cu DZ tip 2, efectul similar asupra maladiilor CV, inclusiv boala coronară, ictusul, afecțiunea arterială periferică nu este dovedit cu certitudine [10,11,12]. Așa, recent, trei trialuri mari au raportat rezultate contradictorii privitor la impactul controlului intens al glicemiei asupra prognosticului CV. Deși studiile ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) și VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) au constatat lipsa influenței controlului intens al glicemiei pe evenimentele CV majore, studiul ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Disease in Diabetes*) a anunțat creșterea riscului de deces CV și a mortalității generale asociate acestei strategii terapeutice [13,14,15]. O parte din mortalitatea sporită a fost atribuită hipoglicemiei, deși această complicație a fost urmărită și în grupul cu tratament standard. Astfel, posibil, nu normoglicemia ca și țintă a controlului glicemic a sporit riscul CV, dar și aplicarea unei strategii terapeutice agresive într-o populație cu risc înalt a contribuit la creșterea mortalității. Probabil, unele particularități clinice ale pacienților incluși în studiu (insuficiența cardiacă, albuminuria/afectare renală, neuropatia diabetică) au putut influența rezultatul obținut, favorizând riscul de apariție a hipoglicemiei, care la rândul său are efect nociv pe miocard.

Deoarece studiul ACCORD a fost oprit preliminar și celelalte două studii au înregistrat mai puține evenimente decât s-a anticipat, se poate presupune că din lipsă de putere statistică nu s-a reușit aprecierea impactului real al controlului glicemic asupra riscului de evenimente CV. În încercarea de a depăși aceste limitări au fost efectuate câteva meta-analize a trialurilor respective [16 - 18]. Ray cu colegii au stabilit, că controlul glicemic intens al glicemiei a avut ca rezultat o reducere a cazurilor de infarct miocardic non-fatal cu 17% (OR 0.83, 95% CI 0.75 to 0.93) și a evenimentelor coronariene cu 15% (OR 0.85, 95% CI 0.77 to 0.93), dar nu a influențat semnificativ incidența accidentului vascular cerebral și mortalitatea generală [16]. Kelly cu colab. au demonstrat o descreștere certă a riscului pentru infarct miocardic non-fatal cu 16% în lipsa unui efect pe mortalitatea cardiovasculară și generală. Totodată a fost evidențiată dublarea riscului de hipoglicemie în brațul cu control intens al glicemiei [17].

Astfel pare întemeiată ipoteza reducerii evenimentelor cardiovasculare prin scăderea și controlul glicemiei aproape de valorile normale. Totodată re-

zultatele studiilor recente atenționează asupra importanței alegerii țintei terapeutice a glicemiei, care necesită a fi corelată cu starea clinică a bolnavului.

Un alt aspect al relației dintre corecția glicemiei și prognosticul CV este timpul inițierii tratamentului hipoglicemiant. Așa, studiul UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), care a înrolat pacienți cu DZ tip 2 primar diagnosticat a eșuat să demonstreze o reducere semnificativă a evenimentelor CV în brațul cu tratament intensiv față de cel standard (diminuarea riscului cu 16%, $p=0,052$) pe parcursul cercetării de bază. Totodată, la 10 ani de urmărire post-trial a fost constatată persistența reducerii statistic semnificative a riscului de infarct miocardic cu 15% și de deces din complicațiile DZ cu 17% la subiecții grupului cu terapie intensivă, ceea ce susține fenomenul „memoriei metabolice” cu un efect pe termen lung al unui control bun al glicemiei în stadiile incipiente ale bolii [12]. Date asemănătoare au raportat și autorii studiului DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), care au urmărit menținerea la 9 ani post-trial a reducerii riscului de evenimente CV cu 42% obținută inițial la bolnavii cu DZ tip 1 randomizați în grupul cu tratament intensiv [19].

Cum ar putea fi aliniată rezultatele discordante din șirul de studii și meta-analize privind controlul glicemic, strategia terapeutică oportună și complicațiile CV și care ar fi mesajul pentru practica clinică? Într-o analiză de sinteză Del Prato S. [20] a concluzionat că controlul intensiv al glicemiei în debutul DZ și până la dezvoltarea complicațiilor, ar putea preveni/întârzia dezvoltarea BCV, după cum au demonstrat studiile UKPDS și DCCT. În același timp, pare puțin posibilă stoparea/inversarea cursului evenimentelor în BCV deja instalată și, în acest context, controlul intensiv al glicemiei ar putea contribui la dezvoltarea efectelor nedorite, astfel că țintele terapeutice necesită a fi revăzute și ajustate.

Rezultatele studiilor dedicate controlului glicemic în stările acute sunt deasemenea contradictorii. Hiperglicemia este frecvent întâlnită în stările clinice acute, chiar și în lipsa DZ, în numeroase studii fiind demonstrat impactul nefast al acesteia pe morbiditate și mortalitate [21]. Aceste date au contribuit la inițierea unor trialuri mari, care au studiat eficiența controlului glicemiei cu insulină la pacienții spitalizați. Van den Berghe cu colegii [22] au arătat că tratamentul intensiv cu insulină la bolnavul critic reduce mortalitatea și morbiditatea atât în clinicile chirurgicale cât și în unitățile de terapie intensivă nechirurgicale. Studiul DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) a obținut un efect benefic pe supraviețuire pe termen lung la pacienții diabetici cu infarct miocardic acut tratați cu

insulină [23]. Rezultatele din DIGAMI 2 nu au reușit să confirme superioritatea insulinei față de tratamentul antidiabetic convențional, deși au reafirmat importanța controlului glicemic adecvat în prevenția evenimentelor cardiovasculare [24]. Trialul GIST-UK (*UK Glucose Insulin in Stroke Trial*) a relatat lipsa beneficiului unui control strict al glicemiei prin infuzie intensivă a insulinei la bolnavii cu accident vascular cerebral [25]. Rezultatele studiului NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) raportate recent au pus în evidență creșterea mortalității în cadrul unui control intensiv al glicemiei la subiecții adulți din unitățile de terapie intensivă, în special în prezența comorbidităților [26].

Kossiborod și colegii au evaluat interrelația dintre glucoză și mortalitate pe un lot de 16871 pacienți cu infarct miocardic acut obținând o curbă cu aspect de litera J, creșterea glicemiei peste 6,7 mmol/l și reducerea ei sub 3,8 mmol/l asociinduse strâns cu avansarea mortalității [27]. La diabetici curba a avut un mers mai abrupt enunțând impactul nefavorabil al hipoglicemiei pe mortalitate la această categorie de bolnavi. Autorii unei meta-analize pe 4200 pacienți cu infarct miocardic acut din mai multe studii intervenționale au relatat o mortalitate de 4,6% la bolnavii cu hipoglicemie vis-a-vis de 1% la subiecții cu euglicemie [28]. Totodată în subanaliza din studiul DIGAMI 2 hipoglicemia nu s-a afirmat ca și factor predictiv independent pentru morbi-/mortalitate pe termen lung la pacienții cu DZ tip 2 și infarct miocardic acut [29]. Nesimilaritatea dintre rezultatele studiilor remarcate s-ar putea datora unor deosebiri dintre protocoalele utilizate, prezenței sau lipsei în protocol a măsurilor de protecție și contracarare a hipoglicemiei, nivelul de pregătire a personalului responsabil de administrare a insulinei și unor particularități ale cohortelor studiate. Epizoadele de hipoglicemie exacerbează ischemia miocardică mai frecvent în comparație cu normo- sau hiperglicemia, în special la pacienții care au suportat oscilații glicemice marcate. Acest fenomen este probabil cauzat de efectele hormonilor conțra-reglatori secretați ca și răspuns la hipoglicemie [30].

Astfel, probabil sunt necesare noi trialuri clinice care ar aduce răspunsuri la incertitudinile existente privitor la alegerea medicației hipoglicemiante, a strategiei de tratament și a țintei terapeutice oportune. Totodată, în lumina datelor existente se poate sublinia importanța selectării strategiei de control a hiperglicemiei, urmării minuțioase a nivelului glicemic în vederea evitării hipoglicemiei severe la bolnavii spitalizați.

Pacientul diabetic prezintă, de regulă, o constelație de factori de risc (obezitate, hipertensiune arteri-

ală, dislipidemie) și o asociere de comorbidități, care pot contribui, pe lângă hiperglicemie, la dezvoltarea evenimentelor macrovasculare, ceea ce impune o abordare complexă a subiecților respectivi. În trialul MRFIT rata de deces de cauză CV ajustată după vârsta a variat direct proporțional în funcție de numărul de factori de risc la subiecții cu și fără DZ, astfel că excesul absolut de risc la bărbații cu diabet a fost progresiv mai mare în comparație cu nediabeticii [1]. Intervenția ținută pe mulți factori de risc din trialul STENO 2 a avut ca și rezultat un risc semnificativ mai mic de evenimente CV (HR 0,41, $p < 0,001$) și de mortalitate CV (HR 0,43 $p < 0,04$) în grupul tratat agresiv față de cel sub tratament convențional [31]. Un studiu observațional recent categorizați 2613 pacienți cu DZ tip 2 în subgrupuri cu nivel înalt și mic-moderat de comorbidități (după indexul de boli prezente). $HbA1C \leq 6,5\%$ din startul studiului s-a asociat cu o incidență mai mică de evenimente CV la 5 ani în subgrupul cu nivel mic-moderat de comorbidități (HR 0,60; $p < 0,005$), dar nu și în cel cu nivel înalt (HR 0,92; $p = 0,61$). Evoluție asemănătoare a fost urmărită și la subiecții cu nivelul $HbA1C 7\%$ [32]. Reaven cu colab. în substudiul din trialul VADT au cercetat impactul aterosclerozei coronariene, evaluată prin SCAC (scorul de calciu în artere coronare) pe efectul controlului intensiv al glicemiei asupra ratei evenimentelor CV [33]. Deși tratamentul hipoglicemic nu a scăzut semnificativ evenimentele CV, analiza pe subgrupuri a constatat un beneficiu mai important la subiecții cu SCAC mai mic. Printre pacienții randomizați în lotul cu tratament intensiv, 11 din 62 indivizi în subgrupul cu SCAC peste 100 au suportat evenimente CV (HR 0,74 $p > 0,05$) față de doar 1 din 52 subiecți cu $SCAC \leq 100$ (HR 0,08 $p < 0,03$).

Așa dar, care ar fi strategia de reducere a glicemiei la bolnavul cu boală cardiovasculară? Asociația Americană de Diabet și Asociația Americană a Inimii au elaborat o declarație comună, care oferă recomandări suplimentare privitor la țintele glicemice pentru bolnavii diabetici [34]. Ținta pentru $HbA1C$ rămâne sub nivelul de 7% la majoritatea bolnavilor cu diabet. Această țintă se va intensifica cu prudență la persoanele tinere în cazul când poate fi evitată hipoglicemia. Probabil, nu este rațional să reducem tratamentul antidiabetic la pacienții stabili care prezintă un $HbA1C$ scăzut atâta timp cât riscul acestora pentru hipoglicemie este mic. La bolnavii cu comorbidități multiple, avansate, cu o speranță de viață redusă sau hipoglicemii frecvente se va opta pentru o țintă a $HbA1C$ mai puțin strictă. În unitățile de terapie intensivă se optează pentru o strategie mai puțin agresivă de corecție a glicemiei, insistând asupra importanței evitării hipoglicemiei. Totodată, este deosebit de important

de subliniat, că managementul agresiv al factorilor de risc (hipertensiune arterială, hiperlipidemie, obezitate, fumatul) alături de un control adecvat al glicemiei vor contribui la prevenția și întârzierea consecințelor cardiovasculare.

Concluzii. Pacienții cu DZ prezintă un risc înalt de morbiditate și mortalitate CV. Hiperglicemia este, în mare măsură, responsabilă pentru efectele nocive ale bolii. Corecția nivelului glicemiei ar putea contribui la ameliorarea prognosticului CV, totodată, este important respectarea următoarelor aspecte: 1) inițierea timpurie a tratamentului hipoglicemiant; 2) evitarea hipoglicemiei; 3) selectarea individualizată a regimului terapeutic în contextul ansamblului de comorbidități și profilului de risc al bolnavului.

Bibliografie

1. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., et al. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Diabetes Care*, 1993;16:434–44.
2. Khaw K.T., Wareham N., Luben R., et al. *Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk)*. *BMJ* 2001;322:15–8.
3. Selvin E., Steffes M.W., Zhu H., et al. *Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults*. *N. Engl. J. Med.*, 2010;362:800–11.
4. Juutilainen A., Lehto S., Rönnemaa T., et al. *Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects*. *Diabetes Care*, 2008; 31:714–19.
5. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G., et al. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. *Ann. Intern. Med.*, 2004;141:421–31.
6. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., et al. *The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years*. *Diabetes Care*, 1999; 22:233–40.
7. Lawes C.M., Parag V., Bennett D., et al. *Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region*. *Diabetes Care*, 2004; 27:2836–42.
8. Monnier L., Mas E., Ginet C., et al. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes*. *JAMA*, 2006; 295:1681–87.
9. Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. *Nature*, 2001; 414:813–20
10. Anon D. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin vs conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet*, 1998;352:837–53.
11. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., et al. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2000;23(Suppl 2):B21-9.

12. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., et al. *10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2008;359:1577-89.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2008;358:2560-72.
14. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2009; 360:129-39.
15. Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P., et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2008; 358:2545-59.
16. Ray K.K., Seshasai S.R., Wijesuriya S., et al. *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet, 2009; 373:1765-72.
17. Kelly T.N., Bazzano L.A., Fonseca V.A., et al. *Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. Ann. Intern. Med., 2009;151:394-403.
18. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J., et al. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia, 2009; 52:2288-98.
19. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., et al. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2005; 353:2643-53.
20. Del Prato S. *Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration?* Diabetologia, 2009; 52:1219-26.
21. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K., et al. *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet, 2000; 355:773-8.
22. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., et al. *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. N. Engl. J. Med., 2006; 354:449-61.
23. Malmberg K. *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group*. BMJ, 1997; 314:1512-15.
24. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. *Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and AMI (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity*. Eur. Heart J., 2005; 26:650-61.
25. Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A., et al. *Glucose-potassium- insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK)*. Lancet Neurol., 2007;6:397-406.
26. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., et al. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N. Engl. J. Med., 2009; 360:1283-97.
27. Kosiborod M., Inzucchi S.E., Krumholz H.M., et al. *Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction*. Circulation, 2008; 117:1018-27.
28. Pinto D.S., Skolnick A.H., Kirtane A.J., et al. *U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction*. J. Am. Coll. Cardiol., 2005; 46:178-80.
29. Mellbin L.G., Malmberg K., Waldenstrom A., et al. *Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial*. Heart, 2009; 95:721-7.
30. Desouza C., Salazar H., Cheong B., et al. *Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring*. Diabetes Care, 2003; 26:1485-9.
31. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., et al. *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N. Engl. J. Med., 2008; 358:580-91.
32. Greenfield S., Billimek J., Pellegrini F., et al. *Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study*. Ann. Intern. Med., 2009;151:854-60.
33. Reaven P.D., Moritz T.E., Schwenke D.C., et al. *Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis*. Diabetes, 2009; 58:2642-8.
34. Skyler J., Bergenstal R., Bonow R., et al. *Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials*. Diabetes Care, 2009; 32:187-192.

Rezumat

Studiile epidemiologice demonstrează că diabetul zaharat (DZ) este factor de risc major pentru bolile cardiovasculare (BCV). Hiperglicemia determină nu doar complicațiile diabetului, dar are în același timp și impact pe BCV și mortalitatea generală. Relația dintre DZ și BCV are în bază câteva mecanisme plauzibile, care la rândul lor determină țintele tratamentului specific, printre acestea reducerea nivelului plasmatic al glucozei per se impunându-se ca și o intervenție fiziopatologică potențial benefică. Rezultatele studiilor recente au pus în evidență importanța alegerii țintei glicemice, care necesită a fi corelată cu starea clinică a bolnavului fiind totodată evitată hipoglicemia.

Cuvinte-cheie: Diabet zaharat, boli cardiovasculare, controlul glicemiei, hipoglicemie.

Summary

There is convincing evidence from epidemiological studies that diabetes mellitus (DM) is a risk factor for cardiovascular disease and that hyperglycemia per se is largely responsible for the harmful effects of the disease. As shown by clinical trials intensive control of glycemia may reduce microvascular complications of DM, at the same time the similar influence on the macrovascular complications is controversial. In the light of the recent data treatment of hyperglycemia should be individualized taking into account patient's individual risk profile, concomitant diseases and avoiding hypoglycemia.

Keywords: Diabetes mellitus, cardiovascular disease, glycemic control, hypoglycemia.

Резюме

Согласно данным эпидемиологических и клинических исследований сахарный диабет (СД) является

factorom risca serdечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гипергликемия обуславливает не только развитие осложнений СД, но также влияет на возникновение ССЗ и на смертность. Коррекция уровня глюкозы крови представляется патофизиологически обоснованной и прогностически благоприятной. Результаты последних исследований подчеркивают важное значение правильности выбора целевых уровней гипогликемической терапии с учетом клинической характеристики больного и, в тоже время, избегая гипогликемии.

Ключевые слова: Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гликемический контроль, гипогликемия.

STRESUL OXIDATIV ȘI INTERVENȚIILE CORONARIENE PERCUTANE

Carolina Dumanschi, doctorand,
Institutul de Cardiologie
e-mail : carolina_dumanschi @yahoo.com

Introducere

Boala coronariană este principala cauză de deces și invaliditate în țările dezvoltate. Gestionarea inițială a bolii coronariene include modificarea stilului de viață și terapia medicamentoasă, care au scopul de a reduce ischemia miocardică și de a preveni infarctul miocardic. În ciuda acestor măsuri, mulți pacienți rămân simptomatici, de aceea, metodele mecanice de îmbunătățire a fluxului de sânge coronarian au fost dezvoltate (revascularizarea coronariană) [1]. Cele mai vechi încercări de a obține revascularizarea coronariană a condus la introducerea bypass-ului aorto-coronarian (CABG). CABG necesită o anestezie generală și este o intervenție majoră pe cord deschis, cu un risc postoperator modest dar apreciabil de deces (1-2 %), un sejur de spital tipic de mai multe zile și o perioadă de reabilitare de mai multe luni. Intervenția coronariană percutanată (PCI) oferă o alternativă și este o metodă mult mai puțin invazivă de revascularizare coronariană. Deși mortalitatea periprocedurală asociată cu PCI este foarte scăzută (0,1%), mulți pacienți suferă de restenoză progresivă sau bruscă cu blocare intrastent, prin urmare, probabilitatea de a cere repetarea revascularizării după PCI este mai mare decât după CABG [2]. În 1979 Gruntzig și col. [3] a publicat primul caz de 50 de pacienți la care percutanat s-a efectuat angioplastia cu balon. Succesul angioplastiei coronariene cu balon a fost temperat de incidența relativ ridicată de restenoze acute sau cronice, care de multe ori au dus la simptome recurente și cerințe pentru proceduri repetate. În 1985, Palmaz și

colegii au publicat utilizarea cu succes la câini a unui stent metallic endovascular pentru a preveni restenoza și a limita remodelarea negativă de mai târziu. În același an, Sigwart și colegii săi au efectuat implantarea la om a stenturilor din oțel inoxidabil [4]. Până la sfârșitul anilor 1990 stenturile au devenit integrate în aproape toate procedurile de PCI. Datorită eficacității lor superioare în comparație cu angioplastia cu balon, stentările sunt acum utilizate în peste 90% din procedurile de PCI [5]. Revenirea promptă farmacologică sau mecanică a fluxului de sânge print-o arteră coronariană a fost recomandată ca și tratament standard de aur pentru reperfuzie [6] și îmbunătățire a funcției cardiace și a mortalității după un infarct miocardic cu supradenivelare de ST. Restenoza apare încă și este cauzată în principal de creșterea excesivă a țesutului neointimal ca răspuns la prejudiciul adânc peretelui vasului prin prezența unui corp străin. Acest fenomen este cunoscut sub numele de in-stent restenosis (ISR) și se prezintă în funcție de stent, leziuni diverse și caracteristicile pacientului [7]. Principalii predictorii ai ISR sunt prezența diabetului zaharat, tratamentul leziunilor coronariene lungi și diametrul vaselor mici. ISR de obicei, se prezintă ca o reparație a simptomelor de angină pectorală stabilă, dar în jur de 10% din cazuri se poate prezenta ca un sindrom coronarian acut. Deteriorarea din endoteliu rezultă prin activarea proliferării celulelor musculare netede, întrucât repararea endoteliului conduce la inversarea acestui proces și restaurarea relaxării celulelor musculare netede [8]. Celulele endoteliale progenitoare (EPCs), derivate din măduva osoasă, de asemenea, contribuie la regenerarea endotelială. Regenerarea endoteliului este crucială pentru a restabili tonul vascular normal, prin acțiunea unui număr de substanțe vasoactive, inclusiv oxidul nitric (NO) și prostaciclina. Disfuncția endotelială coronariană este caracterizată de o reducere a biodisponibilității NO moment cu impact recunoscut pentru dezvoltarea bolilor coronariene și evenimentelor ulterioare vasculare [9]. De aceea, nu este exclus ca disfuncția endotelială persistentă după PCI ar crește riscul de complicații tardive procedurale. Implantarea unui stent coronarian creează imediat un mediu protrombotic, care poate duce rapid la tromboza intrastent. Deasemenea denudarea endoteliului și expunerea conținutului intimei este un fenomen foarte trombogen. Activarea trombocitelor și agregarea lor sunt inevitabile, iată de ce măsurile de prevenție trebuie să fie folosite pentru a preîntâmpina tromboza intrastent. Operatorul, tehnica îmbunătățită și echipamentele noi au redus incidența trombozei acute de stent, dar cel mai mare impact l-a avut adoptarea unor regimuri intensive de terapie adjuvantă antitrombotică. Aceasta include, de obicei, cel puțin două medica-

mente diferite antiplachetare (aspirina, clopidogrel) și în cazuri cu risc ridicat, un inhibitor de glicoproteină 2B/3A și anticoagulante intravenos (heparină sau bivalirudină). În ciuda acestui fapt, tromboza intrastent rămâne una dintre complicațiile PCI cele mai grave și amenințătoare pentru viață. Tromboza intrastent este de multe ori un eveniment catastrofal clinic, rezultând cu infarct miocardic, cu un risc ridicat de deces [10]. Restenoza a fost redusă semnificativ prin implantarea de stenturi acoperite cu medicamente, cu toate acestea, există încă o problemă cu stenturile din oțel inoxidabil [11]. Complicațiile ar putea fi cauzate de mai mulți factori și mecanisme diverse.

Stresul oxidativ

Speciile reactive de oxigen (ROS) sunt molecule foarte reactive eliberate de peretele arterial și celulele circulante, care au un impact profund asupra mai multor procese biologice. Creșterea producției de ROS este o trăsătură caracteristică a mai multor boli cardiovasculare, cum ar fi ateroscleroza, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat. Stresul oxidativ este un fenomen care descrie prevalența influenței oxidanților, cum ar fi ROS asupra apărării antioxidante. Oxigenul este o moleculă găsită la om și este o moleculă relativ stabilă, care poate fi supusă reducerii univalente sub forma anionului superoxid (O_2^-), o puternică specie reactivă de oxigen și o componentă majoră a stresului oxidativ. Alte enzime care contribuie la stresul oxidativ includ xantinoxidaza (XO), care generează O_2^- prin catalizarea hipoxantine și xantine în acidul uric, sintetaza oxidului nitric (NOS), care generează radicali liberi NO. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) din sânge sunt oxidate de ROS, pentru a forma lipoproteinele cu densitate joasă oxidate (oxLDL). oxLDL este capabil de a provoca daune endotelului vascular și aceasta promovează transportul de lipoproteine în peretele arterial [12]. Stresul oxidativ, și în special, activitatea enzimei ROS producătoare de NADPHoxidaza, care este un contribuitor important la instabilitatea plăcii coronariene, poate declanșa sindroame coronariene acute prin care să conducă la ruptura plăcii, rezultând cu ocluzie trombotică a arterei [13].

Stresul oxidativ și bolile cardiovasculare

Ca răspuns la numeroase specii reactive de oxigen găsite în sistemele biologice, celulele au evoluat pentru a dezvolta strategii defensive antioxidante puternice. Enzimele endogene antioxidante includ superoxid dismutaza, catalaza, glutatión peroxidaza și glucozo-6-fosfat dehidrogenaza. Antioxidanții non-enzimatici includ glutatiónul, acidul ascorbic (vitamina C), α -tocoferolul (vitamina E) și lipoproteinele cu

densitate înaltă (HDL). Vitamina E reduce oxidarea LDL-lui și este, probabil, cel mai testat antioxidant pe scară largă în studii clinice [14, 15].

Dovezi pentru stresul oxidativ crescut după PCI. Efecte antioxidante au fost demonstrate de probucol pe modele de animale [16,22].

Umflarea unui balon la angioplastie cu presiunea atmosferică ridicată pentru a dilata o arteră coronariană cu implantarea unui stent, determină traumatisme mecanice extinse pe peretele arterei, ducând la leziuni ale vaselor marcate, ca rezultat artera eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen. Ex-vivo arterele iepurilor supuse la un prejudiciu cu umflare de balon au demonstrat eliberarea imediată de specii reactive de oxigen, ca urmare a eliberării de NADPH oxidoreductazei [17]. Angioplastia coronariană la om provoacă, de asemenea, o creștere acută în plasmă a nivelurilor de lipoproteine oxidate [18]. Creșterea acută a stresului oxidativ după PCI poate fi parțial responsabilă pentru afectarea microcirculației. Într-un studiu de pacienți cu angină pectorală stabilă, administrarea intravenoasă de acid ascorbic a demonstrat reducerea eliberării biomarkerilor oxidativi (8-hidroxi-2-deoxiguanozin și 8-iso-prostaglandine F2 α) și îmbunătățirea angiografică a perfuziei miocardice după PCI [19]. Specii reactive de oxigen inactivează oxidul nitric, care are acțiuni importante antiplachetare. Sucul de rodie, o sursă naturală de antioxidanți inhibă agregarea plachetară [20]. Flavonoidele din ceaiul negru s-au găsit bune pentru a reduce agregarea plachetară la oamenii sănătoși [21].

După mai mult de 20 de ani de formare profesională și de mii de proceduri efectuate, plasarea unui "stent" în arborele arterei coronare este considerat ca fiind o procedură "de rutină" în cardiologia intervențională. Cu toate acestea, unele complicații grave (cum ar fi restenoza intrastent sau tromboza) sunt încă raportate și ar putea fi reduse cu un tratament farmacologic concomitent. Medicamentele anti-plachetare și imunomodulatoare s-au dovedit a îmbunătăți aceste complicații. Alte medicamente, cum ar fi statinele, care au fost benefice în reducerea numărului evenimentelor cardiovasculare [23] ar putea reduce și mai mult complicațiile legate de implantarea de stent.

Inhibitorii ai 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductazei (numite "statine"), sunt puternice hipolipemice, care au fost prezentate pentru a reduce evenimentele cardiovasculare și mortalitatea la pacienții cu sau fără boală coronariană [24]. Dovezi recente sugerează că statinele posedă mai multe "efecte pleiotrope" în afară de efectele hipolipemice. Statinele s-au dovedit a induce efecte anti-inflamatorii, de modulare a endotelului și inhibă cascada de semnalizare trombotică. Toate aceste proprietăți oferă

un potențial beneficiu clinic în prevenirea post-procedurală a daunei miocardice și evenimentelor cardiovasculară [25]. Într-adevăr, mai multe studii au arătat că tratamentul cu statine, înainte și după implantare de stent reduc incidența evenimentelor coronariene. În ultimele decenii, doar câteva studii de bază de cercetare au fost efectuate pentru a elucidă implicarea statinelor în fiziopatologia complicațiilor legate de stent. Zhu și colegii săi au arătat că fluvastatina a indus proprietăți antitrombotice celulelor musculare netede vasculare. În special, s-a arătat că acest medicament a redus expresia factorului tisular indus de sirolimus (factorul tisular un inițiator primar al cascadei de coagulare). Acest studiu a sugerat un potențial anti-trombotic al statinelor după implantare DES [26]. Într-un model de implantare de stent abdominal la șobolani, administrarea de statină (rosuvastatină) a fost asociată cu reducerea neo-intimei și, în paralel, cu îmbunătățirea endotelială mediată de vasodilatație [27]. Aceste date de la cercetarea de bază au sugerat că stenturile acoperite cu statine ar putea fi o alternativă la efectele secundare induse de paclitaxel și sirolimus prin reducerea de tromboză intrastent tardivă și a disfuncției endoteliale cu scăderea restenozei. Câțiva ani mai târziu, Pasceri și colegii săi axat pe beneficiile statinelor au demonstrat reducerea riscului de infarct miocardic post-PCI. Pre-tratamentul cu atorvastatină a redus semnificativ prejudiciu procedural miocardului (evaluat prin nivelurile serice ale enzimelor cardiace de necroză) după intervenția coronariană electivă independent de alte medicamente de protecție, cum ar fi beta-blocante, anti-trombocite sau inhibitorii enzimei de conversie [28]. Statinele s-au dovedit a reduce proteina C reactivă (CRP), atât în in vitro cât și in vivo [29]. În cele din urmă, stenturile acoperite cu statine (testate numai la porci) trebuie să fie evaluate și la oameni. Efectele “pleiotrope” anti-aterosclerotice, proprietăți ale statinelor, ar putea reprezenta un câmp de investigație esențială pentru a clarifica rolul patofiziologic a lor în complicațiile legate de implantarea unui stent.

Bibliografie

1. British heart Foundation Statistics Website www.heartstats.org. 2010. Ref Type: Report.
2. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. N Engl J Med 2009;360:961-72.
3. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. New England Journal of Medicine 301(2):61-8, 1979.
4. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kapfenberger L. *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N. Engl J Med. 1987;316:701.
5. BCIS Audit Returns 2009 www.bcis.org.uk. 2010. Ref Type: Report.
6. Cuculi F., De Caterina A.R., Kharbanda R.K., Banning AP. *Optimal reperfusion in ST- elevation myocardial infarction – the role of the coronary microcirculation*. Swiss Med. Wkly. 2011; 141:w13313. doi: 10.4414/smww.2011.1331.
7. Hoffmann R., Mintz G.S. *Coronary in-stent restenosis—predictors, treatment and prevention*. Eur Heart J 2000;21:1739-49.
8. Scott-Burden T., Vanhoutte P.M. *The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle cell proliferation*. Circulation 1993;87:V51-V55.
9. Widlansky M.E., Gokce N., Keaney J.F., Jr., Vita J.A. *The clinical implications of endothelial dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2003;42:114-60.
10. Ong A.T., Hoye A., Aoki J. et al. *Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation*. J Am Coll Cardiol 2005;45:947-53.
11. Virmani R., Guagliumi G., Farb A. et al. *Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?* Circulation 2004;109:701-5.
12. Navab M., Berliner J.A., Watson A.D. et al. *The Yin and Yang of Oxidation in the Development of the Fatty Streak: A Review Based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:831-42.
13. Channon K.M. *Oxidative stress and coronary plaque stability*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1751-2.
14. Harris A., Devaraj S., Jialal I. *Oxidative stress, alpha-tocopherol therapy, and atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep 2002;4:373-80.
15. Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M., Kelly F., Cheeseman K., Mitchinson M.J. *Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)*. Lancet 1996;347:781-6.
16. Zhou S.X., Zhou Y., Zhang Y.L., Lei J., Wang J.F. *Antioxidant probucol attenuates myocardial oxidative stress and collagen expressions in post-myocardial infarction rats*. J Cardiovasc Pharmacol. 2009 Aug;54(2):15462.
17. Souza H.P., Souza L.C., Anastacio V.M. et al. *Vascular oxidant stress early after balloon injury: evidence for increased NAD(P)H oxidoreductase activity*. Free Radic Biol Med 2000;28:1232-42.
18. Tsimikas S., Lau H.K., Han K.R. et al. *Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein*. Circulation 2004;109:3164-70.
19. Basili S., Tanzilli G., Mangieri E. et al. *Intravenous Ascorbic Acid Infusion Improves Myocardial Perfusion Grade During Elective Percutaneous Coronary Intervention: Relationship With Oxidative Stress Markers*. J Am Coll Cardiol Intv 2010;3:221-9.

20. Aviram M., Dornfeld L., Rosenblat M. et al. *Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice.* Am J Clin Nutr 2000 May ;71 (5):1062–76 2000;71:1062-76.

21. Wolfram R.M., Oguogho A., Efthimiou Y., Budinsky A.C., Sinzinger H. *Effect of black tea on (iso)-prostaglandins and platelet aggregation in healthy volunteers.* Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002 May - Jun ;66 (5-6):529 -33 2002;66:529-33.

22. Lau A.K., Leichtweis S.B., Hume P. et al. *Probuocol promotes functional reendothelialization in balloon-injured rabbit aortas.* Circulation 2003;107:2031-6.

23. Vincent Braunersreuther, François Mach, Fabrizio Montecucco. *Statins and stent Thrombosis.* 17 February 2012, doi:10.4414/smw.2012.13525.

24. Veillard N.R., Mach F. *Statins: the new aspirin?* Cell Mol Life Sci. 2002;59:1771–86.

25. Mihos C.G., Salas M.J., Santana O. *The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in cardiovascular disease: a comprehensive review.* Cardiol Rev. 2010;18:298–304.

26. Zhu S., Viswambharan H., Gajanayake T., Ming X.F., Yang Z. *Sirolimus increases tissue factor expression but not activity in cultured human vascular smooth muscle cells.* BMC Cardiovasc Disord. 2005;5:22.

27. Van der Harst P., Groenewegen H.C., Roks A.J., Buikema H., Zijlstra F., van Gilst W.H., et al. *Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat.* Coron Artery Dis. 2008;19:47-53.

28. Pasceri V., Patti G., Nusca A., Pristipino C., Ricchi G., Di Sciascio G. *Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study.* Circulation. 2004;110:674–8.

29. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Jr., Kastelein JJ, et al. *Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial.* Lancet. 2009;373:1175–82.

Rezumat

Boala coronariană este principala cauză de deces și invaliditate în țările dezvoltate. Revenirea promptă farmacologică sau mecanică a fluxului de sânge print-o arteră coronariană a fost recomandată ca și tratament standard de aur pentru reperfuție. Umflarea unui balon la angioplastie cu presiunea atmosferică ridicată pentru a dilata o arteră coronariană cu implantarea unui stent, determină traumatisme mecanice extinse pe peretele arterei, ducând la leziuni ale vaselor marcate, ca rezultat artera eliberează o cantitate mare de specii reactive de oxigen, acestea fiind markeri ai stresului oxidativ. Tratamentul cu statine a redus semnificativ prejudiciu procedural a miocardului (evaluat

prin nivelurile serice ale enzimelor cardiace de necroză) după intervenția coronariană electivă independent de alte medicamente de protecție.

Cuvinte-cheie: Stres oxidativ, intervenții coronariene percutane.

Summary

Coronary heart disease is the leading cause of death and disability in the developed world. Pharmacological or mechanical prompt restoration of blood flow through a coronary artery has been recommended as the gold standard treatment for reperfusion. Inflating a balloon angioplasty with high pressure to dilate a coronary artery with stent implantation cause extensive mechanical trauma to the artery wall, leading to marked vessel injury as a result artery release a large amount of reactive oxygen species, which are markers of oxidative stress. Treatment with statins significantly reduced procedural myocardial injury (assessed by serum levels of cardiac enzymes necrosis) after elective coronary intervention independent of other protective drugs.

Keywords: Oxidative Stress, percutaneous coronary interventions.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца является основной причиной смерти и инвалидности в развитых странах. Фармакологическая или механическая восстановление кровотока в коронарной артерии была рекомендована как золотой стандарт лечения реперфузии. Раздувание при баллонной ангиопластике с высоким давлением чтобы расширять коронарные артерии, вызывает обширные механические травмы стенки артерии, в результате артерии выпускают большое количество активных форм кислорода, маркеры окислительного стресса. Лечение статинами значительно сократила процедурные повреждения миокарда (оценивая сывороточные уровни некроза сердечных ферментов) после планового коронарного вмешательства независимо от других защитных препаратов.

Ключевые слова: Окислительный стресс, чрескожные коронарные вмешательства.

ANEVRISMUL ARTERIAL INTRACRANIAN.

I. EPIDEMIOLOGIA, CLASIFICAREA, CARACTERISTICA MORFOLOGICĂ, LOCALIZAREA ȘI TABLOUL CLINIC

Marian Arion, medic neuroradiolog

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Anevrismele intracraniene (AI) rămân și pentru secolul al XXI-lea o problemă majoră socio-economică și de sănătate publică. Creșterea incidenței și mortalității prin accidente vasculare cerebrale, dato-

rate anevrismelor rupte, cât și consecințele nefaste ale acestora justifică atenția acordată AI, cu atât mai mult cu cât statisticile indică o creștere continuă a bolilor cardiovasculare și, implicit, a celor cu suferință cerebrală [1].

Importanța AI devine tot mai mare și prin creșterea gradului de accesibilitate la mijloacele de investigație permanent perfecționate, ce au permis, prin tehnici puțin invazive, să se precizeze diagnostice altădată dificile. Mai mult, abordările microchirurgicale ale AI au revoluționat terapia chirurgicală, modificând evident evoluția și pronosticul pacienților operați.

Cuvântul „anevrism” provine din latinescul „aneurysma”, care înseamnă dilatare. AI apar prin dilatarea, de diverse forme și dimensiuni, localizată, permanentă a pereților arteriali, determinată de slăbirea rezistenței parietale, în special a mediei, comunică cu lumenul vasului și au o tendință de creștere [2, 3, 4].

Prevalența AI variază în funcție de definiția formațiunii și de materialul pe care au fost efectuate studiile (date necropsice sau angiografice). Mai multe studii anatomice de amploare, realizate în perioada anilor '50-80, au raportat o gamă largă de frecvențe a AI rupte și nerupte: de la 0,2% până la 9,9% [1, 5, 6] cu o valoare medie de aproximativ 5% [5]. Această cifră medie, citată frecvent în publicațiile de specialitate, se referă doar la populația adultă [7] și, conform opiniei unor savanți, este exagerată considerabil [8]. Studiile ulterioare, clinice și anatomice, au estimat că 3-4% din populație prezintă AI [9, 10].

O analiză sistematică a 23 de studii cu 56.304 pacienți [11] a constatat o prevalență a AI de 0,4% în studiile necropsice retrospective, de 3,6% în studiile necropsice prospective, de 3,7% în studiile angiografice retrospective și de 6,0% în studiile prospective angiografice [11, 12]. Pentru adulți, fără factori de risc specifici, prevalența AI a fost de 2,3% și creștea cu vârsta [11]. Doar 8% din totalul AI aveau dimensiunea mai mare de 10 mm în diametru [11].

Prevalența AI asimptomatice nerupte (incidentale) în populația generală este neclară, dar este estimată de a fi între 3,6% și 6% [13] sau, conform opiniei unor savanți, până la 5% [14]. Studiile angiografice cerebrale au constatat această formă de aneurisme la 0,5-1% din persoanele adulte [1, 14, 15]. Printre 10.259 autopsii, în 84 de cazuri au fost depistate 102 aneurisme nerupte incidentale cu o prevalență de 0,8% [16].

Conform datelor angiografiei cu rezonanță magnetică, AI incidentale au fost detectate la 3,7% pacienți cu accident vascular cerebral, la 3,5% pacienți cu infarct cerebral, la 4,7% pacienți cu hemoragie cerebrală și la 2,0% persoane asimptomatice de control [17].

Incidența AI nerupte este mai mare în subpopulația feminină, comparativ cu bărbații [1, 6, 16, 14, 18], crește cu vârsta la ambele sexe [16, 18], este mai mare la persoanele în vârstă de peste 60 de ani și alcătuiește 1,2% la persoanele în decada a șaptea [16]. La copii AI sunt rare și apar mai frecvent la băieți. Între vârsta și sexul pacienților cu AI există o legitate: raportul între sexul masculin și feminin la copii este de 3:2, la tineri – de 1:1 și la adulți – de 2:3 [19].

Datele din majoritatea studiilor necropsice, realizate pe adulți decedați în spitale, au arătat o prevalență a AI rupte de 1% și o preponderență cantitativă a acestora cu un raport de 2,58:1, comparativ cu AI nerupte [8].

Așadar, prevalența AI variază considerabil în funcție de studiu, design, populația evaluată și caracteristicile aneurismului. Dacă sunt luate în considerație toate dovezile disponibile privind supraestimarea și subestimarea, printre adulți, fără factori de risc ai hemoragiei subarahnoidiene (HSA), aneurisme se depistează în circa 2% din cazuri.

Din punct de vedere anatomopatologic se disting două tipuri majore de AI:

- aneurismele saculare, considerate congenitale, reprezintă o dilatație parțială a circumferinței arterei cerebrale - colet și sac aneurismal, care comunică cu lumenul arterial printr-un orificiu sau canal [2, 3, 20];
- aneurismele fuziforme (dobândite), asociate aterosclerozei, definite de o dilatare circulară ovoidă în lungul axului arterei [2, 3].

AI saculare sunt rotunde și mai frecvente, iar cele fuziforme sunt mai dilatate, mai largi și mai rare, raportul constituind 50:1 [19]. Există și alte tipuri de aneurisme: disecante, micotice, luetice, posttraumatice etc. [19].

În funcție de dimensiuni, există AI miliare (≤ 3 mm în diametru), mici și medii (4-15 mm în diametru), mari (16-25 mm în diametru) și gigante (> 25 mm în diametru) [19].

Marea majoritate a AI nerupte sunt de dimensiuni mai mici, comparativ cu cele rupte [14, 16, 21]. Circa 80-95% din AI nerupte asimptomatice, conform datelor angiografice și necropsice, erau mai mici de 10 mm în diametru [14, 16, 18].

Clasificarea morfologică a aneurismelor cerebrale, conform International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA), include următoarele tipuri:

- tipul 1 - un singur sac cu margini netede;
- tipul 2 - un singur sac cu suprafața neregulată;
- tipul 3 - un sac parental și mai mulți saci secundari, fiecare sac secundar reprezintă mai puțin de 25% din volumul total;

- tipul 4 - structură cu mai mult decât un lob, care ia naștere direct din gâtul anevrismului sau lobul reprezintă o protuberanță mai mare din volumul total.

AI se mai clasifică în două grupuri adiționale: adevărate și false. Un anevrism adevărat cuprinde toate cele 3 straturi ale vasului: intima, media și adventicea. Cauza acestora poate fi congenitală, în urma unor infecții (anevrisme micotice) sau din cauza modificărilor vasculare din hipertensiunea arterială. Un anevrism fals sau pseudoanevrism se caracterizează numai prin hernierea tunicii intime și este cauzat de traumatisme sau de disecție arterială.

AI congenitale sunt unice, multiple sau „în oglindă”, au dimensiuni de la câțiva milimetri până la forme gigante (> 25 mm), cu contururi nete. Structura AI este omogenă sau neomogenă, în prezența trombusului situat periferic sau central și calcificărilor parietale periferice sau incluse în trombus. Poate fi parțial sau total trombozat [3].

AI dobândite apar ca dolicoartere, localizate predominant la nivelul trunchiului bazilar. La examenul computer tomografic postcontrast apar ca vase dilatate, alungite, sinuoase, iar când conțin trombi nu au priză de contrast [3].

AI saculare se dezvoltă ca rezultat al proceselor degenerative ale peretelui arterial, conjugate cu efectele „turbulenței” hemodinamice, prezente îndeosebi la nivelul bifurcațiilor traseelor arteriale intracranienne [2, 19, 22]. Hipertensiunea acționează de obicei ca factor agravant la acești bolnavi cu fond vascular precar [18, 22]. Drept cauze adjuvante ale degenerării pereților arteriali se menționează: uzura de vârstă, uzura de sarcină, utilizarea contraceptivelor orale, alcoolismul, abuzul de droguri, fumatul, abuzul alimentar (în special grăsimi animale), defectele de collagen și unele afecțiuni (moya-moya, rinichi polichistic, mixom cardiac) [8, 23, 24].

Localizarea cea mai frecventă a AI congenitale este pe arterele poligonului Willis [3, 9, 10]. Peste 85% din totalul AI [6, 9, 10] și peste 90% din AI nerupte apar în partea anterioară a poligonului arterial [14]. Sediile frecvente ale anevrismelor saculare cuprind joncțiunea arterei comunicante anterioare cu artera cerebrală anterioară, joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă, bifurcația arterei cerebrale medii, capătul superior al arterei bazilare, joncțiunea arterei bazilare cu artera cerebeloasă superioară sau cu artera cerebeloasă postinferioară [3, 9, 10].

AI multiple prezintă aproximativ 18-22% din pacienții cu anevrisme și 30% din pacienții cu HSA [2], un număr mare din care apar în locuri identice bilaterale [2, 9, 6, 10, 16, 21].

AI gigante apar în aceleași locuri ca și anevrismele mai mici, constituie circa 10% din toate anevrismele cerebrale [25] și reprezintă un grup independent de anevrisme saculare, nu numai din cauza dimensiunilor sale (peste 25 mm în diametru), dar și din cauza particularităților evoluției clinice, diagnosticului și complexității tratamentului neurochirurgical [25, 26, 27, 28, 29].

AI micotice, de obicei asimptomatice [2], sunt localizate distal de prima bifurcație a arterelor mari ale poligonului Willis [9, 10]. Cele mai multe sunt produse de emboli infectați din endocardita bacteriană, care determină degenerescența septică a arterelor, cu dilatație și ruptură ulterioare. Căutarea și tratamentul AI micotice înaintea rupturii sau renunțarea la aceste acțiuni pentru vindecarea spontană este o problemă controversată [9, 10].

Așadar, AI este o dilatație arterială permanentă, circumscrisă, cu tendință de creștere, care comunică cu lumenul vasului; este în marea majoritate de dimensiuni mici (≤ 10 mm), este o consecință a unui defect a peretelui arterial, în special al mediei și al laminei elastice; poate fi congenital (sacular), dobândit (fuziform), cauzat de boli inflamatorii (endocardita infecțioasă subacută) sau micotic, posttraumatic, aterosclerotic sau disecant. AI sunt localizate, cel mai frecvent, pe arterele porțiunii anterioare a poligonului Willis.

Marea majoritate a AI mici și nerupte (95%) sunt asimptomatice și rămân nedetectate, unele dintre ele pot fi surprinse incidental în timpul cercetărilor neuroimagistice moderne, efectuate pentru alte boli. Un număr mic de AI sunt detectate atunci când produc simptome fie prin compresiuni a nervilor cranieni sau prin ruptură, cauzând o HSA.

AI apar simptomatic, de obicei, la persoanele cu vârsta între 40 și 60 de ani, cu o incidență maximă de HSA în vârsta de 55-60 de ani. Simptomele unui anevrism depind de amplasare și dimensiune, de compresia substanței cerebrale și ischemie, de repetatele sângerări minore de anevrism [2, 8].

Simptomele prodromale pot sugera localizarea unui anevrism nerupt și creșterea progresivă a acestuia. O paralizie a nervului 3, îndeosebi când este însoțită de dilatare pupilară, pierderea reflexului fotomotor și durere localizată supra-retroorbital, indică existența unui anevrism în expansiune la joncțiunea arterei comunicante posterioare cu artera carotidă internă. O paralizie a nervului 6 poate indica existența unui anevrism în sinusul cavernos, iar defecte de câmp vizual pot apărea în cazul unui anevrism carotidian supraclinoid în expansiune. Durerea occipitală și cervicală posterioară poate semnala existența unui anevrism al arterei cerebeloase posteroinferioare sau al arterei ce-

rebeloase anteroinferioare. Dureri intraorbitale sau în regiunea orbitală posterioară și în regiunea temporală inferioară pot apărea datorită unui anevrism în expansiune al cerebralei medii [2, 9, 10]. Pe măsura ce AI cresc în dimensiuni crește și riscul de rupere [30].

Conform rezultatelor unui studiu [31], 8% dintre AI nerupte au fost cu siguranță simptomatice, 58% – cu siguranță asimptomatice, iar pentru 34% relația cu modul de depistare a fost incertă [31]. Ruptura se produce, de obicei, la nivelul fundului sau coletului anevrismal, acolo unde solicitările hemodinamice și degenerescența parietală sunt maxime [32].

Rata anuală estimată de ruptură a unui anevrism asimptomatic nerupt se încadrează în intervalul de 1-2% [7, 12, 14, 30, 33, 34, 35]. Rata cumulativă de sângerare era de 10-10,5% la 10 ani, 23-26% la 20 de ani și 30,3-32% la 30 de ani după diagnostic pentru o perioadă de observație de 14-20 de ani [30].

Reieșind din cele expuse, anterior se credea că orice AI se caracterizează printr-un risc ridicat de rupere - 1-2% pe an [7, 14, 30]. Înainte de apariția microspiralelor, pentru evitarea rupei AI în majoritatea cazurilor se efectua cliparea chirurgicală. Dar, după publicarea în anul 1998, a rezultatelor studiului retrospectiv International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, realizat pe 2.621 de pacienți în 53 de instituții medicale din SUA, Canada și Europa, percepția tradițională a riscului de ruptură anevrismală s-a schimbat [36]. Rata anuală cumulativă de ruptură a anevrismelor mai mici de 10 mm în diametru la diagnosticare a fost mai mică de 0,05% la pacienții fără rupturi în antecedente și de 0,5% la pacienții cu rupturi anterioare. În cazul AI cu diametrul la diagnosticare de 10 mm sau mai mult acest parametru alcătuia circa 1% pe an în ambele grupuri, dar în primul grup rata de ruptură a fost de 6% în primul an pentru anevrismele gigante (> 25 mm în diametru) [36]. Așadar, datele privind riscul de ruptură a anevrismelor variază considerabil în funcție de studiu, design, populația evaluată și caracteristicile anevrismului. Dacă sunt luate în considerație toate dovezile disponibile privind supraestimarea și subestimarea, printre adulții, fără factori de risc pentru HSA, riscul anual de ruptură este de aproximativ 0,7% [11].

Ruptura unui anevrism sacular intracranian este cea mai frecventă cauză de HSA [9, 10]. Cele mai multe anevrisme saculare dau HSA fără avertisment. În general, anevrismul rupt este cauza HSA în 85% din cazuri [37], în 10% din cazuri de HSA cauza este non-anevrismală și în 5% cazuri - o varietate de condiții rare [37].

Conform datelor studiului multinațional WHO MONICA Stroke Study, incidența anuală a HSA prin ruptură de anevrism, standardizată după vârstă, con-

stituie de la 2,0 până la 22,5 cazuri la 100.000 populație [38]. O meta-analiză, care a evaluat 51 de studii din 21 de țări, a constatat o incidență globală anuală a HSA de aproximativ 9 cazuri la 100.000 populație. Ratele sunt mai mari în Japonia (22,7 cazuri) și Finlanda (19, 7 cazuri), mai mici în America de Sud și America Centrală (4,2 cazuri) și în alte regiuni (9,1 cazuri) [39]. Acest indicator crește odată cu vârsta. Incidența HSA la femei a fost de 1,24-1,6 ori mai mare decât la bărbați [12, 39] și această diferență de gen începe la vârsta de 55 ani și crește ulterior [39]. Între anii 1950 și 2005, incidența HSA a scăzut cu 0,6% anual, declinul în ultimii 45 de ani fiind relativ moderat, comparativ cu cel de accident vascular cerebral în general [39].

Așadar, AI se manifestă prin semne și simptome ale HSA, sindrom tumoral, ischemie/infarct cerebral prin embolie arterială cu origine în sacul anevrismal, compresia structurilor adiacente, semne de compresie a nervilor cranieni, sindrom cefalalgic [3].

Complicațiile imediate ale HSA de origine anevrismală în perioada acută sunt diverse, dar cele mai importante au fost raportate: reruptura anevrismului cu resângerare (prima cauză de mortalitate), hidrocefalia acută și vasospasmul [40, 41].

Rata resângerării în primele 24 de ore este de 0,8% [42] și predomină în primele 6 ore de la HSA inițială [43], rata zilnică de resângerare pe parcursul primelor două săptămâni variază de la 0,2% la 2,1%, iar riscul maxim al recidivei de hemoragie este între ziua a 4 și ziua a 9 [42]. Incidența rerupturii anevrismului în primele 2 săptămâni după HSA atinge circa 20% [19], în prima lună - 30-33% [9, 10, 19, 44], în primele 6 luni - 50% [19]. Ulterior, riscul rerupturii de anevrism este extrem de redus și este de circa 3% pe an [19].

Procentul de reruptură este în dependență de dimensiunea anevrismului: 11% la anevrismele cu diametrul de până la 4 mm, 32% - cu diametrul de 5-9 mm și 37% - cu diametrul de 10 mm sau mai mult [21].

Hidrocefalia acută poate produce stupor și comă. Mai des, hidrocefalia subacută într-un interval de câteva zile sau câteva săptămâni produce somnolență progresivă sau abulie cu incontinență. Hidrocefalia cronică poate apărea la câteva săptămâni sau luni după HSA și se poate manifesta cu dificultăți în mers, incontinență sau lentoare mentală (abulie) [9, 10].

Vasospasmul la baza creierului apare regulat după HSA la aproximativ 30% dintre pacienți și este cauza majoră a morbidității tardive sau a decesului. Semnele de ischemie, de obicei, apar la a 4 zi de la ruptură, sunt maxime către ziua a 7-a, tind să se rezolve către ziua a 14-a, dar pot persista și mai mult timp [9, 10,

45]. Vasospasmul cerebral sever simptomatic prezintă semne tipice legate de teritoriile arteriale specifice implicate [9, 10]. Gravitatea vasospasmului este proporțională cu volumul și durata de persistență a sângelui în cisterne. Resângeările, chiar în volume mici, accentuează puternic spasmul [45].

Gravitatea deosebită a rupturilor de anevrism este ilustrată de mortalitate, cauzată în marea majoritate de HSA – de la 25% până la 67% din pacienți în prima lună [9, 10, 37, 40, 46, 47, 48]. Rata de mortalitate scade cu 0,5% pe an, iar după ajustarea pentru vârstă și sex declinul este mai abrupt - 0,9% pe an [48].

Circa 8-12% dintre pacienții cu HSA decedază înainte de a primi îngrijire medicală [1, 49, 50], circa 27% din pacienții cu HSA internați decedază în prima săptămână și circa 38-40% - în prima lună de la eveniment [1, 44, 50]. Cauza decesului în circa 90% dintre pacienții decedați în primele 72 de ore este hematumul intracranian (intracerebral, intracerebelar sau subdural) [46].

Din pacienții care supraviețuiesc, circa 50% prezintă deficiențe neurologice majore [1, 9, 10], iar rata anuală de resângeări, în cazul anevrismelor non-obstruante, este de 3% [9, 10].

Resîngerarea anevrismală este asociată cu o mortalitate de 60% [9, 10, 19], care se poate ridica până la 70-74% (timp de 6 luni) [51, 52], cu rezultate slabe ale tratamentului medical [9, 10, 44, 53, 54, 55] și un rezultat bun doar în circa 19% din cazuri [51].

Așadar, cu cât este mai mare dimensiunea anevrismului cu atât este mai mare riscul de ruptură inițială, cu cât este mai severă HSA inițială cu atât este mai mare riscul de reruptură anevrismală. Mortalitatea prin HSA în prima lună după ruptura anevrismului variază de la 25% până la 67%, inclusiv 8-12% dintre pacienți decedază înainte de a primi asistență medicală, iar resângearea anevrismală este asociată cu o mortalitate de 60%. Circa 50% din pacienții care supraviețuiesc prezintă deficiențe neurologice majore.

Bibliografie

- Schievink W.I. *Intracranial aneurysms*. N. Engl. J. Med. 1997, vol. 336, no. 1, p. 28-40.
- Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Editura Medicală, vol. 1-2, 2003. 3256 p.
- Popescu A., Botezatu L., Gheorghe-Dane R. *Aneurism arterial intracerebral*. Stetoscop. 2004, no. 30. <http://www.stetoscop.ro/arhiva/2004/30/medicinainimagini.php> (citată 29.12.2010).
- Meyers P.M., Schumacher H.C., Higashida R.T. et al. *Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms*. Am. J. Neuroradiol. 2010, vol. 31, no. 1, p. E12-24.
- Wiebers D., Torner J., Meissner I. *Impact of unruptured intracranial aneurysms on public health in the United States*. Stroke. 1992, vol. 23, no. 10, p. 1416-1419.
- McCormick W.F., Nofzinger J.D. *Saccular intracranial aneurysms: an autopsy study*. J. Neurosurg. 1965, vol. 22, no. 2, p. 155-159.
- Weir B. *Unruptured intracranial aneurysms: a review*. J. Neurosurg. 2002, vol. 96, no. 1, p. 3-42.
- Juvela S. *Unruptured aneurysms*. J. Neurosurg. 2002, vol. 96, no. 1, p. 58-60.
- Easton J.D., Hauser S.L., Martin J.B. *Boli cerebrovasculare*. În: HARRISON - Principiile medicinei interne. Vol. 1-2. 14 edition, ediția a II-a în limba română. București: Editura Teora, 2003. p. 2557-2585.
- Harrison's *Principles of Internal Medicine*. Vol 1-2. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. 2607p.
- Rinkel G., Djibuti M., Algra A. et al. *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*. Stroke. 1998, vol. 29, no. 1, p. 251-256.
- Wardlaw J.M., White P.M. *The detection and management of unruptured intracranial aneurysms*. Brain. 2000, vol. 123, pt. 2, p. 205-221.
- White P.M., Wardlaw J.M. *Unruptured intracranial aneurysms*. J. Neuroradiol. 2003, vol. 30, no. 5, p. 336-350.
- Winn H., Jane J., Taylor J. et al. *Prevalence of asymptomatic incidental aneurysms: review of 4568 arteriograms*. J. Neurosurg. 2002, vol. 96, no. 1, p. 43-49.
- Inagawa T., Hirano A. *Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms*. Surg. Neurol. 1990, vol. 34, no. 6, p. 361-365.
- Atkinson J.L., Sundt T.M., Houser O.W. et al. *Angiographic frequency of anterior circulation intracranial aneurysms*. J. Neurosurg. 1989, vol. 70, no. 4, p. 551-555.
- Ishikawa Y., Hirayama T., Nakamura Y. et al. *Incidental cerebral aneurysms in acute stroke patients: comparison of asymptomatic healthy controls*. J. Neurol. Sci. 2010, vol. 298, no. 1-2, p. 42-45.
- Horikoshi T., Akiyama I., Yamagata Z. et al. *Retrospective Analysis of the Prevalence of Asymptomatic Cerebral Aneurysm in 4518 Patients Undergoing Magnetic Resonance Angiography. When Does Cerebral Aneurysm Develop?* Neurol. Med. Chir. 2002, vol. 42, no. 3, p. 105-113.
- Крылов В.В., Природов А.В. *Аневризмы сосудов головного мозга*. Consilium-medicum. Неврология. 2008, no. 1. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/ neurology/article/16481> (citată 06.01.2011).
- Bilguvar K., Yasuno K., Niemela M. et al. *Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations*. Nat. Genet. 2008, vol. 40, no. 12, p. 1472-1477.
- Inagawa T., Hirano A. *Ruptured intracranial aneurysms: an autopsy study of 133 patients*. Surg. Neurol. 1990, vol. 33, no. 2, p. 117-123.
- Stehbens W.E. *Etiology of intracranial berry aneurysms*. J. Neurosurg. 1989, vol. 70, no. 6, p. 823-831.
- Ostergaard J.R. *Risk factors in intracranial saccular aneurysms. Aspects on the formation and rupture of aneurysms, and development of cerebral vasospasm*. Acta Neurol. Scand. 1989, vol. 80, no. 2, p. 81-98.

24. Brown R., Huston J., Hornung R. *Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection*. J. Neurosurg. 2008, vol. 108, no. 6, p. 1132-11138.
25. Adams W., Laitt R., Jackson A. *The role of MR angiography in the pretreatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study*. Am. J. Neuroradiol. 2000, vol. 21, no. 9, p. 1618-1628.
26. Lownie S.P., Drake C.G., Peerless S.J. et al. *Clinical presentation and management of giant anterior communicating artery region aneurysms*. J. Neurosurg. 2000, vol. 92, no. 2, p. 267-277.
27. Хейредин А.С., Филатов Ю.М. *Микрохирургическое лечение гигантских, частично тромбированных церебральных аневризм - техника эндоаневризмальной тромбэктомии*. Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2008, no. 4, с. 49-50.
28. Элиава Ш.Ш., Филатов Ю.М., Сазонов И. А. и др. *Микрохирургическое лечение крупных и гигантских аневризм внутренней сонной артерии: анализ опыта применения методики внутрисосудистой аспирации крови из аневризмы и перспективные направления*. Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2009, no. 3, с. 3-9.
29. Ceamitru C., Romanitan M., Dorobat B. et al. *Angiographic imaging and 3D reconstruction of a giant internal carotid artery aneurysm*. Rom. J. Neurol. 2009, vol. 8, no. 2, p. 100-101.
30. Juvela S., Porras M., Heiskanen O. *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*. J. Neurosurg. 1993, vol. 79, no. 2, p. 174-182.
31. Deruty R., Pelissou-Guyotat I., Mottolese C. et al. *Management of unruptured cerebral aneurysms*. Neurol. Res. 1996, vol. 18, no. 1, p. 39-44.
32. Ferguson G.G. *Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms*. J. Neurosurg. 1972, vol. 37, no. 6, p. 666-677.
33. Juvela S., Porras M., Poussa K. *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture*. J. Neurosurg. 2008, vol. 108, no. 5, p. 1052-1060.
34. Ishibashi T., Murayama Y., Urashima M. et al. *Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors*. Stroke. 2009, vol. 40, no. 1, p. 313-316.
35. Juvela S., Porras M., Poussa K. *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture*. J. Neurosurg. 2000, vol. 93, no. 3, p. 379-387.
36. *The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators. Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention*. N. Engl. J. Med. 1998, vol. 339, no. 24, p. 1725-1733.
37. van Gijn J., Rinkel G. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain. 2001, vol. 124, pt. 2, p. 249-278.
38. Ingall T., Asplund K., Mahonen M. et al. *A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study*. Stroke. 2000, vol. 31, no. 5, p. 1054-1061.
39. de Rooij N.K., Linn F.H., van der Plas J.A. et al. *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007, vol. 78, no. 12, p. 1365-1372.
40. Ellegala D.B., Day A.L. *Ruptured cerebral aneurysms*. N. Engl. J. Med. 2005, vol. 352, no. 2, p. 121-124.
41. Wijdicks E.F., Kallmes D.F., Manno E.M. et al. *Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair*. Mayo Clin. Proc. 2005, vol. 80, no. 4, p. 550-559.
42. Rosenorn J., Eskesen V., Schmidt K. et al. *The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms*. J. Neurosurg. 1987, vol. 67, no. 3, p. 329-332.
43. Inagawa T., Kamiya K., Ogasawara H. et al. *Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage*. Surg. Neurol. 1987, vol. 28, no. 2, p. 93-99.
44. Fogelholm R., Hernesniemi J., Vapalahti M. *Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study*. Stroke. 1993, vol. 24, no. 11, p. 1649-1654.
45. Findlay J.M., Weir B.K., Kanamaru K.M. et al. *Arterial Wall Changes in Cerebral Vasospasm*. Neurosurgery. 1989, vol. 25, no. 5, p. 736-746.
46. Locksley H.B. *Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations*. J. Neurosurg. 1966, vol. 25, no. 3, p. 321-368.
47. Olafsson E., Hauser W., Gudmundsson G. *A population-based study of prognosis of ruptured cerebral aneurysm: mortality and recurrence of subarachnoid hemorrhage*. Neurology. 1997, vol. 48, no. 5, p. 1191-1195.
48. Hop J., Rinkel G., Algra A. et al. *Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review*. Stroke. 1997, vol. 28, no. 3, p. 660-664.
49. Schievink W.I., Wijdicks E.F., Parisi J.E. et al. *Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. Neurology. 1995, vol. 45, no. 5, p. 871-874.
50. Inagawa T., Tokuda Y., Ohbayashi N. et al. *Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan*. Stroke. 1995, vol. 26, no. 5, p. 761-766.
51. Juvela S. *Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms*. Surg. Neurol. 1989, vol. 32, no. 5, p. 323-326.
52. Bederson J.B., Connolly E.S., Batjer H.H. et al. *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*. Stroke. 2009, vol. 40, no. 3, p. 994-1025.
53. Kassell N.F., Torner J.C., Jane J.A. et al. *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results*. J. Neurosurg. 1990, vol. 73, no. 1, p. 37-47.
54. Haley E.C., Kassell N.F., Torner J.C. *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience*. Stroke. 1992, vol. 23, no. 2, p. 205-214.
55. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C. et al. *The international cooperative study on the timing of the aneurysm*

surgery. Part 1: Overall management results. J. Neurosurg. 1990, vol. 73, no. 1, p. 18-36.

Rezumat

Articolul de sinteză analizează literatura de specialitate contemporană privind prevalența, incidența, clasificarea, caracteristica morfologică, localizarea și evoluția naturală a anevrismelor intracraniene (asimptomatice nedetectate, simptomatice cu semne de compresie a substanței cerebrale, ruptura anevrismală cu hemoragie subarahnoidiană, inundație ventriculară sau hematom intraparenchimos).

Cuvinte-cheie: Anevrișm arterial intracranian, prevalență, incidență, clasificare, caracteristică morfologică, localizare.

Summary

Synthesis article examines the contemporary literature on the prevalence, incidence, classification, morphological characteristics, location and natural history of intracranial aneurysms (undetected asymptomatic, symptomatic with signs of compression of the brain substance, aneurysmal rupture with subarachnoid, intraventricular or intraparenchymatos hemorrhage).

Keywords: Intracranial arterial aneurysm, prevalence, incidence, classification, morphological characteristics, location.

Резюме

Обзорная статья анализирует по данным современной медицинской литературы распространенность, заболеваемость, классификацию, морфологическую характеристику, локализацию и естественное течение внутричерепных аневризм (бессимптомные недиагностированные, симптоматические с признаками компрессии вещества головного мозга, разрыв аневризмы с субарахноидальным, желудочковым или паренхиматозным кровоизлиянием).

Ключевые слова: Внутричерепная артериальная аневризма, распространенность, заболеваемость, классификация, морфологическая характеристика, локализация.

ANEVRISMUL ARTERIAL INTRACRANIAN. II. TEHNICI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Marian Arion, medic neuroradiolog
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Diagnosticul anevrismelor intracraniene (AI) se face prin tehnici imagistice. Mult timp **examenul radiologic standard** a capului era o investigație de rutină a pacienților cu afecțiuni neurologice, dar, concomitent cu apariția metodelor de diagnostic moderne, acesta și-a pierdut din utilitate [1].

Prima investigație paraclinică obligatorie care se face unui pacient suspectat de AI sau hemoragie subarahnoidiană (HSA) este examenul **computer tomografic (CT) craniocerebral**, care decelează ușor prezența sângelui în cisternele arahnoidiene ale bazei creierului și în parenchimul cerebral [2, 3, 4]. Investigația este pozitivă în 95% din cazuri în prima zi după sângerare [2, 3].

Puncția lombară, efectuată în cazul absenței serviciului CT sau în cazul rezultatelor CT normale și persistența simptomelor la pacient, confirmă diagnosticul de HSA [3, 4].

Diagnosticul de AI este confirmat numai de **angiografia cerebrală**, care rămâne examenul neuro-radiologic de elecție în cazul unei HSA, deoarece pune cel mai bine în evidență mărimea, configurația și localizarea exactă a AI, plasarea și particularitățile coletului anevrismal, relația anevrismului cu vasele adiacente [2].

Angiografia cu substracție digitală, utilizată ca standard pentru diagnosticul și caracterizarea AI, localizează, arată forma și geometria anevrismelor, determină prezența malformației asociate, situația circulației colaterale și gradul vasospasmului [5].

Un real progres a fost făcut prin introducerea **angiografiei rotaționale computerizate 3D**, care a generat imagini tridimensionale cu rezoluție izotropică prin reconstrucție [6]. Metoda detectează AI, nediate diagnosticate prin angiografia cu substracție digitală, îndeosebi anevrismele rupte [6, 7] și cele mici adiționale (< 3 mm) [8], descrie mai exact detaliile anatomice ale sacului și gâtului anevrismelor rupte. Aceste elemente sunt importante pentru selectarea și planificarea tehnicii de tratament (chirurgical sau endovascular) [6, 8].

Angiografia cu scanare CT este o metodă mai exactă de evaluare a vaselor, decât o CT simplă, folosește o combinație între CT, tehnici speciale computerizate și injectarea de substanță de contrast pentru obținerea imaginii vaselor sangvine.

Angiograma cu RM, asemănătoare cu angiografia cu scanare CT, este indicată în evaluarea arterelor poligonului Willis și a arterelor carotide în segmentul latero-cervical, pune în evidență HSA puțin abundentă sau învechită, vasospasmul și leziunile vasculare asociate (anevrisme, malformații arterio-venoase etc.) [9].

Angiografia convențională cu cateter, care include angiografia intraarterială cu substracție digitală și angiografia rotațională 3D, a fost mult timp folosită și rămâne, conform opiniei unor savanți, „standardul de aur” pentru diagnosticarea AI [10].

CT cu multiple proiecții este o metodă promițătoare și tot mai mult aplicată în estimarea imagistică

neinvazivă a vascularizației intracraniene, metodă comparabilă cu tehnica standard de angiografie cu RM [11]. Una din proceduri, angiografia CT-3D, a fost raportată a fi mai avantajoasă pentru diagnosticul AI [12].

În publicațiile din literatura de specialitate de peste hotare în ultimii 10-15 ani au fost publicate rezultatele numeroaselor studii comparative ale capacităților de diagnosticare a AI prin angiografie CT și angiografie cu RM, verificate prin metodele angiografiei convenționale cu cateter, constatările intraoperatorii sau rezultatele necropsiei [10, 13, 14, 15, 18, 20].

Recent, angiografia cu RM și angiografia CT-3D au fost folosite pentru detectarea AI. Sensibilitatea de detectare a AI > 3 mm a fost superioară, comparativ cu sensibilitatea pentru detectarea anevrismelor ≤ 3 mm pentru ambele metode: respectiv, 96% și 61% pentru angiografia CT-3D, 94% și 38% pentru angiografia cu RM [16]. Astfel, dacă detectarea anevrismelor mai mari de 3 mm a fost practic similară pentru ambele tehnici, atunci angiografia CT-3D poate diagnostica mult mai bine anevrismele mai mici de 3 mm, comparativ cu angiografia cu RM [16].

Sensibilitatea pentru detectarea anevrismelor mai mici de 5 mm a constituit 57% pentru angiografia CT-3D și 35% pentru angiografia cu RM-3D, iar pentru detectarea anevrismelor ≥ 5 mm – 94% și 86%, respectiv [17, 21]. Conform datelor altui studiu, publicat în anul 2000 [14], angiografia cu RM era inferioară angiografiei intraarteriale cu substracție digitală în evaluarea până la tratament a AI și nu poate detecta leziuni mai mici de 3 mm [14].

Deși angiografia cu RM este utilă în depistarea AI, pentru diagnosticarea exactă, îndeosebi a anevrismelor < 3 mm în diametru, sunt necesare experiență suficientă și atenție maximă a neuroradiologului [19]. Mai mult, în faza acută de HSA, angiografia cu RM este mai puțin adecvată, decât angiografia CT-3D, din cauza artefactelor legate de mișcarea pacienților, supravegherea dificilă a pacienților instabili hemodinamic sau asistați cardiorespirator [22].

Compararea angiografiei CT-3D cu angiografia cu substracție digitală în detectarea și măsurarea AI la pacienții cu HSA acută, realizată de 3 specialiști, a constatat o sensibilitate și specificitate a angiografiei CT-3D de 77-97% și 87-100%, respectiv [23].

Toate AI rupte, diagnosticate prin angiografia CT-3D, au fost confirmate intraoperator și tratate cu succes fără complicații [22]. Angiografia CT-3D posedă o sensibilitate de 100% [22] și specificitate de 100% [24] pentru diagnosticul AI rupte, o sensibilitate de 96% în identificarea AI asociate nerupte [22] și o sensibilitate de 98,3% pentru diagnosticul AI nerupte [25]. Sensibilitatea medie a angiografiei CT-3D

pentru AI foarte mici (< 3 mm) a fost de 64%, pentru AI mici (3-4 mm) - 83%, pentru AI medii (5-12 mm) - 95% și pentru AI mari (≥ 13 mm) - 100% [26]. Angiografia CT multislice cu 16 canale a demonstrat o sensibilitate de 92,5% și o specificitate de 93,3% pentru toate AI, o sensibilitate de 74,1-77,8% pentru AI < 3 mm în diametru [27].

Așadar, în diagnosticul anevrismelor intracraniene sensibilitatea angiografiei CT-3D este de 77-97% și specificitatea - de 87-100%. În cazul anevrismelor mici, sensibilitatea acestei metode se reduce până la 40-92% în cazul AI < 3 mm. Pentru angiografia cu RM sensibilitatea constituie 69-99%, specificitatea - 100% și sensibilitatea pentru AI < 3 mm - 38%. Sensibilitatea angiografiei CT-3D este comparabilă cu cea a angiografiei cu substracție digitală. Angiografia CT-3D și angiografia cu RM au o sensibilitate limitată în detectarea AI < 3 mm, dar angiografia CT-3D poate diagnostica AI mult mai bine.

Având în vedere posibilitățile moderne ale complexului diagnostic minim invaziv și sensibilitatea foarte bună a angiografiei CT-3D, unii savanți nu consideră angiografia convențională cu cateter „standarul de aur” în diagnosticul bolilor cerebrovasculare, în general, și a AI, în particular [29, 30]. Se insistă că angiografia convențională nu mai este necesară pentru diagnosticul și intervenția chirurgicală în cazul anevrismelor cerebrale mici [29, 30], cum ar fi anevrismele arterei cerebrale medii, arterei interne carotide, arterei comunicare posterioare și arterei comunicante anterioare [29]. Angiografia cerebrală convențională este necesară doar în anevrismele relativ mari pentru evaluarea preoperatorie a fluxului sangvin cerebral [29].

Angiografia CT-3D obține imagini în toate direcțiile, într-o multitudine de proiecții, la 360°, permite vizualizarea excelentă atât a AI, gâtului anevrismal, relației anevrismului cu artera donatoare și cu gâtul anevrismal, cât și a structurilor osoase adiacente [24, 30, 31]. Această tehnică are un rol important în evaluarea AI dificile, un rol-cheie în investigarea și screeningul pacienților cu istoric familial de AI și continuă să se dezvolte odată cu apariția scannerelor CT mai rapide [31].

Comparativ cu angiografia cu RM, angiografia CT-3D permite obținerea detaliilor mai importante pentru planificarea chirurgicală (dimensiuni, orientarea și forma sacului și gâtului anevrismal, relațiile anatomice ale anevrismului, starea arterelor adiacente, existența și extinderea angiospasmului) [10, 15, 17, 20, 28, 32].

Totuși, imaginile angiografiei CT-3D pot prezenta unele dificultăți sau erori privind relația dintre anevrism și structurile adiacente: 1) două anevrisme

în contact una cu alta nu pot fi opacifiate separat, 2) rupturile anevrismale sunt greu de opacifiat, fapt care face imposibil estimarea relației dintre anevrism și vas, o evaluare foarte importantă pentru intervențiile chirurgicale delicate, 3) originea segmentului A_2 a arterei cerebrale anterioare și segmentul M_2 al arterei cerebrale medii nu sunt clar opacifiate, 4) o parte din mijlocul arterei cerebrale medii este interpretată ca o umbră de anevrism [12].

Conform opiniei mai multor autori, angiografia CT-3D este mai eficientă în diagnosticul AI, comparativ cu angiografia cu RM [16, 25, 33], depășește angiografia cu RM și angiografia cu substracție digitală în diagnosticul anevrismelor arteriale mici (cu diametrul 3-10 mm) și gigante (mai mari de 25 mm în diametru) [33].

Așadar, de regulă, prima investigație pentru diagnosticul unui AI este angiografia cu scanare CT sau angiografia cu RM, care au riscuri minime asociate. Angiografia cerebrală prin cateterizare este cea mai efektivă metodă în diagnosticul anevrismelor cerebrale, dar, fiind o metodă invazivă și însoțită deseori de complicații, este efectuată în cazurile când alte cercetări oferă informații dubioase.

În ultimele decenii s-au realizat o serie de cercetări cooperative internaționale pe problemele tratamentului chirurgical al AI. În cercetările cooperative din 1969 s-au analizat rezultatele tratamentului a 2.630 de pacienți și au fost demonstrate beneficiile tratamentului chirurgical a AI, comparativ cu cel conservator [34].

În 1990 au fost publicate rezultatele studiului cooperativ pe 3.521 de pacienți cu AI rupte, care au determinat avantajele tratamentului chirurgical a AI în perioada acută a hemoragiei [35, 36, 37].

Studiile internaționale pe problemele HSA anevrismale, realizate pe 2.143 de pacienți în anul 2002 (ISAT - International Subarachnoid Aneurysm Trial), au demonstrat eficiența tratamentului endovascular al AI rupte [38, 39, 40, 41, 42].

În cele din urmă, cercetările internaționale în tratamentul chirurgical al AI nerupte (ISUIA - International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms), publicate în 2003, se referă la 3.375 de pacienți și au demonstrat posibilitatea tratamentului chirurgical. Tratamentul endovascular al AI nerupte era mai eficient, îndeosebi la pacienții mai în vârstă de 65 de ani [43].

Totodată, luarea deciziei privind tratamentul AI nerupte este complex și controversat. Cu îmbunătățirea continuă a tehnicilor imagistice, șansa ca un AI asimptomatic să fie detectat a crescut. La pacienții cu anevrisme nerupte, decizia de tratament, de multe ori, nu este simplă. Riscul tratamentului trebuie atent comparat cu riscul de ruptură.

Conform opiniei unor savanți, în prezent nu există nici-o justificare științifică pentru a trata anevrismul nerupt [44]. Rezultatele studiului ISUIA [43, 45] sugerează că istoria naturală a AI este mai benignă, decât se considera anterior. După obținerea acestor rezultate, mai multe instituții au început să gestioneze pacienții cu AI conservator [43].

Așadar, rezultatele studiilor internaționale au schimbat semnificativ tactica privind AI nerupte [46, 47], majoritatea pacienților fiind supravegheați în dinamică [48].

Actualmente, există trei abordări de gestionare a pacienților cu AI: supraveghere în dinamică, intervenție chirurgicală cu clipirea anevrismului și ocluzia endovasculară a anevrismului cu microspirale (embolizarea).

Decizia de tratament este individualizată și trebuie făcută de medic. Medicul curant trebuie să stabilească care sunt riscurile înainte de a lua cea mai bună decizie de tratament. Deoarece riscul ca un AI mic (< 10 mm), asimptomatic, nerupt să se rupă este scăzut și intervenția chirurgicală pe creier este adesea riscantă, medicul va adopta o atitudine de expectativă, de monitorizare a stării pacientului, administrând tratament conservator [49, 50, 51]. Decizia și pronosticul rezultatelor intervenției chirurgicale trebuie să fie individualizată cu numeroși factori de risc, inclusiv starea generală de sănătate și vârsta pacientului, dimensiunile, numărul, localizarea și morfologia AI, modificările anevrismului între examinări repetate, istoricul familial de anevrisme, riscurile tratamentului intervențional și, desigur, dorința pacientului [49, 50, 51, 52, 53, 54].

Oricum, dacă anevrismul este mare sau este asimptomatic, dacă este asociat cu dureri sau dacă pacientul a mai avut anevrisme rupte în antecedente, medicul poate recomanda intervenția chirurgicală [52].

Următoarele tipuri de intervenții pot trata AI rupte și nerupte: 1) **microembolizarea endovasculară** (obstruarea prin trombozare a anevrismului prin introducerea balonașelor, spiralelor metalice detașabile, adezivilor biologici, stenturilor sau altor materiale embolizante sub control radiologic [2, 55, 56, 57]) și **clamparea chirurgicală a coletului anevrismal** (plasarea unei clame mici în jurul bazei AI cu scăderea presiunii și prevenirea ruperii acestuia), metodă de elecție pentru rezolvarea unei surse hemoragice [55, 58].

Perfecționarea tehnologiei actuale a microcatetelor și a materialelor utilizate pentru embolizare endovasculară a contribuit la o avansare rapidă a tehnologiei, intervenirea pe vase de calibru extrem de mic, localizate în structuri cerebrale profunde, detectarea cât mai precoce a AI asimptomatice și creșterea nu-

mărului de pacienți tratați prin această metodă [42, 55, 59, 60].

Microembolizarea endovasculară este mai puțin invazivă și se consideră a fi mai sigură decât clamparea chirurgicală, însă, are și dezavantaje majore: riscul ruperii anevrismului în timpul intervenției (1,2%) [61, 62, 63], riscul tromboemboliei (4,7%) [63] și costurile extrem de ridicate ale noilor materiale folosite (spire electrodetasabile) [61, 62].

Momentul optim de intervenție a trecut de la 2 săptămâni de așteptare la primele 24-72 de ore de la ruptură, deci înainte de producerea vasospasmului și a eventualelor resângerări [64, 65]. O condiție importantă pentru practicarea eficientă a clampării precoce o constituie existența unei stări generale și neurologice bune (scor Hunt și Hess de maximum 2) [64]. La pacienții cu un scor superior, intervenția chirurgicală trebuie temporizată, astfel încât ajungând după câteva zile la condiții clinice acceptabile, acești bolnavi se pot opera cu rezultate bune [66]. O abordare agresivă chirurgicală, pe baza unor criterii de selecție corespunzătoare, este justificată la pacienții în gradul Hunt și Hess IV și V [66].

În pofida rezultatelor bune, intervenția chirurgicală este asociată cu o rată semnificativă de reoperații și complicații care ar fi, probabil, în mare parte evitate cu tratament endovascular [67]. Din aceste considerente, se propune ca inițial să se aplice tehnica endovasculară de tratament la majoritatea pacienților. În cazul nereușitei tratamentului endovascular sau necesității de evacuare a unui hematom, poate fi folosit tratamentul chirurgical deschis [68].

Nu există studii controlate privind evaluarea beneficiilor funcționale precoce și tardive ale tratamentului endovascular și chirurgical [4]. Pe de altă parte, deși tratamentul endovascular are avantaje imediate, nu este siguranță că rezultatele pe termen lung vor fi superioare intervenției chirurgicale, care obliterează complet anevrismul. Astfel, ar putea fi necesară o intervenție chirurgicală deschisă în viitor [67].

Pacienții, care nu sunt candidați ai chirurgiei timpurii, trebuie supravegheați medical pentru reducerea complicațiilor (resângerare, vasospasm și hidrocefalie). La pacienții cu ruptură de anevrism și cu vasospasm se impune tratamentul cât mai precoce a anevrismului și vasospasmului, atât prin metode chirurgicale [3, 69], cât și prin metode endovasculare [69].

Așadar, pronosticul pacientului cu AI rupt depinde de: mărimea și localizarea anevrismului, vârsta, starea generală de sănătate și starea neurologică după ruptură a pacientului. Circa o treime din pacienți decedează la prima sângereare. Alții recuperează foarte puțin sau deloc din deficitul neurologic instalat după

ruptură. Majoritatea pacienților rămân cu un grad de deficit neurologic și necesită recuperare îndelungată, terapie fizică, ocupațională, de reeducare și a vorbirii.

Bibliografie

1. Popescu A., Botezatu L., Gheorghe-Dane R. *Aneurism arterial intracerebral*. Stetoscop. 2004, no. 30. <http://www.stetoscop.ro/arhiva/2004/30/medicinainimagini.php> (citată 29.12.2010).
2. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Editura Medicală, vol. 1-2, 2003. 3256 p.
3. Bederson J.B., Connolly E.S., Batjer H.H. et al. *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council*, American Heart Association. Stroke. 2009, vol. 40, no. 3, p. 994-1025.
4. Van Gijn J., Rinkel G. *Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management*. Brain. 2001, vol. 124, pt. 2, p. 249-278.
5. Stoica F. *Tratamentul multimodal al malformațiilor arterio-venoase cerebrale*. Teză de doctorat. Rezumat. București, 2007, 34 p.
6. Tanoue S., Kiyosue H., Kenai H. et al. *Three-dimensional reconstructed images after rotational angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: surgical correlation*. Neurosurgery. 2000, vol. 47, no. 4, p. 866-871.
7. Van Rooij W., Peluso J., Sluzewski M. *Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative?* Am. J. Neuroradiol. 2008, vol. 29, no. 5, p. 962-966.
8. Van Rooij W.J., Sprengers M.E., de Gast A.N. et al. *3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms*. Am. J. Neuroradiol. 2008, vol. 29, no. 5, p. 976-979.
9. Lupescu I., Popa G., Capșa R. *Evaluarea IRM în patologia cerebrală. Principalele aplicații*. Stetoscop. 2007, no. 69-70, p. 34-35.
10. Chappell E.T., Moure F.C., Good M.C. *Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis*. Neurosurgery. 2003, vol. 52, no. 3, p. 624-631.
11. Schwartz R.B., Tice H.M., Hooten S.M. et al. *Evaluation of cerebral aneurysms with helical CT: correlation with conventional angiography and MR angiography*. Radiology. 1994, vol. 192, no. 3, p. 717-722.
12. Kurokawa Y., Ishiguro M., Inagaki T. et al. *Pitfalls of three-dimensional computed tomographic angiography as an examination for cerebral aneurysm surgery*. No To Shinkei. 1996, vol. 48, no. 12, p. 1127-1132.
13. Villablanca J., Jahan R., Hooshi P. et al. *Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography*. Am. J. Neuroradiol. 2002, vol. 23, no. 7, p. 1187-1198.
14. Adams W., Laitt R., Jackson A. *The role of MR*

- angiography in the pretreatment assessment of intracranial aneurysms: a comparative study. *Am. J. Neuroradiol.* 2000, vol. 21, no. 9, p. 1618-1628.
15. Dammert S., Krings T., Moller-Hartmann W. et al. *Detection of intracranial aneurysms with multislice CT: comparison with conventional angiography.* *Neuroradiology.* 2004, vol. 46, no. 6, p. 427-434.
16. White P., Wardlaw J., Easton V. *Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review.* *Radiology.* 2000, vol. 217, no. 2, p. 361-370.
17. White P.M., Teasdale E.M., Wardlaw J.M. et al. *Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort.* *Radiology.* 2001, vol. 219, no. 3, p. 739-749.
18. Kouskouras C., Charitanti A., Giavroglou C. et al. *Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA. Correlation with DSA and intraoperative findings.* *Neuroradiology.* 2004, vol. 46, no. 10, p. 842-850.
19. Okahara M., Kiyosue H., Yamashita M. et al. *Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for cerebral aneurysms in correlation with 3D-digital subtraction angiographic images: a study of 133 aneurysms.* *Stroke.* 2002, vol. 33, no. 7, p. 1803-1808.
20. Tipper G., U-King-Im J., Price S. et al. *Detection and evaluation of intracranial aneurysms with 16-row multislice CT angiography.* *Clin. Radiol.* 2005, vol. 60, no. 5, p. 565-572.
21. White P.M., Teasdale E.M., Wardlaw J.M. et al. *Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort.* *Radiology.* 2001, vol. 219, no. 3, p. 739-749.
22. Matsumoto M., Sato M., Nakano M. et al. *Three-dimensional computerized tomography angiography-guided surgery of acutely ruptured cerebral aneurysms.* *J. Neurosurg.* 2001, vol. 94, no. 5, p. 718-727.
23. Vieco P.T., Shuman W.P., Alsofrom G.F. et al. *Detection of circle of Willis aneurysms in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a comparison of CT angiography and digital subtraction angiography.* *Am. J. Roentgenol.* 1995, vol. 165, no. 2, p. 425-430.
24. Zouaoui A., Sahel M., Marro B. et al. *Three-dimensional computed tomographic angiography in detection of cerebral aneurysms in acute subarachnoid hemorrhage.* *Neurosurgery.* 1997, vol. 41, no. 1, p. 125-130.
25. Tanabe S., Ontaki M., Uede T. et al. *Three-dimensional CT angiography as a screening test for unruptured cerebral aneurysms: its possibilities and disadvantages.* *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1997, vol. 99, suppl. 1, s. 80.
26. Korogi Y., Takahashi M., Katada K. et al. *Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering - comparison with conventional angiographic and surgical findings.* *Radiology.* 1999, vol. 211, no. 2, p. 497-506.
27. Yoon D.Y., Lim K.J., Choi C.S. et al. *Detection and characterization of intracranial aneurysms with 16-channel multidetector row CT angiography: a prospective comparison of volume-rendered images and digital subtraction angiography.* *Am. J. Neuroradiol.* 2007, vol. 28, no. 1, p. 60-67.
28. Kangasniemi M., Makela T., Koskinen S. et al. *Detection of intracranial aneurysms with two-dimensional and three-dimensional multislice helical computed tomographic angiography.* *Neurosurgery.* 2004, vol. 54, no. 2, p. 336-341.
29. Okuyama T., Saito K., Hirano A. et al. *Improvement of MRA and 3D-CTA does away with the need for cerebral angiography in many cerebral aneurysm operations.* *No Shinkei Geka.* 1998, vol. 26, no. 7, p. 607-612.
30. De Araujo I.S. *Three-dimensional computed tomographic angiography as preoperative examination in the treatment of cerebral aneurysms.* *Arq. Neuropsiquiatr.* 1998, vol. 56, no. 4, p. 798-802.
31. Tampieri D., Melancon D., Ethier R. *The role of computed tomographic angiography in the assessment of intracranial vascular disease.* *Neuroimaging Clin. N. Am.* 1996, vol. 6, no. 3, p. 759-767.
32. Groza L., Mogoşeanu M. *Cerebral CT angiography (CTA) - a new imagistic method in the diagnosis of cerebral aneurysms that was adopted in the neurosurgery clinic of Timisoara.* *J. Experim. Med. Surg. Res.* 2009, vol. 16, no. 2, p. 156-165.
33. Eberhardt K., Laumer R., Fahlbusch R. et al. *CT-angiography (CTA) in patients with intracranial aneurysms. Comparison with MR-angiography (MRA) and Digital Subtraction Angiography (DSA).* *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1997, vol. 99, suppl. 1, s. 98-99.
34. Sahs A., Perret G., Locksley H. et al. *Preliminary remarks on subarachnoid hemorrhage.* *J. Neurosurg.* 1966, vol. 24, no. 4, p. 782-788.
35. Kassell N.F., Torner J.C., Jane J.A. et al. *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results.* *J. Neurosurg.* 1990, vol. 73, no. 1, p. 37-47.
36. Haley E.C., Kassell N.F., Torner J.C. *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience.* *Stroke.* 1992, vol. 23, no. 2, p. 205-214.
37. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C. et al. *The international cooperative study on the timing of the Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results.* *J. Neurosurg.* 1990, vol. 73, no. 1, p. 18-36.
38. Molyneux A., Kerr R., Stratton I. et al. *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial.* *Lancet.* 2002, vol. 360, no. 9342, p. 1267-1274.
39. Lindsay K.W. *The impact of the International Subarachnoid Aneurysm Treatment Trial (ISAT) on neurosurgical practice.* *Acta Neurochir. (Wien).* 2003, vol. 145, no. 2, p. 97-99.
40. Maurice-Williams R.S. *Aneurysm surgery after the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT).* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004, vol. 75, no. 6, p. 807-808.
41. Molyneux A.J., Kerr R.S., Yu L.M. et al. *International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical*

clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005, vol. 366, no. 9488, p. 809-817.

42. Mitha A.P., Ogilvy C.S. *ISAT: coiling or clipping for ruptured intracranial aneurysms?* *Lancet Neurol*. 2005, vol. 4, no. 12, p. 791-792.

43. Wiebers D., Whisnant J., Huston J. et al. *Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment*. *Lancet*. 2003, vol. 362, no. 9378, p. 103-110.

44. Raymond J., Meder J., Molyneux A. et al. *Unruptured intracranial aneurysms: the unreliability of clinical judgment, the necessity for evidence, and reasons to participate in a randomized trial*. *J. Neuroradiol*. 2006, vol. 33, no. 4, p. 211-219.

45. *The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm Investigators*. *Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention*. *N. Engl. J. Med*. 1998, vol. 339, no. 24, p. 1725-1733.

46. Tummala R.P., Başkaya M.K., Heros R.C. *Contemporary management of incidental intracranial aneurysms*. *Neurosurg. Focus*. 2005, vol. 18, no. 1, p. e9.

47. Johnston S.C., Higashida R.T., Barrow D.L. et al. *Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology*. *Stroke*. 2002, vol. 33, no. 10, p. 2536-2544.

48. Bederson J.B., Awad I.A., Wiebers D.O. et al. *Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association*. *Stroke*. 2000, vol. 31, no. 11, p. 2742-2750.

49. Donnan G.A., Davis S.M. *Patients With Small, Asymptomatic, Unruptured Intracranial Aneurysms and No History of Subarachnoid Hemorrhage Should Be Treated Conservatively*. *Stroke*. 2005, vol. 36, no. 2, p. 407.

50. Wiebers D.O. *Patients with small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms and no history of subarachnoid hemorrhage should generally be treated conservatively: for*. *Stroke*. 2005, vol. 36, no. 2, p. 408-409.

51. Weir B. *Patients with small, asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms and no history of subarachnoid hemorrhage should be treated conservatively against*. *Stroke*. 2005, vol. 36, no. 2, p. 410-411.

52. Deruty R., Pelissou-Guyotat I., Mottolese C. et al. *Management of unruptured cerebral aneurysms*. *Neurol. Res*. 1996, vol. 18, no. 1, p. 39-44.

53. Brown R., Huston J., Hornung R. *Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection*. *J. Neurosurg*. 2008, vol. 108, no. 6, p. 1132-11138.

54. Rosengart A., Schultheiss K., Tolentino J. et al. *Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*. *Stroke*. 2007, vol. 38, no. 8, p. 2315-2321.

55. Linfante I., Wakhloo A. *Brain aneurysms and arteriovenous malformations: advancements and emerging treatments in endovascular embolization*. *Stroke*. 2007, vol. 38, no. 4, p. 1411-1417.

56. Meyers P.M., Schumacher H.C., Higashida R.T. et al. *Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms*. *Am. J. Neuroradiol*. 2010, vol. 31, no. 1, p. E12-24.

57. Gonzalez N., Sedrak M., Martin N. et al. *Impact of anatomic features in the endovascular embolization of 181 anterior communicating artery aneurysms*. *Stroke*. 2008, vol. 39, no. 10, p. 2776-2782.

58. Ellegala D.B., Day A.L. *Ruptured cerebral aneurysms*. *N. Engl. J. Med*. 2005, vol. 352, no. 2, p. 121-124.

59. Gaba R.C., Ansari S.A., Roy S.S. et al. *Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, cost, length of hospital stay, and durability of therapy*. *Stroke*. 2006, vol. 37, no. 6, p. 1443-1450.

60. Gallas S., Pasco A., Cottier J. et al. *A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils*. *Am. J. Neuroradiol*. 2005, vol. 26, no. 7, p. 1723-1731.

61. Брисман Д.Л., Сонг Й.К., Ньюэлл Д.У. *Внутричерепные аневризмы*. *Русский Медицинский Журнал*. 2008, том 16, no. 9. http://www.rmj.ru/articles_5916.htm (citat 06.01.2011).

62. Brisman J.L., Song J.K., Newell D.W. *Cerebral aneurysms*. *N. Engl. J. Med*. 2006, vol. 355, no. 9, p. 928-939.

63. van Rooij W., Sluzewski M., Beute G. et al. *Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: incidence and risk factors in a consecutive series of 681 patients*. *Am. J. Neuroradiol*. 2006, vol. 27, no. 7, p. 1498-1501.

64. Tiu C., Antochi F., Nica C. et al. *Learning from practice: Subarachnoid hemorrhage – Causes and consequences*. *Rom. J. Neurol*. 2009, vol. 8, no. 1, p. 50-58.

65. Hoh B.L., Carter B.S., Ogilvy C.S. *Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysms during and after hypertensive hypervolemic therapy*. *Neurosurgery*. 2002, vol. 50, no. 6, p. 1207-1211.

66. Bailes J.E., Spetzler R.F., Hadley M.N. et al. *Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients*. *J. Neurosurg*. 1990, vol. 72, no. 4, p. 559-566.

67. Lafuente J., Maurice-Williams R. *Ruptured intracranial aneurysms: the outcome of surgical treatment in experienced hands in the period prior to the advent of endovascular coiling*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003, vol. 74, no. 12, p. 1680-1684.

68. Latchaw R.E. *Acutely ruptured intracranial aneurysm: should we treat with endovascular coils or with surgical clipping?* *Radiology*. 1999, vol. 211, no. 2, p. 306-308.

69. Cooke D., Seiler D., Hallam D. et al. *Does treatment modality affect vasospasm distribution in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: differential use of intra-arte-*

rial interventions for cerebral vasospasm in surgical clipping and endovascular coiling populations. J. NeuroIntervent. Surg. 2010, vol. 2, no. 1, p. 139-144.

Rezumat

Articolul de sinteză analizează eficiența tehnicilor contemporane de diagnostic a anevrismelor intracraniene (angiografia CT multislice și angiografia cu RM), verificată prin metodele angiografiei convenționale cu cateter, rezultatele estimărilor intraoperatorii și a studiilor necropsice. Sunt evaluate metodele și tactica de tratament a acestui grup de pacienți.

Cuvinte-cheie: Anevrișmul arterial intracranian, diagnostic, tratament.

Summary

Synthesis article examines the effectiveness of contemporary diagnostic techniques of intracranial aneurysms (multislice computed tomography angiography and magnetic resonance angiography), verified by the methods conventional catheter angiography, the results of autopsy studies and intraoperative estimates. Were evaluated treatment methods and tactics of this group of patients.

Keywords: Intracranial arterial aneurysm, diagnostic, treatment.

Резюме

Обзорная статья анализирует эффективность современных диагностических методов внутричерепных аневризм (компьютерно-томографическая и магнитно-резонансная ангиография), сопоставленные с результатами обычной катетерной ангиографии, интраоперационной оценки и анатомопатологических исследований. Оценены методы и тактика лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: Внутричерепная артериальная аневризма, диагностические методы, лечение.

SPECIFICUL DEZVOLTĂRII NEUROPSIHICE A COPIILOR CU RETARD MENTAL DE ETIOLOGIE EREDITARĂ (cercetare bibliografică)

Mariana Sprincean, dr. în psihologie,
conf. univ., genetician
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și
Genetică Medicală,
Curs Genetică Medicală, USMF
„Nicolae Testemițanu”

Descoperirile din domeniul medicinei și geneticii, care au confirmat rolul major al mutațiilor cromozomiale, genice și genomice în etiologia retardului men-

tal, au schimbat cardinal viziunea multor specialiști. Actualmente se cere o atenție deosebită în ocrotirea sănătății neuropsihice a copiilor și în special a celor cu deficiențe mentale ereditare (DME) [2, 26]. Deficiențele mentale ereditare reprezintă un grup de afecțiuni ereditare cu diferit grad de retard mental, caracterizate prin diminuarea sau reducerea semnificativă a activităților psihice care determină un șir de dereglări ale proceselor și mecanismelor de adaptare a organismului și existență a individului în societate.

Problematica mecanismului dezvoltării deficiențelor mentale la copiii cu anomalii cromozomiale și afecțiuni ereditare i-a preocupat pe diverși cercetători (M. Miclea, E. Verza, S. Vorsanova, A. Alexandrov ș.a.) [10, 17, 23, 27, 28]. Chiar și în cazul celor mai frecvent întâlnite și binecunoscute boli genetice precum sunt sindromul Down și sindromul X-fragil particularitățile de dezvoltare rămân a fi incomplet studiate. De cele mai multe ori, încă la nou-născuți se constată prezența anumitor malformații congenitale, strări patologice însoțite de retard în dezvoltarea generală, senzorială și motorie, afectivă și socială, care mai târziu se manifestă și prin deficiență mentală. La copiii cu sindroame cromozomiale și boli genetice retardul intelectual este cel mai frecvent întâlnit, iar apariția abaterilor neuropsihice stabile, progresează treptat odată cu maturizarea, lăsând consecințe grave personal-sociale.

Studiul literaturii de specialitate și sinteza cercetărilor întreprinse asupra copiilor cu diverse forme de deficiențe mentale ereditare ne-au permis să sintetizăm ideea că vârsta fragedă a copilăriei este considerată una decisivă și totodată critică în dezvoltarea fiecărui individ. Particularitățile neuropsihice la această etapă ontogenetică, precum și lipsa unei stimulări precoce, a unor modele psihocorecționale și a metodologiilor educaționale bine determinate, care ar îndruma și părinții cu copii deficienți, influențează în mod direct dezvoltarea subiecților cu afecțiuni ereditare [1].

În condițiile diagnosticării unor maladii genetice însoțite de retard intelectual, precum sindromul Down, sindromul X-fragil, fenilcetonuria, sindromul Prader-Wili, sindr. Angelman etc. dezvoltarea ulterioară nu urmează un ritm firesc, caracteristic copilului sănătos. Imaturitatea sistemului nervos la copiii de până la trei ani poate constitui o premisă importantă în vederea unei stimulări psihocomportamentale a copiilor deficienți. Stimularea timpurie a copiilor cu retard mental de etiologie ereditară este hotărâtoare din motivul plasticității enorme a creierului în primii trei ani de viață. D. Beleaev susține că plasticitatea enormă a creierului copilului de vârstă fragedă și antrenamentul, înlătură semnificația fatală a programului genetic [6].

Cercetările efectuate de numeroși savanți (I. Ravi-Șcerbo, D. Isaev, M. Pevzner, T. Vlasova, V. Lubovski, K. Lebedinskaia, G. Suhareva [7, 11, 13, 23, 27, 28, 5]) au arătat că copiii cu deficiențe mentale de diversă genă, în comparație cu cei cu dezvoltare normală, urmează un ritm propriu al său, individual, care diferă de etapele stadiale caracteristice dezvoltării.

Rezultatele investigațiilor demonstrează că la copiii cu DME toate tipurile de comportamente psihice de bază: psiho-motor, socio-afectiv și cognitiv-verbal se dezvoltă cu întârziere. Dintre comportamentele psihice de bază cel mai afectat și mai dificil de ameliorat este comportamentul cognitiv-verbal, urmat de comportamentul psiho-motor și socio-afectiv. Particularitățile psihofizice ale deficiențelor mentale ereditare, inclusiv și deficitul intelectual, se prezintă a fi polimorfe, atât după caracterul lor de manifestare, cât și după gradul de exprimare a acestora. Din punct de vedere psihologic, la copiii cu DME, pe parcursul primilor trei ani de viață, se constată, în primul rând, o imaturitate a funcțiilor responsabile de dezvoltare a motricității, a sferei emoțional-volitivă și limbajului. Nedeveloparea intelectuală se datorează ritmului încetinit de dezvoltare a funcțiilor cognitive la copiii cu DME [9].

Dereglările de motricitate reprezintă o categorie de tulburări care, în cazul indivizilor cu deficiențe mentale ereditare, se caracterizează prin afectarea componentelor motrice sub diferite aspecte: neuromotor și psihomotor, manifestându-se clinic prin hipertonie sau hipotonie generalizată, insuficiență piramidală, tetrapareză spastică, hemipareză etc. Din cauza ritmului destul de lent de dezvoltare fizică și psihică, comparativ cu copiii normali, tulburările de motricitate la acești copii sunt considerate a fi manifestările cele mai frecvente și permanente. De exemplu, la copiii cu sindromul Down se constată o hipotonie generalizată, în timp ce la copiii cu sindromul X–fragil se determină o hipertonie generalizată, uneori asociată cu agitație motorie și neliniște, iar succesiunea mișcărilor poate fi irațională și neadecvată. În general, nedeveloparea motricității la copiii cu deficiențe mentale ereditare se caracterizează prin întârzierea și încetinirea ritmului de dezvoltare a funcțiilor locomotorii, tulburările motorii se pot manifesta prin diferite disfuncții statico-motorii, de la cele minimale la pronunțate. Insuficiența dezvoltării sferei motorii, în special, se manifestă prin tulburările mișcărilor musculaturii fine și exacte, ale gesturilor și mimicii [8].

La subiecții cu deficiențe mentale ereditare pe parcursul primilor trei ani de viață, retardul mental se manifestă, în primul rând, prin diferite tulburări ale sferelor emoțional-volitivă și motorii, prin modificarea și întârzierea perioadelor de dezvoltare a fe-

nomenelor psihice, a reflexelor analizatorilor vizual și auditiv, prin insuficiența “complexului de înviore”, imaturitatea funcțiilor responsabile de afirmare și negare, prin manifestări emoționale neadecvate și întârziate la acțiunile din mediului extern. La vârsta de 2-3 ani, copiii cu deficiență mentală ereditară prezintă anumite modificări de comportament și dificultăți în procesul activității de cunoaștere, inclusiv joc. Copiii cu greu însușesc abilitățile de autoservire, nu prezintă interes față de obiectele și fenomenele înconjurătoare, sunt puțin ingenioși și curioși în activitățile de cunoaștere. Pe parcurs, la copiii cu deficiențe mentale ereditare se manifestă, din ce în ce mai clar, o întârziere a dezvoltării funcțiilor cognitive, a memoriei, atenției, limbajului, precum și tulburări ale sferelor emoțional-volitivă și motorii.

Tulburările afectiv-emoționale și volitive sunt întâlnite la toți copiii cu DME, însă gradul lor de exprimare variază în dependență de afecțiunea ereditară, precum și în funcție de gradul de manifestare a deficienței mentale [4, 14]. Dereglările din partea sferei emoțional-volitivă reprezintă o parte importantă a simptomatologiei persoanelor cu deficiențe mentale ereditare. Imaturitatea afectivă se caracterizează prin labilitate emoțională, exprimări explozive și haotice ale trăirilor afectelor, adesea exagerat de puternice. La copiii cu deficiențe mentale ereditare, emoțiile elementare pot fi, relativ, păstrate, în timp ce emoțiile superioare sunt nedevelopate și puțin diferențiate. Unii subiecți (de exemplu, copiii cu sindromul Down) prezintă un atașament exagerat față de persoanele ce au grijă de ei, o lipsă de ostilitate, blândețe, ascultare, în timp ce alții (cei cu sindromul X–fragil, de exemplu) din contra, prezintă indiferență, izolare, negativism și ostilitate față de mediul înconjurător. Manifestările emoționale au o capacitate redusă de a fi controlate. Dereglările activității volitive la copiii cu deficiențe mentale ereditare evidențiază diminuarea sau lipsa inițiativei, a independenței, ceea ce afectează negativ procesul de cunoaștere [6]. Starea afectivă influențează direct comportamentul și acțiunile copiilor cu deficiențe mentale ereditare. Acțiunile lor, în majoritatea cazurilor, sunt lipsite de un scop anumit, caracterizându-se prin impulsivitate și negativism, precum și printr-o scădere a capacității de imitație.

Activitatea voluntară se desfășoară cu dificultate, deoarece este dirijată, în primul rând, de instinctele primare, de trebuințele și interesele momentane ale individului cu deficiență mentală ereditară [29]. Într-un climat psihoemoțional confortabil, subiecții cu DME, de obicei, preferă să efectueze activități ușoare, care nu necesită un efort prea mare pentru a fi realizate. Deprinderile însușite sunt marcate de activități stereotipe.

Dereglările de limbaj ocupă un loc aparte în structura nedevelopării psihice la copiii cu deficiențe mentale ereditare și în cea mai mare parte dintre cazuri, ele reflectă profunzimea deficienței mentale. Cele mai frecvente sunt tulburările globale de limbaj, caracterizate prin lipsa vorbirii frazeologice la finele vârstei fragede, defecte de pronunție și de formare a fonemelor structurii silabice a cuvintelor. Din grupul altor tulburări de limbaj, precum cele de articulație, de ritm și fluentă a vorbirii (bâlbâiala, logoneuroza, tahilalia, bradilalia), tulburările de pronunție (dizartrie), tulburările polimorfe (afazia, alalia), le întâlnim mai rar la copiii cu DME (I. Ravici-Șcerbo, T. Mariutina) [25]. Comunicarea copiilor cu DME suferă enorm, limbajul se dezvoltă cu întârziere, primele cuvinte apar la vârsta de 2 ani, iar primele fraze – la 3 ani. Astfel, copiii cu deficiențe mentale ereditare moderate posedă un vocabular sărac în cuvinte-noțiuni, iar limbajul frazic este nedevelopat, conținând multe cuvinte parazite și perseverații. Noțiunile și denumirile obiectelor care nu sunt legate de situațiile obișnuite și concrete se însușesc cu greu și lent. Limbajul gramatical, de asemenea, prezintă dificultăți importante. Din cauza vocabularului sărac, suferă, în primul rând, limbajul activ, iată de ce la copiii cu deficiențe mentale ereditare care prezintă tulburări de limbaj vorbirea este puțin expresivă, monotună, conține fraze scurte și cu numeroase dezacorduri gramaticale, idei susținute de Cristina Neamțu și Alois Gherguț [3].

S-a constatat că dependența dintre dezvoltarea vocabularului copilului cu sindromul Down și sindromul X–fragil, acumularea deprinderilor motrice și dezvoltarea senzorială este bilaterală. Dacă la etapa inițială de însușire a cuvintelor, pentru copilul cu DME are importanță experiența senzorială, adică funcționalitatea practică a obiectelor, atunci mai târziu noțiunea cunoscută se cere a fi generalizată (ea se exprimă prin generalizarea calităților și apariția etaloanelor). Dereglările de limbaj la copii cu DME prezintă o rezistență specifică la acțiunea de corectare. Deoarece orice afectare a limbajului are o repercusiune directă asupra dezvoltării, structurării și desfășurării proceselor cognitive la copii, acestea influențează direct asupra dezvoltării intelectuale a copiilor cu deficiențe mentale ereditare. Dacă, de obicei, tulburările de limbaj completează manifestările clinice ale deficiențelor intelectuale, motorii și senzoriale, ale tulburărilor de personalitate, deja existente, la subiecții cu afecțiuni ereditare tind să se amplifice.

Dezvoltarea personalității la copiii cu sindromul Down și sindromul X–fragil este anevoioasă, rămâne nedevelopată pe tot parcursul vieții, inclusiv și la adulți, necesitând asistență psihopedagogică și medicală înalt calificată. Personalitatea copiilor cu DME

poate fi tratată ca un “sistem dinamic hipercomplex”, după părerea unui grup de cercetători (E. Verza, A. Gherguț, C. Păunescu, E. Gorduza, P. Popescu-Neveanu) [21, 13, 15]. La copiii cu DME (sindromul Down și X–fragil) acest sistem hipercomplex are aceeași structură și organizare ierarhică plurinivellară ca și la copiii normali. Personalitatea copiilor cu DME apare ca o dimensiune supraordonată însoțită de anumite tulburări ale comportamentelor afectiv, social, verbal și motor, de dereglări ale funcțiilor cognitive, intelectuale și integrativ-adaptive. Altfel zis, structura internă a personalității copilului cu DME se bazează pe principiul blocurilor funcționale complementare.

Dacă e să punem în discuție teoria lui R. Levin, potrivit căreia personalitatea dispune de componentul motivațional, afectiv și cognitiv, personalitatea antepreșcolară afectat de DME se află, prin excelență, la nivelul structurilor semidevelopate. Antepreșcolarul acumulează dificil experiența de stabilire a legăturilor dintre obiecte și fenomene, însușește cu întârziere funcționalitatea obiectelor, pe baza dezvoltării senzoriale și a acțiunilor obiectuale, ca sursă de informație intelectuală. Copilul de vârstă fragedă, cu dificultăți, poate expune doar unele manifestări de ierarhie motivațională în conduită. Aici se observă o dependență dintre componentele afective, cognitive, motivaționale, însă mai puțin stabile, mai sporadice și manifestate mai târziu, comparativ cu copilul sănătos.

Interdependența componentelor personalității se manifestă în gradul de control al individului asupra manifestărilor sale [16, 20]. Funcția de control la antepreșcolară, chiar și la cel sănătos, e destul de imperfectă, ea se manifestă prin simpla inhibiție a acțiunilor nedorite și prin transformarea exprimării motivului printr-o conduită improprie. Dar și aceste manifestări sunt instabile, prezentând un indice scăzut al nivelului inferior de dezvoltare a personalității. Copiii cu s. X–fragil, de exemplu, caracterizați foarte des de autism și agresivitate, amplifică imperfecțiunea dezvoltării funcției de control și autocontrol ca indice al dezvoltării personalității.

În dependență de forma DME, pacienții de vârstă fragedă acuză cel mai des dificultăți majore la capitalul reacției psiho-motorii la prezența altor persoane, modificarea comportamentului și a personalității în funcție de indicele dat. Spre exemplu, copiii afectați de s. X–fragil, socializându-se foarte greu, manifestând un comportament exagerat de violent și agresiv, des succedat de autism, totuși se pot adapta, într-o anumită măsură, condițiilor externe și, într-o primă etapă (mai ales la vârsta fragedă), dispun de abilitatea de a imita, foarte apropiată de capacitatea specifică copiilor normali, spre deosebire de subiecții afectați de s. Down, care chiar și la vârsta preșcolară întâmpini-

nă dificultăți severe la imitația gesturilor celor din jur, inducând astfel concluzia că sunt mai puțin vulnerabili, ca comportament, la condițiile sociale externe și deci mai afectați la capitolul - dezvoltarea personalității. Cu toate acestea, mai târziu, copiii cu s. Down sunt mai prietenoși, mai comunicabili și mai adaptivi decât cei cu s. X-fragil, astfel având mai multe premise de evoluție pozitivă și integrare socială la alte etape de vârstă [3].

Acțiuni simbolice. În cazul copiilor cu DME, acțiunile simbolice sunt nedezvoltate. Nu pot efectua acțiuni simbolice de imitație cu obiectele. De exemplu, copilul cu sindromul Down nu se poate preface că bea din cănița-jucărie sau să utilizeze cănița ca covată.

Imitația. Spre deosebire de copilul sănătos, copilul cu DME imită acțiunile motorii, sociale cu o întârziere evidentă. De exemplu, un copil bolnav de sindromul Down, la vârsta de 2,5 ani, nu este încă capabil să imite unele gesturi ale adultului (gestul *papa*). Iar copierea modelului, imitarea gestului de către un copil de aceeași vârstă afectat de s. X-fragil, este efectuată cu o anumită dificultate și va depinde de anumite condiții, de atitudinea pozitivă sau negativă a adultului.

Jocul cu obiectele. Copilul cu DME la vârsta de 2 ani nu poate reproduce jocul altui om, al altei persoane. S-a determinat că la copiii cu sindromul Down, jocul cu obiectele este mai dificil, în primul rând, din cauza nedezvoltării comportamentului psiho-motor, iar la copiii cu sindromul X-fragil, a comportamentului socio-afectiv.

Jocul în comun cu copiii. Marea majoritate a copiilor cu sindromul Down și sindromul X-fragil, la vârsta de 2-3 ani, nu sunt capabili să se încadreze în jocuri colective și nu pot crea relații de parteneriat, de colaborare cu semenii lor. Jocul în comun este dificil, deoarece comportamentele socio-afective și psiho-motorii la această categorie de copii prezintă un retard pronunțat. Pentru copiii cu sindromul Down apar dificultăți de ordin integrativ și comunicativ, iar pentru cei afectați de sindromul X-fragil este caracteristică lipsa comunicării din cauza autismului și agresivității [18, 22].

Autoconștiința. Aceasta, la copiii cu DME este nedezvoltată, la nivel rudimentar. Copiii cu sindromul Down și sindromul X-fragil nu pot să înțeleagă starea emoțională a oamenilor din jur, să coreleze faptele prin propria experiență emoțională. La copiii cu DME autoconștiința se dezvoltă mai dificil și, cu mici excepții, are de suferit pe tot parcursul vieții (în condiții contemporane de tratament și recuperare). De exemplu, chiar și la vârsta de 3 ani, mulți copii cu sindromul Down și sindromul X-fragil nu sunt capabili de a-și recunoaște propria imagine în oglindă.

Formarea normelor etice. Procesul de formare a normelor etice pentru majoritatea copiilor cu deficiențe mentale ereditare (indiferent de tipul de afecțiune) se deosebește semnificativ, fiind absente un șir de etape formative importante, precum cea a formării normei morale, în condițiile integrării sociale, cea a conștientizării atitudinii sentimentale a celorlalți etc [24].

Atenția. Copiii cu sindromul X-fragil și sindromul Down, cel mai des, par distrați, neatenți, întâmpină dificultăți la memorizarea anumitor gesturi, fețe, cuvinte, persoane, caracteristici ale obiectelor și persoanelor [22]. Din cauza dezvoltării insuficiente a comportamentelor cognitiv-verbal și psiho-motor, devine neunivocă aprecierea specialistului asupra insuficienței dezvoltării imaginației la copiii cu DME, deși, potrivit unor criterii de apreciere a afectării gândirii, atenției și memoriei, ar trebui să sufere și imaginația.

Percepția copilului cu sindromul Down și sindromul X-fragil, de vârstă fragedă, este fragmentară, slab diferențiată, din forma generală a obiectului se evidențiază numai câțiva indici orientativi. Volumul percepției este mic, alegerile unui obiect analogic cu cel oferit de către adult sunt greșite, atunci când copiilor li se prezintă mai mult de 2 obiecte sau obiectele sunt vopsite multicolor. Dacă copilul cu DME este inclus în acțiuni care cer, în special, perceperea clarității diverselor calități ale obiectelor, care se formează, de obicei, spre sfârșitul vârstei fragede, va întâmpina unele dificultăți. Reprezentările obiectuale la copilul cu DME sunt parțiale. Unii dintre micuții cu sindromul Down și sindromul X-fragil pot însuși, în rezultatul procesului instructiv-educational, diferite reprezentări despre unele calități: 5-6 forme, 5 culori de bază și două nuanțe (violetă și portocalie), noțiunea "mare" și "mic". Pentru a dezvolta orientat calitățile percepției la copiii cu sindromul Down și sindromul X-fragil, este necesar să vedem care sunt condițiile și forțele motrice ale dezvoltării senzoriale, ceea ce se prezintă a fi o sarcină complicată, deoarece procesul dezvoltării copilului este unic și nu pot fi strict diferențiate cauzele unor anumite progrese (laturile ontogenezei sunt strâns legate de dinamica sa) [19].

Toate tipurile de gândire: intuitiv-practică, intuitiv-plastică, instrumentală, la copiii cu DME suferă de un retard sever, diferențiinduse după grad, în funcție de forma afecțiunii.

Către sfârșitul vârstei fragede, percepția copilului cu sindromul Down, precum și a celui cu sindromul X-fragil, este destul de imperfectă, cu toate că a parcurs deja o anumită etapă ontogenetică de dezvoltare. Dacă marea majoritate a nou-născuților și pruncilor cu DME reacționează numai la excitanți puternici,

atunci, la vârsta de 2-3 ani, copiii cu sindromul Down și X-fragil posedă de acum o diferențiere senzitivă a formei, mărimii, culorii, a sunetelor înconjurătoare și intonației vorbii (la copiii sănătoși diferențierea senzitivă are loc aproximativ la un an). Această diferențiere este încă aproximativă și se referă la evidențe diferite, dar ne arată un nivel calitativ nou al sensibilității vizual-motorii și auditive. Către finele vârstei fragede de viață, sub influența diverselor acțiuni instructiv-educative, la copiii cu DME se acumulează reprezentări și impresii mai exacte despre calitățile obiectelor. Etaloanele senzoriale individuale la copiii cu DME se formează mai tardiv, comparativ cu copiii sănătoși, uneori după vârsta de trei ani. Îmbogățirea experienței senzoriale la micuții cu DME, de vârstă fragedă, duce la schimbarea orientării în mediu: canalele de informație distantă (impresii vizuale și auditive) încep să le controleze pe cele de contact, fapt ce duce la o evidentă descentrare perceptivă, în care se perfecționează percepția spațiului, distanțelor de câmp vizual. Descentrarea perceptivă contribuie la apariția unor elemente ale autopercepției: propriul corp este perceput ca fiind distinct decât la alți oameni, sau ca obiectele înconjurătoare, dar este, totodată, considerat ca fiind un obiect pus în relații de reciprocitate cu ceilalți (copilul vorbește despre sine după modelul adulților – la persoana a treia) [31].

S-a constatat că senzația și percepția, la copiii cu sindromul Down, se dezvoltă cu întârziere din cauza nedevelopării sferei psiho-motorii. De pe pozițiile principiului sistemic, dezvoltarea senzorială reprezintă o parte componentă (în aspect cognitiv) a unui sistem dinamic hipercomplex, numit "personalitate", și servește, de rând cu alți componenți, la integrarea socială a persoanei [30]. Ca orice component al unui sistem, dezvoltarea senzorială se află în interacțiune reciprocă cu celelalte elemente. Din această cauză, este important să scoatem în evidență aportul dezvoltării senzoriale, importanța ei în dezvoltarea celorlalte aspecte autogenetice și comportamentale. În baza aceluiași principiu sistemic, deducem că dezvoltarea senzorială este determinată de unele legități generale ale dezvoltării personalității, care suferă anumite modificări de esență și conținut, în cazul diferitor tipuri de afecțiuni mentale ereditare. Legitățile generale de dezvoltare a personalității pot fi exagerate sau neutralizate, făcându-se, în unele cazuri, chiar abstracție de ele, în dependență de tipul DME, forma sindromului Down, de exemplu, sau chiar în funcție de cazul concretului pacient, iar în aceste cazuri, doar specialistul are dreptul și obligația de a decide asupra oportunității și frecvenței (ritmului) de aplicare a resurselor de ameliorare, corecție și recuperare.

Concluzii:

1. Deficiențele mentale ereditare, mai cu seamă în perioada recentă de dezvoltare a complexului de științe psihosociale și medicale, se configurează a fi un subiect extrem de important de preocupare pentru societatea contemporană în genere.
2. Dezvoltarea copilului cu DME în vârstă de până la trei ani și a intelectului acestuia, depinde în mare măsură de gradul de evoluție a comportamentelor psihice de bază ale lui, precum cele: cognitiv-verbal, psiho-motor și cel socio-afectiv.
3. Educarea comportamentelor psihice, dirijarea în mod pozitiv a ritmului de creștere la persoanele cu DME, precum și stimularea dezvoltării acestor trei tipuri de comportamente psihice amintite, reduc decalajul evident care există între copiii normali și cei afectați de boli genetice, însoțite de retard mental.
4. Specificul recuperării și psihocorecției intelectuale a copiilor cu DME impune utilizarea unor resurse de ameliorare individuale pentru fiecare familie sau mediu de viață în care cresc acești copii. În acest sens, nu se poate face abstracție de rolul familiei și al creșei în procesul de socializare a copilului cu DME.
5. Problematika DME trebuie cercetată pe larg în aspect psihogenetic. Chiar dacă și sunt stabilite unele particularități în dezvoltarea neuropsihică a copiilor cu retard mental de etiologie ereditară, ele nu acoperă toate aspectele dezvoltării psihice.

Bibliografie

1. Albu M. *Metode și instrumente de evaluare în psihologie*. Cluj-Napoca: Editura Argonaut, 2000. - 286 p.
2. Albu A., Albu C., Petcu I. *Asistența în familie a persoanei cu deficiență funcțională. Tehnici de îngrijire și manevrare a bolnavului*. Iași: Polirom, 2001. - 240 p.
3. Bembea M. *Genetică Medicală și Clinică*. Oradea: Editura Universității, 2001. - 239 p.
4. Ciofu E. P., Ciofu C. *Pediatria tratat*. București: Editura Medicală, 2001. - 347 p.
5. *Copilul cu dizabilități. Aspecte de dezvoltare și comportament*. / Coord. Puiu I., Cojocaru A. și a. - Chișinău: Centru Ed. "Medicina", 2004. - 285 p.
6. Cuznețov L. *Dimensiuni psihopedagogice și etice ale parteneriatului educațional. Ghid metodologic*. Chișinău: Tipografia UPS "Ion Creangă", 2002. - 108 p.
7. *Evaluarea dezvoltării copilului: Ghid pentru educatori și părinți* / Coord. Maria Vrâncianu, Svetlana Rijicov, Nelly Martiniuc. - Chișinău: UNICEF, Centrul Național pentru Educație Timpurie și Informare a Familiei (CNETIF), 2002. - 110 p.
8. Gorduza E. V. *Compendiu de genetică umană și medicală*. Iași: Tehnoprogres, 2007. - 437 p.
9. Joița E. *Educația cognitivă. Fundamente metodologice*. Iași: Polirom, 2002. - 243 p.
10. Miclea M. *Psihologie cognitivă: Modele teoretice-experimentale*. Iași: Editura Polirom, 1999. - 342 p.

11. Mitrofan N. *Testarea psihologică a copilului mic*. Iași: Editura Polirom, 2001. – 248 p.

12. Neamțu C., Gherguț A. *Psihopedagogie specială, Ghid practic pentru învățământul deschis la distanță*. Iași: Editura Polirom 2000. – 261 p.

13. Păunescu C., Mușu I. *Psihopedagogie specială integrată. Handicapul mental. Handicapul intelectual*. București: Editura Pro Humanitate, 1997. – 328 p.

14. Pănișoara I. O. *Comunicarea eficientă. Metode de interacțiune educațională*. Iași: Polirom, 2003. - 219 p.

15. Popovici D.V. *Dezvoltarea comunicării la copii cu deficiențe mentale*. București: Editura Pro Humanitate, 2000. – 395 p.

16. Stan A. *Testul psihologic: evoluție, construcție, aplicații*. Iași: Polirom, 2002. – 360 p.

17. Sprincean M. *Cercetarea dezvoltării copiilor cu maladii genetice însoțite de deficiențe mentale* // Buletin de Perinatologie / Revista Științifico-Practică, Nr. 1 (45). Chișinău, 2010. - P. 24-32.

18. Sprincean M. *Importanța abordării psiho-medicală a dezvoltării copiilor cu afecțiuni mentale ereditare în cadrul consultului medico-genetic* // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale / Revista Științifico-Practică, Nr. 5 (19). Chișinău, 2008, - P. 78-81.

19. Sprincean M., Bucun N. *Unele aspecte ale problematicii resurselor psihologice, pedagogice și medicale de ameliorare a dezvoltării copiilor cu deficiențe mintale ereditare* // Psihologie, Pedagogie Specială, Asistență Socială / Revista Facultății de Psihologie și Psihopedagogie specială a Universității Pedagogice de Stat “Ion Creangă”, Nr. 1. Chișinău, 2005. - P. 11-21.

20. Sprincean M. *Diagnosticul psihologic al dezvoltării copiilor cu deficiențe mintale ereditare în primii 3 ani de viață* // Conferința Științifică Jubiliară / Rezumatele comunicărilor, Volumul I. Chișinău: UPS “I. Creangă”, 2005. - P. 173-177.

21. Verza E. F. *Introducere în psihopedagogia specială și asistență socială*. București: Editura Fundației Humanitas, 2002. – 441 p.

22. Zlate M. *Psihologia mecanismelor cognitive*. Iași: Polirom, 1999. – 338 p.

23. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Демидова И. А. *Хромосомные синдромы, выявляемые в первые годы жизни ребенка данные клинических, цитогенетических и молекулярно цитогенетических исследований* // Дефектология, 2000, № 1. – С. 9-18.

24. Выготский Л. С. *Психология*. Москва: Издательство Педагогика, 2000. – 391 с.

25. Малых С. Б., Егорова М. С., Мешкова Т. А. *Психогенетика: Учебник для вузов. Том 2*. СПб.: Питер, 2008.- 336 с.

26. Мамайчук И. И. *Психокоррекционные технологии для детей с проблемами в развитии*. СПб.: Речь, 2006. – 400 с.

27. *Психодиагностика и психокоррекция* / Под Ред. А. А. Александрова. Серия «Мастера психологии». – СПб.: Питер, 2008.- 384 с.

28. Равич-Щербо И. В., Марютина Т. М., Григоренко Е. Л. *Психогенетика. Учебник* / Под ред. И. В.

Равич-Щербо, И. И. Полетаевой. -2-е изд., испр. и доп. М.: Аспект Пресс, 2008. – 448 с.

29. Спринчан М.Л. *Психо-медико-генетический подход в исследовании развития детей с наследственной умственной отсталостью*. // Человек в пространстве болезни: гуманитарные методы исследования медицины. Сборник научных статей, Издательский центр «Наука». Саратов. 2009. С. 248-254.

30. Спринчан М.Л. *Исследование ресурсов улучшения развития детей с наследственной умственной отсталостью*. // Сахаровские чтения 2010 года: экологические проблемы XXI века. Материалы 10-й международной научной конференции, 20 – 21 мая 2010 года. I Часть. Минск, Республика Беларусь. - С. 75-76.

31. Федосеева Н. П. *Психические нарушения у детей с наследственными болезнями обмена и перинатальным поражением центральной нервной системы* // Медицинские исследования. - 2007. - Т. 1, вып. 1. - С. 29-30.

Rezumat

În lucrarea prezentată este analizat specificul dezvoltării neuropsihice a copiilor cu retard mental de etiologie ereditară. S-a constatat că la copiii cu boli genetice deficiența mentală este cea mai caracteristică, fiind afectate toate sferile neuropsihice: cognitive, verbale, socio-afective socio-afective, precum și imitația, jocul cu obiectele, jocul în comun cu copiii, acțiunile simbolice, autoconștiința, atenția, percepția etc. Stimularea timpurie a dezvoltării neuropsihice, reduce decalajul evident care există între copiii normali și cei afectați de boli genetice, însoțite de retard mental.

Cuvinte-cheie: Dezvoltare neuropsihică, deficiența mentală, boli genetice.

Summary

Developmental characteristics of children with mental retardation of hereditary etiology are analyzed in the study. It has been found that the mental retardation for the children with genetic diseases is the most common, being affected all the neuropsychological spheres: cognitive, verbal, social, emotional, and imitation, play with objects, symbolic actions, consciousness, attention, perception, etc. Earlier stimulation of neurological development reduced the evident gap that existed between normal children and those affected by genetic diseases with mental retardation.

Keywords: Neuropsychic development, mental retardation, hereditary etiology.

Резюме

В данном исследовании анализируются особенности развития детей с умственной отсталостью наследственной этиологии. Доказано, что у детей с генетическими заболеваниями недоразвитие нейropsychических сфер является наиболее характерным. Было установлено, что ранняя стимуляция нейropsychического развития сокращает очевидный разрыв, который существует между нормальными детьми и больными генетическими заболеваниями с умственной отсталостью.

Ключевые слова: Нейropsychическое развитие, умственная отсталость, генетические заболевания.

**ASPECTE ETIOLOGICE ȘI
MORFOSTRUCTURALE ALE
VIRUSURILOR GRIPALE
(Revista literaturii)**

Veronica Eder, cercetător științific
Centrul Național de Sănătate Publică
e-mail: creatacrea@yahoo.com
tel. 0-22-72-81-16, 069 960 916

Infecțiile gripale, ce se declanșează regulat și sezonier prin epidemii și periodic (la diferit interval de timp: 10-40 ani) prin pandemii, au un impact negativ atât asupra sănătății publice, sistemului de sănătate, cât și asupra economiei naționale, și astfel, impun eforturi considerabile de control și răspuns.

Gripa este provocată de virusurile gripale din familia *Orthomyxoviridae*, genul *Influenza virus*, care include virusurile gripale de tip A, B și C cu genom ARN, monocatenar, segmentat, de sens negativ.

Virusul gripal A pentru prima dată a fost izolat în 1930 de la porci, de către virusologul american Richard Shope, însă primul caz de infectare a omului cu gripă porcină a fost atestat cu trei ani mai înainte [24, 29, 34]. De la oameni, virusul a fost izolat în 1933, de un grup de cercetători englezi Wilson Smith, Christopher Andrews și Patrick Laidlow. Virusul gripal A este unul din cele mai cunoscute și mai înfricoșătoare dintre virusurile gripale, cauzând cele mai serioase epidemii și pandemii în istoria omenirii cu o rată extrem de înaltă de spitalizări și decese [23, 24, 29, 33, 34].

Virusul gripal B, a fost descoperit în 1940 de către virusologul american Thomas Francis-Junior. După gradul de virulență, contagiozitate și semnificație epidemică, virusul gripal B, mereu a cedat în fața virusului gripal A. Acest virus nu cauzează pandemii, însă este un agent patogen al focarelor epidemice moderate, soldate uneori cu spitalizări și cazuri de deces [23, 24, 29, 33, 34].

Virusul gripal C a fost izolat pentru prima dată în 1947 de către virusologul american Richard Taylor. Spre deosebire de virusurile gripale A și B, virusul gripal C cauzează infecții respiratorii ușoare, similare răcelilor banale, însă la copiii mici poate evolua destul de grav. Pentru virusul gripal C este caracteristică o stabilitate majoră a proprietăților antigenice și biologice comparativ cu virusurile A și B. De obicei nu cauzează epidemii, poate doar să însoțească epidemiile de gripă A și B și nu are impact sever asupra sănătății publice [23, 24, 29, 33, 34].

Genomul virusurilor gripale este de tip ARN monocatenar, de sens negativ, segmentat. Numărul de

segmente diferă în funcție de tipul viral: virusurile gripale A și B au genomul constituit din 8 segmente, iar virusul gripal C – din 7 segmente. De asemenea, aranjarea anumitor fragmente/segmente de ARN în virion pentru fiecare tulpină de virus gripal în parte, poartă un caracter individual [24, 33]. Cercetările din mijlocul sec. XX au stabilit că ARN virusurilor gripale este segmentat datorită proprietăților lor deosebite: rata înaltă de recombinare; participarea la reactivări multiple și încrucișate; reasortarea care are loc în natură, ceea ce sporește diversitatea genetică a virusului; precum și inactivarea diverselor funcții ale virusului gripal cu anumiți agenți chimici și raze UV [10, 24, 33, 34].

Din cele 8 fragmente ale ARN viral – 7 codifică proteinele structurale și doar un singur fragment (segmentul 8) – proteinele nestructurale (NS1 și NS2), funcțiile cărora sunt legate de reproducerea virusului gripal. În general, genomul virusului gripal codifică cel puțin 12 (cunoscute în prezent) proteine virale, majoritatea dintre ele sunt necesare pentru replicarea eficientă a virusului în celula-gazdă și la structurarea virionilor [10, 15, 24, 33].

Genomul viral împreună cu proteinele virale: proteaza acidă (PA), proteazele bazice (PB1 și PB2) și nucleoproteina (NP) formează nucleocapsida. Cea din urmă fiind protejată de către învelișul viral, derivat, de facto, din membrana celulei-gazdă în timpul exocitozei.

Învelișul viral este compus predominant din proteinele de suprafață hemaglutinina (HA), neuraminidaza (NA) și proteinele matriță (M: M1 și M2). HA este responsabilă de atașarea particulei virale la receptorii celulei-gazdă (acidul sialic) și de pătrunderea virusului în celulă, în special, în procesul contopirii membranei virale cu cea celulară. NA înlătură acidul sialic de la HA pentru a-i facilita pătrunderea în celulă și participarea în următoarele etape de reproducere a virusului. Totodată, NA conduce la eliberarea particulelor virale de pe suprafața celulei și răspândirea virusului în tractusul respirator [10, 12, 15, 24].

Proteinele matriță (M: M1 și M2) sunt componente ale stratului lipidic intern al învelișului viral, fapt ce rezultă în interacțiunea proteinei M cu HA și NA. Proteina M1 – este mediatorul aranjamentului dintre nucleocapsida helicoidală și învelișul viral, astfel participând la structurarea virionului. Pe când, proteina M2 reprezintă, de fapt, un canal ionic, care reglează pH în procesul "dezbrăcării" virusului în endosomi și în aparatul Golgi, unde și are loc sinteza HA. În acest caz, crearea unui pH acid este o condiție absolut necesară în procesul de eliberare a virusului și stabilizare a conformării HA în timpul transportului lui intracelular [2, 5, 10, 12, 15, 24].

Dat fiind faptul, că principalii determinanți antigenici ai virusurilor gripale A și B sunt HA și NA – glicoproteine transmembranare, ele sunt capabile să inducă răspunsuri subtip-specifice și imun, care sunt pe deplin protective în cadrul subtipului și numai parțial protective între diferite subtipuri. În baza antigenicității acestor glicoproteine, virusurile gripale A, la momentul actual, sunt grupate în 16 subtipuri de HA (H1-H16) și 9 subtipuri de NA (N1-N9). Anume combinația dintre diferitele subtipuri de HA cu diferitele subtipuri de NA și se numește subtip viral: din 144 (16 x 9) subtipuri teoretic posibile, în prezent se cunosc 115, dintre care la om au fost identificate subtipurile H1, H2, H3 de HA și N1, N2 de NA (și anume virusurile gripale A(H1N1), A(H2N2), A(H3N2)). Aceste grupări devin considerabile când se efectuează analiza filogenetică a nucleotidelor și sunt deduse secvențele de aminoacizi a genelor de HA și NA respectiv [10, 15, 23, 24, 33, 34].

Nomenclatura convențională a tulpinilor de virusuri gripale este folosită pentru codarea lor și necesită conotarea tipului de virus gripal, specia gazdei (omisă în cazul originii umane a virusului), originea geografică, numărul de serie și anul izolării, și numai pentru virusul gripal A în paranteze se indică subtipurile de HA și NA – ex. A/HongKong/156/97 (H5N1) – tulpină de virus gripal de tip A, izolată de la om, originea geografică – Hong Kong, din proba nr. 156, în anul 1997, cu subtipul H5N1 [10, 23, 24, 29, 33, 34, OMS].

Variația antigenică și circulația virusurilor gripale între specii sunt cauza izbucnirilor epidemice care au loc anual, îmbolnăvirile fiind favorizate de răspunsul imun neadecvat, chiar în acele segmente de populație care au fost anterior expuse infecției gripale. Variația antigenică este particularitatea fundamentală a virusurilor gripale A și B, care are loc la nivelul antigenelor de suprafață HA și NA, reprezentând astfel, un mecanism evolutiv de adaptare a virusurilor pentru asigurarea supraviețuirii lor ca specie [1, 6, 10, 12, 13, 23, 24, 29, 33, 34].

Se cunosc două mecanisme ale variației antigenice: minoră (*antigenic drift*) și majoră (*antigenic shift*). Variația antigenică minoră se întâlnește la toate tipurile de virusuri gripale, însă totuși, se presupune că virusul gripal C nu se supune *drift-ului* antigenic, deoarece mutațiile în gena HA nu poartă caracter consecvent. Totodată, atât variația antigenică minoră – *drift-ul antigenic*, cât și cea majoră – *shift-ul antigenic* se întâlnesc la virusul gripal de tip A. Acest fapt poate fi explicat prin numeroasele epidemii, care au loc în fiecare sezon rece, cât și prin cunoscutele pandemii de gripă descrise în baza investigațiilor efectuate de către numeroși cercetători virusologi [1, 10, 14, 24,

29, 33]. *Drift-ul antigenic* apare în rezultatul mutațiilor punctiforme în genomul viral, ceea ce conduce, la rândul său, la modificarea proteinelor determinanților antigenici până la pierderea capacității de recunoaștere de către sistemul imun al gazdei. Anume mutațiile, inclusiv înlocuirile, delețiile și inserțiile sunt responsabile de apariția variantelor antigenice noi. Sub acțiunea imunității colective are loc selecția virusurilor, ce se deosebesc după caracteristicile antigenelor de suprafață de tulpina paternă inițială. Cu toate acestea, gene aparte ale virusurilor gripale umane acumulează mutații cu o viteză aproximativ constantă, ceea ce permite de a menționa despre "timpul molecular" al virusului gripal. Variațiile antigenice (*drift*) ale virusurilor gripale A și B apar și domină timp de 2-5 ani și numai după aceasta sunt înlocuite cu o altă diversitate antigenică [10, 24, 33, 34].

Până la sfârșitul anilor '70 ai sec. XX era recunoscută ideea că subtipurile virusului gripal A se schimbă reciproc în mod consecutiv. În aceeași perioadă savantul virusolog E. Kilbourn a atestat faptul, că "fiecare serotip al virusurilor gripale A umane imediat îl înlocuiește pe predecesorul său și singur va fi înlocuit de următorul". Însă, cercetările și studiile ulterioare ale agenților patogeni ai sezoanelor epidemice au demonstrat că lucrurile nu stau așa după cum se menționase. Astfel, particularitatea etiologică a gripei contemporane este prezentată de cocirculația a două subtipuri de virus gripal A: A(H1N1) și A(H3N2), precum și a virusului gripal de tip B, având, însă, fiecare din ele semnificație epidemică diferită [11, 29, 33].

În contrast, *shift-ul antigenic*, denotă o schimbare momentană și profundă în determinanții antigenici, cu alte cuvinte, o înlocuire a ambilor sau a unuia din subtipurile de HA și NA, într-un singur ciclu de replicare. Aceasta are loc în celula care este infectată simultan cu două sau mai multe virusuri gripale de tip A de diferite subtipuri. Odată ce distribuirea segmentelor replicate ai genomului viral în interiorul virionului nou format are loc independent de originea subtipului fiecărui segment, atunci poate să apară un așa virion, capabil deja de replicare, care va purta informația genetică a diferitor virusuri parentale (așa-numiții reasortanți) [1, 10, 13, 23, 24, 26, 29, 33, 34].

În general, numeroasele teorii despre apariția variantelor pandemice a virusurilor gripale pot fi divizate în ipotezele antropozoonozică și zooantropozoonozică. Se presupune, că una din modalitățile de menținere a virusului gripal A în populația umană este persistența lui în organismul uman. Asemenea presupunere a fost bazată pe cercetările care au stabilit, că după încheierea ciclului pandemic virusul gripal foarte repede dispărea din circulație. Conform ipotezei date, virusul gripal în organismul uman trecea într-o formă inacti-

vă, care, însă, peste mai multe luni sau chiar ani, el putea să se reactiveze. Reiese, că prezența infecției latente și persistente poate explica mecanismul *shift-ului antigenic* și includerile repetate în circulație a principalelor subtipurii ai virusului gripal de tip A [10, 24, 26, 29, 33].

Urmărind istoria ciclurilor pandemice ale virusului gripal A, a putut fi confirmată ipoteza persistenței virusurilor gripale prin reapariții repetate la diferit interval de timp, fapt ce nu exclude posibilitatea persistenței lui în rezervorul animal. Pe de altă parte, există date veridice, că virusurile de origine aviară, umană și porcină clasică au un strămoș comun – și anume virusul gripal de origine aviară. Unii cercetători presupun, că anume virusul gripal aviari trece bariera de specie, infectând la început porcii, apoi după o anumită adaptare, alte mamifere, și ulterior, nimerește în populația umană. Acest fapt, a putut fi urmărit în 1918, când a apărut pandemia de gripă "spaniolă", determinată de virusurile gripale ale mamiferelor, HA cărora era strâns legată de varianta HA aviare [1, 3, 4, 6, 10-13, 23-25, 27, 29, 32-34].

Modalitatea cu care virusul gripal este capabil să treacă periodic bariera de specie poate explica ipoteza despre prezența în una din genele polimerazice a mutației care duce la sporirea gradului de variabilitate a agentului, la apariția a unui număr considerabil de variante și la crearea unor condiții mai bune pentru adaptarea în organismul diferitor specii de animale și păsări. Întru confirmarea ipotezei date au fost aduse dovezi, care au demonstrat că HA virusurilor gripale A(H1N1) izolate de la porcinele bolnave din Europa de Nord a fost înrudită antigenic și genetic cu HA aviară. Apoi, aceste virusuri porcine noi au putut din nou să treacă bariera de specie și să provoace o epizootie la curcani fără producerea de variații genetice. Acești agenți se caracterizau printr-o instabilitate extremă, variabilitate și viteză de evoluție înalte. Faptul dat ar putea explica fenomenul istoric de trecere a barierei de specie a virusului gripal aviari, astfel făcând posibilă apariția unei linii clasice stabile de virus gripal porcini în SUA [9, 10, 14, 33].

Un alt mecanism posibil al *shift-ului antigenic*, în rezultatul căruia au apărut două tulpini pandemice de virusuri gripale – este reasortarea genelor virale. În prezent sunt dovezi convingătoare asupra faptului, că tulpinile pandemice – asiatică A(H2N2) (1957) și de Hong Kong A(H3N2) (1968) – au apărut în rezultatul reasortării virusurilor umane și aviare; genele HA, NA și a unei proteine din complexul polimerazic având origine aviară. Alte gene ale acestor tulpini pandemice sunt similare cu genele analoage ale virusurilor gripale umane anterioare A(H1N1) și A(H3N2). Cu toate acestea, porcinele fiind sensibile

atât față de virusurile gripale umane, cât și față de cele aviare, au putut fi gazde intermediare pentru formarea variantelor *shift* [2, 10, 14, 33].

Astfel, similaritatea genofondului virusurilor gripale de tip A umane și ale altor specii de mamifere în biosferă acordă o actualitate deosebită fenomenului de participare a virusurilor gripale animale și aviare în formarea variantelor pandemice. Totodată, trebuie de menționat, că o semnificație epidemică considerabilă pentru umanitate, pe parcursul studierii virusurilor gripale au avut-o doar 3 subtipurii de virusuri gripale A: A(H1N1), A(H2N2) și A(H3N2) [28, 33].

Așa dar, pandemiile de gripă au loc atunci, când își face apariția un nou virus gripal, la care marea majoritate a populației umane de pe glob nu are protecție imună sau aceasta este foarte slabă, care are un potențial înalt de infectare a oamenilor provocând cazuri clinice de boală și cu o transmisibilitate înaltă de la persoană la persoană. Aceste particularități rezultă într-un impact de talie globală a infecției gripale ce afectează un procent considerabil de persoane și cauzează o sporire a nivelului de mortalitate [1, 3, 12-14, 22-24, 32-34].

Practic, întru confirmarea celor expuse mai sus poate fi adus exemplul ultimei pandemii din șirul istoric care și a avut loc în 2009-2010 – prima pandemie a sec. XXI. Această pandemie, de o severitate moderată, a fost provocată de un nou virus gripal reasortant A(H1N1)pdm09. Analiza genetică a acestui virus pandemic a dezvăluit o nouă combinație a genelor virusurilor umane, porcine și aviare eurasiatice. Virusul conține genele HA, NP și NS ale virusului clasic de origine porcină, genele PB2 și PA ale virusurilor aviare nord americane, gena PB1 a virusurilor H3N2 de origine umană și genele NA și M ale virusurilor porcine eurasiatice similare celor aviare – de unde și provine denumirea de "quadruplu reasortant". Nu se exclude probabilitatea, că acest virus provine de la virusurile porcine triplu reasortante circulante la porcine în perioada anilor 1997-1998 conținând genele HA, NA și PB1 similare virusurilor umane și genele interne PB2 și PA de origine aviară [9, 12, 13, 17, 18, 27, 29, 32, 34]. Cercetările, însă, au demonstrat că aceste virusuri sunt sărace în determinanți moleculari specifici pentru adaptarea la gazda umană, astfel sugerând un rol încă necunoscut/nedocumentat a markerilor moleculari asociat transmisiei umane [4, 5, 8, 9, 12, 18, 19, 27]. Aceste virusuri, în consecință, nu posedă markeri asociați cu virulența înaltă sau patogenitatea care au fost observate la virusul H1N1 din 1918 sau patogenitatea înaltă a virusurilor H5N1 [2, 8, 9].

Totodată, analiza filogenetică a demonstrat că secvența de HA a tulpinii de virus gripal A(H1N1)

pdm 09 cel mai mult se aseamăna cu cea a tulpinii din 1918 și a fost antigenic distinctă de virusurile H1N1 umane recente, precum și de componenții vaccinurilor. Antigenic, însă, virusurile A(H1N1)pdm09 sunt omogene și printre tulpinile istorice de virusuri gripale, sunt cele mai similare cu virusurile gripale porcine A(H1N1) clasice (triplu reasortant) [2, 4, 8, 9, 12, 13].

Printre virusurile A(H1N1)pdm09 analizate au existat doar câteva substituții de aminoacizi la nivel de HA, și nici una din ele nu au avut efect antigenic. Deci, variația antigenică printre virusurile A(H1N1)pdm09 circulante în populația umană este la moment mai mică față de cea observată în timpul unui sezon gripal tipic [12, 13, 29].

Cu toate acestea, s-a atestat că virusul A(H1N1)pdm09 posedă o transmisibilitate înaltă și are un avantaj biologic distinct în replicare, transmisie, tropism și patogeneză în comparație cu ambele virusuri sezoniere reprezentative A(H1N1) și A(H3N2). Similaritatea în manifestările epidemiologice ale acestei tulpini de virus gripal a fost observată în populație atât în emisfera nordică, cât și în cea sudică [2, 8, 9, 29].

Astfel, pe măsură ce cunoaștem mai mult despre virusurile gripale, un efort considerabil este necesar pentru a răspunde la întrebările: care sunt factorii determinanți în transmisia virusului de la o specie la alta; care sunt factorii ce determină reasortarea virusurilor, - factori critici în apariția unor noi virusuri pandemice. La nivel global, însă, există posibilitatea de urmări evoluția virusurilor gripale, practic în timp real, ceea ce ne poate asigura cu informații inestimabile întru stabilirea factorilor ce determină patogenitatea și/sau transmisibilitatea lor.

Bibliografie

1. Barlett J.G. and Hayden F.G. *Influenza A(H5N1): Will it be the next pandemic influenza? Are we ready?* Annals of Internal Medicine 2005, Vol. 143, no. 6, pp. 460-462.
2. Bashir Aamir U., Badar Nazish, et al. *Molecular Epidemiology of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses from Pakistan in 2009-2010*. PLOS ONE 2012, 7(8): e41866. Doi: 10.1371/journal.pone.0041866.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Update: novel influenza A(H1N1) virus infection – Mexico, March-May, 2009*. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 58: 585-589.
4. Ducatez M.F., Hause B., Stigger-Rosser E. et al. *Multiple Reassortment between Pandemic (H1N1) 2009 and Endemic Influenza Viruses in Pigs, United States*. EID 2011, Vol. 17, No. 9, ISSN 1080-6059. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/9/11-0338_article.htm
5. Esposito Susanna et al. *Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus*. Virology Journal 2011, Vol. 8, no. 349. doi: 10.1186 /1743-422X-8-349.
6. Ferguson N.M., Galvani A.P., Bush R.M. *Ecological and immunological determinants of influenza evolution*. Nature 2003; 422: 428-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12660783>.
7. Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A., et al. *Characterization of a novel Influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls*. J Virol 2005; 79: 2814-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15709000>
8. Garten Rebecca J., Davis C. Todd, Russell Colin A., et al. *Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans*. Science 2009, Vol. 325. 197-201. Doi: 10.1126/science.1176225.
9. Guang-Wu Chen and Shin-Ru Shin. *Genomic Signatures of Influenza A Pandemic (H1N1)2009 Virus*. EID 2009, Vol. 15, No. 12, p. 1897-1903. Doi: 10.3201/eid1512.090845 www.cdc.gov/eid
10. Kamps B.S., Hoffmann Ch. And Preiser W. *Influenza Report 2006*. Flying Publisher. 225 p.
11. Kilbourn E. *Influenza pandemics of the 20th century*. Emerg. Infect. Dis. 2006, 12: 9-14.
12. Lakdawala S.S. et al. *Eurasian-origin gene segments contribute to the transmissibility, aerosol release, and morphology of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus*. PLoS Pathog 7(12), 2011: e1002443. doi: 10.1371/journal.ppat.1002443.
13. Neumann Gabriele, Noda Takeshi, and Kawaoaka Yoshihiro. *Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus*. Nature 2009; 459(7249): 931-939. Doi: 10.1038/nature08157.
14. Nguyen-Van-Tam J.S., Hampson A.W. *The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza*. Vaccine 21 (2003), 1762-1768. Doi: 10.1016/S0264-410X(03)00069-0.
15. Noda Takeshi. *Native morphology of influenza viruses*. Frontiers in Microbiology 2012, Vol. 2, pp. 1-5. Published: 03 January 2012. doi: 10.3389/fmicb.2011.00269
16. Osterholm M.T. *Preparing for the next pandemic*. N Eng J Med 2005, V 352, pp. 1839-1842
17. Pappas Claudia, Aguilar P.V., Basler C.F., et al. *Single gene reassortants identify a critical role for PB1, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus*. PNAS 2008, Vol. 105, No. 8, 3064-3069 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711815105
18. Peiris Malik J.S., Poon Leo L.M., Yi Guan. *Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) (H1N1) virus in humans*. J Clin Vir 45 (2009) 169-173. Doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.006.
19. Piralla A. et al. *Segregation of virulent influenza A(H1N1) variants in lower respiratory tract of critically ill patients during the 2010-2011 seasonal epidemic*. PLoS ONE 6(12), 2011: e28332. doi: 10.1371/journal.pone.0028332.
20. Prachayangprecha Slinporn et al. *Serological analysis of human pandemic influenza (H1N1) in Thailand*. J Health Popul Nutr 2010, Vol. 28, no. 6, pp. 537-544.

21. Scoferța P., Ciobanu D., Romancenco E., Spînu C. *Evoluția morbidității prin gripă și infecții respiratorii virale acute pe parcursul ultimilor 14 ani*. Medicina preventivă – strategia oportună a sistemului de sănătate. Chișinău, 2005, P.187- 188.

22. Skowronski D.M., Janjua N.Z., De Serres G. et al. *Cross-reactive and Vaccine-Induced Antibody to an Emerging Swine-Origin Variant of Influenza A Virus Subtype H3N2 (H3N2v)*. JID 2012. Doi: 10.1093/infdis/jis500

23. Spînu C., Scoferța P., Romancenco E., Spînu I ș. a. *Gripa aviară. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator; tratament și profilaxie*. Ghid practic nr.2. MS RM, Chișinău, 2009, 91 p.

24. Spînu C., Scoferța P., Romancenco E., Spînu I ș. a. *Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator; tratament și profilaxie*. Ghid practic nr.1. MS RM, Chișinău, 2009, 99 p.

25. Taubenberger J.K. *The origin and Virulence of the 1918 "Spanish" Influenza Virus*. Proc Am Philos Soc. 2006; 150(1): 86-112.

26. Webster R.G., Hulse D.J. *Microbial adaptation and change: avian influenza*. Rev Sci Tech. 2004; 23: 453-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15702713>.

27. Yu Xiaoyan et al. *Etiology and clinical characterization of respiratory virus infections in adult patients attending an Emergency Department in Beijing*. PLoS ONE 7(2), 2012: e32174. doi: 10.1371/journal.pone.0032174 (internet).

28. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. *Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010-2011гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России*. Вопросы вирусологии 2012, №1, стр. 20-33.

29. Гендон Ю.З. *Свиной грипп H1N1/Калифорния – страсти и факты*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2010, №4, стр. 105-114.

30. Даниленко Д.М. *Пандемический грипп 2009 г. в России. Особенности выделения и биологические свойства вирусов*. Вопросы вирусологии №2, 2011, стр. 4-8.

31. Киселев О.И., Комиссаров А.Б. и др. *Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики вируса*. Вопросы вирусологии 2011, №1, стр. 17-21.

32. Киселев О.И., Малый В.П. и др. *Грипп А/H1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клиничко-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики)*. Пособие для врачей. Санкт-Петербург-Харьков-Ужгород 2009.

33. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. *Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. Санкт-Петербург 2003, 245 стр.

34. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю. *Грипп: история, клиника, патогенез*. Лечащий врач (Москва) 2011, стр. 33-38.

35. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., и др. *Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1)*

pdm09, изолированных в 2009-2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. Вопросы вирусологии 2012, №1, стр. 14-20.

Rezumat

Infecțiile gripale, ce se declanșează regulat și sezonier prin epidemii și periodic (la diferit interval de timp: 10-40 ani) prin pandemii, au un impact negativ atât asupra sănătății publice, sistemului de sănătate, cât și asupra economiei naționale, și astfel, impun eforturi considerabile de control și răspuns. Variația antigenică și circulația virusurilor gripale între specii sunt cauza izbucnirilor epidemice care au loc anual, îmbolnăvirile fiind favorizate de răspunsul imun neadecvat, chiar în acele segmente de populație care au fost anterior expuse infecției gripale. La nivel global, însă, există posibilitatea de urmări evoluția virusurilor gripale, practic în timp real, ceea ce ne poate asigura cu informații inestimabile întru stabilirea factorilor ce determină patogenitatea și/sau transmisibilitatea lor.

Cuvinte-cheie: Virusuri gripali, epidemie, variație antigenică.

Summary

Influenza infection that is triggered by regular seasonal epidemics and periodically (at different time intervals: 10-40 years) with pandemics, have a negative impact on public health, health system and the economy, and thus require monitoring and response efforts. Antigenic variation and circulation of influenza viruses between species are due to epidemic outbreaks occurring annually, causing illness from inappropriate immune response, even in those segments of the population who were previously exposed to influenza infection. Globally, however, it is possible to follow the evolution of influenza viruses, in almost real time, what we can be provided with invaluable information in order to establish the factors that determine their pathogenicity and / or transmissibility.

Keywords: Influenza viruses, epidemic, antigenic variation.

Резюме

Гриппозные инфекции, которые регулярно вызывают сезонные эпидемии и периодически (через разные промежутки времени: 10-40 лет) пандемии, оказывают негативное воздействие на здоровье населения, систему здравоохранения и экономики, и, следовательно, требуют принятия мер по контролю и реагированию. Антигенная изменчивость и циркуляция вирусов гриппа между видами являются причинами эпидемических вспышек, происходящих ежегодно, зависящие от нарушений иммунного ответа, даже в тех слоях населения, которые ранее были подвержены инфекции гриппа. Глобально, однако, можно проследить эволюцию вирусов гриппа, практически в режиме реального времени, что может предоставить нам ценную информацию для определения факторов, которые влияют на их патогенность и/или на их трансмиссивность.

Ключевые слова: Вирусы гриппа, эпидемия, антигенная изменчивость.

SULFATUL DE MAGNEZIU CA NEUROPROTECTOR ÎN NAȘTEREA PREMATURĂ

Victor Petrov, dr. în med., conf. cercet.,

Angela Pavlenco, dr. în med., conf.univ.,

Ala Burlacu, dr. în med.,

Aliona Lupascu, cercet.șt.

Laboratorul Științific de Obstetrică, Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului.

e-mail: burlacu@rambler.ru

Nașterea prematură (NP), rămâne a fi o problemă majoră în obstetrica contemporană, deoarece influențează considerabil indicatorii morbidității și mortalității infantile, constituind 65% din decesele neonatale și 50% din dizabilitățile neurologice la copii [8,21].

Conform datelor din literatura de specialitate, NP constituie de la 4 până la 18%, în dependență de nivelul socio-economic a țării. Astfel, incidența nașterilor premature în diferite țări pe anul 2010 este următoarea: SUA – 10,1%, Marea Britanie – 7, 8%, Franța – 7, 2%, Ungaria – 10%, Germania – 9-10%, în Norvegia – 7%, Moldova-6% [8]. Trebuie de menționat, că rata deceselor în grupul nou-născuților prematuri, este de 35-40 de ori mai mare, decât rata celor născuți la termen. În structura mortalității perinatale, aproximativ 50% se nasc morți, iar 2/3 din cei născuți vii decedează în perioada neonatală precoce.

În contextul morbidității infantile, una dintre consecințele esențiale legate de prematuritate este patologia sistemului nervos central (SNC). Nou-născuții prematuri care supraviețuiesc, și în special cei sub 34 săptămâni de gestație, sunt la un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații neurologice cum ar fi: disfuncții senzoriale, cognitive, hemoragii intraventriculare (IVH) și paralizie cerebrală (PC). O bună parte din patologia nervoasă enumerată, îi revine paraliziei cerebrale, la baza căreia stau evenimente hipoxico-ischemice intrapartum [9]. Totodată schimbările hipoxico-ischemice intrapartum, duc la creșterea incidenței hemoragiei intraventriculare (IVH).

PC este una dintre problemele severe, ce are un impact negativ asupra calității vieții pacientului, fiind cel mai răspândit handicap motor în copilărie, cu un cost pe durata de viață estimat de aproape 1 milion dolari pe persoană. Această patologie prezintă o tulburare nonprogresivă de mișcare și postură, fiind și una dintre principalele cauze de invaliditate în copilărie [13]. Incidența acestei complicații este de 4-8% la copii cu masa mică la naștere și se dezvoltă la 2-3

copii din 1000. NP este un factor de risc major pentru dezvoltarea paraliziei cerebrale, vârsta gestațională, fiind invers proporțională cu severitatea complicației [9,21].

Etiologia PC este determinată de mai mulți factori, care au o acțiune distructivă asupra creierului în dezvoltare. Factorii de risc pentru PC sunt nașterea prematură, asfixia în naștere, encefalopatia ischemico-hipoxică [22]. La nivel fundamental, leziunea SNC apare în urma unui aport insuficient de oxigen și substanțe nutritive cum ar fi glucoza. În consecință acestui fapt neuronii și glia nu mai pot menține homeostaza. Odată ce, aprovizionarea neuronilor cu metaboliți energetic bogăți este compromisă, din cauza hipoxiei ischemice, se produce o epuizare a mecanismelor energetic dependente ale homeostazei intracelulare. Apare depolarizarea neuronală, urmată de trecerea intracelulară a Ca^{2+} și Na^{+} . Aceasta creează un gradient osmotic și electrochimic, ce favorizează aportul intracelular de cationi și apă [9,13,14]. În cazul unei severități pronunțate, aceasta poate fi urmată de liza imediată a celulei.

Datele literaturii relevă și alți factori adiționali, ce pot favoriza afectarea celulară. Unul din ei, fiind glutamatul (NMDA), ce se acumulează extracelular datorită suportului energetic redus, care promovează o acțiune neurotoxică sporită și duce la paralizie celulară [9,12].

În ultimul timp există dovezi că sulfatul de magneziu ($MgSO_4$) administrat foarte timpuriu, poate reduce incidenta PC [2,3]. Studiile observaționale în ultimii 15 ani, au sugerat un posibil rol de protecție a SNC cu sulfatul de magneziu ($MgSO_4$) [3]. Sulfatul de magneziu blochează canalele de calciu, prevenind leziunea celulei nervoase. $MgSO_4$ este un antagonist non competitiv a receptorilor NMDA-glutamatului. În studii pe animale în vitro, în condiții de acidoză – celula nervoasă moare, iar la administrarea $MgSO_4$ moartea este previnită [15].

Pentru prima dată în anii '80 s-a observat că, la femei cu preeclampsie, la care s-a administrat tera-pia magnezială, a scăzut considerabil rata hemoragiilor intraventriculare. Poate aceasta fi explicația că $MgSO_4$ are rol și de remediu neuroprotector?

Mai târziu în anii '90-95, Nelson și Grether în lucrările lor au arătat, că copiii născuți prematur, care au fost expuși prenatal la $MgSO_4$ pentru indicații obstetricale, cum ar fi profilaxia convulsiilor sau tocoliza, au diminuat ratele de paralizie cerebrală, în comparație cu copiii născuți prematur la femeile care nu au fost expuse la terapie magnezială [4,5,19].

Mii de gravide sunt expuse la $MgSO_4$ în fiecare an în Statele Unite, pentru o varietate de indicații, obstetricienii fiind obișnuiți cu utilizarea acestuia.

Cu toate acestea, există însă unele controverse asupra faptului, dacă sulfatul de magneziu este cu adevărat un neuro protector a creierului fetal?

Pentru aproape 2 decenii, rolul sulfatului de magneziu precum că reduce riscul hemoragiilor intraventriculare și PC, a fost în mod constant demonstrat în studii mici: cazuri-control, observaționale, precum și în experimente pe animale [16]. Cu toate acestea, utilizarea $MgSO_4$ în acest scop, nu a câștigat acceptarea pe scară largă. O recenzie Cochrane recentă, care a inclus cinci studii bine concepute, randomizate controlate (6145 copii), a ajuns la concluzia că, atunci când $MgSO_4$ administrat antenatal la femeile cu risc de naștere prematură, are un rol stabilit neuroprotector pentru făt prematur, cu efecte secundare minime la mama. Aceste studii au fost efectuate pentru a testa ipoteza, că expunerea maternă la $MgSO_4$ a avut efecte neuroprotectoare neonatale. Studiile au inclus femei, considerate a fi cu risc de naștere prematură timp de 24 de ore. Aceste studii sunt: MagNET, ACTOMgSO₄, MAGPIE, PREMAG, BEAM [16,17,20,21].

Studiu MagNET.

Mittendorf, et al. 2002: asocieri între utilizarea $MgSO_4$ antenatal în nașteri premature și impactul acestuia asupra sănătății copiilor.

Obiectivele studiului: de a determina dacă $MgSO_4$ administrat antenatal previne următoarele complicații (HIV, leucomalacia, PC, deces). În studiu au fost incluse 149 de femei cu iminență de naștere prematură de la 24-34s, care au primit $MgSO_4$ -4g în bolus. La 37%(11/30) care au primit $MgSO_4$, s-au dezvoltat complicații în comparație cu 21% (6/29), care au primit placebo. Rezultatele au fost statistic nesemnificative ($p=07$) [20].

Studiu ACTOMgSO₄.

Crowther, et al 2003: efectul $MgSO_4$ administrat ca neuroprotector înainte de naștere prematură.

Obiectivele studiului: de a determina eficacitatea $MgSO_4$ la femeile cu risc de naștere prematură. Au fost incluse 1062 femei, cu termen de gestație <30s. Doza de administrare -4g/h până la naștere. S-a observat că PC, la copiii supraviețuiți s-a manifestat cu frecvență mai mică în grupul cu $MgSO_4$, însă diferența a fost statistic nesemnificativă. De asemenea s-a observat, reducerea disfuncției motoricii grosiere la grupul tratat cu $MgSO_4$ [4].

Cel mai mare dintre studii, publicat în 2008 de către Dr. Rouse *et al.*, a inclus peste 2000 de femei și a găsit o rată de scădere a paraliziei cerebrale severe până la paralizie cerebrală-moderată. Acest studiu multicentric, placebo-controlat, dublu-orb recrutat, a inclus femeile (n=2241) cu risc de iminență a nașterii premature cuprins între 24 și 31 săptămâni de gestație. Femeile au fost repartizate, pentru a primi fie

sulfat de magneziu, administrat intravenos în bolus de 6 g, urmată de o perfuzie continuă de 2 g / h sau un placebo și follow-up a fost realizată pentru 95,6% dintre copii. Doza Sulfatului de magneziu, administrată antenatal intravenos în bolus de 6 g, urmată de o perfuzie continuă de 2 g / h, a fost administrată femeilor cu risc de naștere prematură, pentru prevenirea paraliziei cerebrale la făt. Rezultatul principal a fost acela că în grupul de control a scăzut frecvența PC severă până la cea moderată. Paralizie cerebrală moderată vis-a-vie de cea severă, a apărut semnificativ mai frecvent în grupul cu sulfat de magneziu (1,9% vs 3,5%; a riscului relativ, 0,55; interval de încredere 95% [CI], 0.32 la 0.95). Nici o femeie nu a avut complicații, care ar putea pune în pericol viața, subliniind siguranța tratamentului cu sulfat de magneziu. Autorii studiului au concluzionat faptul că expunerea fătului la sulfat de magneziu antenatal, reduce rata paraliziei cerebrale, printre supraviețuitorii [23]. Un alt studiu mare – Cochrane meta-analiză, a confirmat recent constatările, că $MgSO_4$ reduce riscul absolut de 1,60% a paraliziei cerebrale la copiii născuți prematuri. Nu a fost constatată nici o diferență în mortalitatea fetală, neonatală, sau complicații la copii și adolescenți la grupe cu utilizarea $MgSO_4$, cât și complicațiile majore materne, care au fost foarte rare. Follow-up, cel puțin în vârstă școlară ar fi ideal. De asemenea, mai multe cercetări ar trebui să fie efectuate pentru a determina doza și durata de administrare, tratamentul de întreținere și doze repetate [6,7].

Recent autorii americani, pun în lumină problema dezbaterilor. Anchetatorii de la „Research Branch”, a Institutului Național a Sănătății Copilului și Dezvoltării Umane și de la Centrul de Medicină Moleculară și Genetică, Wayne State University, Detroit, au efectuat o revizuire sistematică și meta-analiză a șase studii randomizate controlate, care implică 4796 femei și 5357 copii. În unele publicații, autorii au concluzionat, că sulfatul de magneziu ar trebui să fie luat în considerație, pentru utilizare la femei cu risc înalt de naștere prematură, ca preparat neuroprotector. Ei au descoperit dovezi convingătoare, că administrarea sulfatului de magneziu reduce semnificativ riscul de paralizie cerebrală la copii atât născuți prematur, cât și la cei născuți la termen cu asfixie în naștere [1]. În Statele Unite, utilizarea $MgSO_4$ pentru neuroprotecție fetală are potențialul de a preveni 1000 de cazuri de paralizie cerebrală anual. Continuând dezbaterea, într-un articol care rezumă o masă rotundă la a 29 reuniune anuală a Societății pentru Medicină materno-fetale, San Diego, 30 ianuarie 2009, doi cercetători de la divizia materno-fetală, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea Washington-St. Louis, enumeră argumentele pro și contra de utilizare

sulfatului de magneziu pentru prevenirea CP. Într-o conversație spirit, fiecare dintre ei, vorbesc despre studiile disponibile și studiile observaționale, punctele forte și punctele slabe ale fiecărui. Participarea la masa rotundă, a lui Alison G. Cahill și Aaron B. Caughey observă: “În ciuda studiilor bine concepute și executate, răspunsul la întrebarea dacă medicina bazată pe dovezi sprijină utilizarea magneziului pentru neuroprofilaxie în toate sarcinile înainte de termen rămâne neclară”.

Luând în vedere diversitatea părerilor și lipsa unui consens în ceea ce privește utilizarea sulfatului de magneziu, socotim că este rațional de a efectua studii în acest domeniu. Anchetatorii din studiile sus menționate, au recomandat fără echivoc utilizarea antenatală a sulfatului de magneziu pentru protecției fetale, la femeile considerate la un risc crescut de naștere prematură, iar acest lucru a fost aprobat de către autoritățile diverselor țări. Colegiul american de Obstetrică și Ginecologie, în lucrarea lor, au încurajat medicii de a folosi sulfatul de magneziu cu scopul neuroprotecției fetale, pentru a dezvolta orientări specifice, în ceea ce privesc criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă și monitorizarea materno-fetală. Acest lucru ar trebui să încurajeze mai mult, utilizarea pe scară largă a acestui drog ușor disponibil, cu intenția de bază de a reduce riscul, pentru rezultatele neurologice adverse în acest grup vulnerabil de pacienți.

Concluzii

1. Administrarea antenatală a $MgSO_4$ ca neuroprotector, reduce semnificativ riscul dezvoltării PC, fără afectarea ratei mortalității perinatale și infantile.

2. Administrarea sulfatului de magneziu la gravide cu risc de naștere prematură scade semnificativ PC severă până la PC medie, micșorând astfel incidența HIV.

3. Minimalizarea complicațiilor materne.

4. Este recomandat de a efectua follow up, la copiii născuți prematuri, la care s-a utilizat $MgSO_4$.

5. Luând în vedere datele controversate în literatură, este nevoie de a studia utilizarea acestuia, pentru a dezvolta orientări specifice, în ceea ce privesc criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă și monitorizarea materno-fetală.

Bibliografie

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 455: *Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection*. *Obstet Gynecol*. 2010;115:669-671.

2. Cahill A., Caughey A. *Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction?* *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:590-4.

3. Cahill A.G., Stout M.J., Caughey A.B. *Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy?* *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22:122-127.

4. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W., Haslam R.R. *Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2003;290:2669-76.

5. Constantine M., Weiner J. *Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants, A Meta-analysis*. *Obstetrics and Gynecology* 2009;114:354-64.

6. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661.

7. Doyle L.W.; Victorian Infant Collaborative Study Group. *Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis*. *Pediatrics*. 2001;108:134-141.

8. Jams J.D. *The epidemiology of preterm birth*. *Clin. Perinatol* 2003;30:651-664.

9. Hankins G.D.V., Speer M. *Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy*. *Obstet Gynecol*. 2003;102:628-636.

10. Ichiba H., Tamai H., Negishi H., et al. *Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia*. *Pediatr Int*. 2002;44 (5):505-509.

11. Ichiba H., Yokoi T., Tamai H., Ueda T., Kim T.J. *Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate*. *Pediatr Int*. 2006; 48:70-75.

12. Khashaba M.T., Shouman B.O., Shaltout A.A., et al. *Excitatory amino acids and magnesium sulfate in neonatal asphyxia*. *Brain Dev* 2006;28:375-379.

13. Kuban K.C., Leviton A. *Cerebral palsy*. *N Engl J Med*. 1994;330:188-195.

14. Leone C.R. and Barbosa N. *Magnesium and Perinatal Asphyxia*. *Neoreviews*. 2007;8:e3387-3393.

15. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. *The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months*. *BJOG* 2007;114:289-99.

16. Marret S., Marpeau L., Zupan-Simunek V., Eurin D, Lévêque Hellot MF, et al. *Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG* 2007;114:310-8.

17. Marret S., Marpeau L., Bénichou J. *Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain*. *Pediatrics* 2008;121:225-6.

18. Mercer B., Merlino A. *Magnesium Sulfate for Preterm Labor and Preterm Birth. Clinical Expert Series*. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114:650-668.

19. Mittendorf R., Dambrosia J., Pryde P.G., Lee K.S., Gianopoulos J.G., Besinger R.E., et al. *Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants*. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1111-8.

20. Mushtaq A.B., Bashir Ahmad C. et al, *Magnesium Sulfate in Severe Perinatal Asphyxia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial*. Pediatrics. Vol. 123 No. 5 May 2002; pp. e764-e769.

21. Nelson K.B. *The epidemiology of cerebral palsy in term infants*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8:146-150.

22. Rouse D.J., Hirtz D.G., Thom E., et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy*. N Engl J Med. 2008;359:895-905.

23. Sarnat H.B., Sarnat M.S. *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*. Arch Neurol. 1976;33:696-705.

24. *The Consultative Council on obstetric and pediatric mortality and morbidity*-annual report, Melbourne;2004.

25. Vannucci, R. and Perlman J.M. *Interventions for Perinatal Hypoxic-Ishemic Encephalopathy*. Pediatrics. 1997;100;1004-1114.

Rezumat

În acest articol noi am studiat literatura de specialitate, în ceea ce priveşte utilizarea MgSO₄ la prematuri cu scop de neuroprotecţie fetală. Autorii din studiile sus menţionate, au recomandat fără echivoc utilizarea antenatală a sulfatului de magneziu pentru neuroprotecţie fetală, la femeile considerate la un risc crescut de naştere prematură, iar acest lucru a fost aprobat de către autorităţile diverselor ţări. Luând în vedere diversitatea părerilor şi lipsa unui consens în ceea ce priveşte utilizarea sulfatului de magneziu, socotim că este raţional de a efectua studii în acest domeniu, pentru a dezvolta orientări specifice, în ceea ce privesc criteriile de includere, regimuri de tratament, tocoliza concomitentă şi monitorizarea materno-fetală. Acest lucru ar trebui să încurajeze mai mult, utilizarea pe scară largă a acestui drog uşor disponibil, cu intenţia de bază de a reduce riscul, pentru rezultatele neurologice adverse în acest grup vulnerabil de pacienţi.

Cuvinte-cheie: Neuroprotecţie fetală, naştere prematură, sulfatul de magneziu.

Summary

In this article, we reviewed the special literature about MgSO₄ antenatal administration, as a neuroprotective drug in preterm birth. The authors have unequivocally recommended the antenatal use of magnesium sulfate for fetal neuroprotection in women deemed at a high risk for preterm labor, and this has been endorsed by various other authorities. Because of the fact that in literature exist different opinions of MgSO₄ administration we decide to make our proper trial, to develop specific guidelines in regard to inclusion criteria, treatment regimens, concurrent tocolysis, and maternal-fetal monitoring. This should encourage more widespread use of this easily available drug with the primary intention of reducing the risk for neurologic adverse outcomes in this vulnerable group of infants.

Keywords: Fetal neuroprotection, preterm birth, magnesium sulfate.

Резюме

В этой статье мы рассмотрели специальную литературу о дородовой администрации, в качестве нейропротекторного препарата MgSO₄, женщинам с преждевременными родами. Авторы однозначно рекомендуют, дородовое использование сульфата магния для нейропротекции плода, женщинам с высоким риском преждевременных родов, и это было одобрено различными другими специалистами.

В связи с тем, что в литературе существуют различные мнения по использованию MgSO₄ в качестве нейропротекторного препарата, мы решили исследовать его, разработать конкретные принципы в отношении критериев включения, схем лечения, одновременного токолиза, мониторинга матери и плода. Следует поощрять более широкое использование этого легко доступного препарата с целью снижения риска неврологических неблагоприятных исходов у детей этой уязвимой группы.

Ключевые слова: Нейропротекция плода, преждевременные роды, сульфат магния.

PARTICULARITĂȚI DE VASCULARIZAȚIE ȘI HEMODINAMICĂ A LAMBOULUI PERFORANT (Revista literaturii)

Leonid Feghiu, doctorand

Catedra Ortopedie și Traumatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
leofeghiu1@yahoo.com

Introducere

Cunoștințele sporite privitor la anatomia vasculară au dus inevitabil la inovații în modelarea și utilizarea clinică a lambourilor. Evoluția lambourilor aleatorii până la lambourile fasciocutanate și miocutanate, ca în sfârșit să apară pe arena clinică și lambourile perforante, a urmat o progresie liniară în mare parte datorată studiilor anatomice vasculare de pionierat realizate de către Manchot, Salmon, Lamberty, Taylor, Palmer, Cormarck, Morris, Tang și alții. Informația primită în rezultatul acestor studii a constituit temeiul evoluției lambourilor și utilizării lor clinice [1-6].

Lambourile perforante reprezintă rezultatul a peste 20 de ani de evoluție a chirurgiei reconstructive. Era lambourilor perforante a început în anul 1989 când I. Koshima și S. Soeda pentru prima dată au descris lamboul cutanat al arterei epigastrice inferioare fără mușchiul rect abdominal pentru reconstrucția defectelor inghinale și a defectelor planșeului bucal. Acești autori pentru prima dată au observat remarcabilul fapt că un lambou de dimensiuni mari poate su-

pravețui, fără mușchi, în baza unei singure perforante. De menționat că S.S.Kroll și L.Rosenfield încă în anul 1988 remarcă faptul că lambourile perforante combină sursa vasculară de încredere a unui lambou miocutanat însă fără a deteriora aspectul și funcția locului donator [7,8].

Astfel, lambourile perforante au cauzat un interes sporit și utilizare largă, ocupând o poziție prioritară în cadrul chirurgiei reconstructive practice în ciuda tehnicii chirurgicale meticuloase impuse. Inevitabil această situație a generat o serie de studii clinice și experimentale în vederea sporirii cunoștințelor despre aceste lambouri. Mult interes s-a atras, și literatura confirmă acest fapt, asupra unor astfel de aspecte legate de lambourile perforante precum anatomia vasculară, morbiditatea locului donator, siguranța, noi posibilități de utilizare, și monitorizare. Cunoștințele privitor la schimbările hemodinamice la nivelul unui lambou perforant însă sunt limitate și în literatură sunt puține studii care au cercetat anume acest aspect al lambourilor perforante [2,9].

Disecția chirurgicală a unui lambou perforant permite crușarea tuturor țesuturilor în afară de tegument cu crearea unui pedicul vascular a cărui caracteristici hemodinamice nu au fost încă complet studiate. Recoltarea chirurgicală a acestui tip de lambou realizează o structură vasculară „artificială” care duce la modificarea parametrilor hemodinamici în cadrul țesuturilor lamboului [10].

Conceptul de „angiosom” versus „perfarsom”

Alimentarea vasculară a tegumentului este crucială pentru supraviețuirea unui lambou cutanat.

În anul 1987 G.I.Taylor și J.H.Palmer introduc conceptul de angiosom, în urma realizării unui studiu anatomic, care a definit teritoriile tridimensionale vasculare alimentate de către artere și vene, pentru

fiecare strat de țesut localizat între piele și os. Conexiunile vasculare între angiosomi se realizează prin intermediul vaselor anastomotice pe care G.I.Taylor le-a denumit vase „choke” (vase sufocante). Vasele sufocante sunt parte componentă atât a circulației cutanate arteriale cât și venoase, și în condiții fiziologice normale reprezintă vase de calibru mic care se extind între vârfurile ramurilor arborilor vasculari adiacenți. Aceste vase în mod normal, posedă un flux sangvin redus, datorită presiunii din rețelele vasculare adiacente cu punctul de echilibru la nivelul acestora. Atunci când fluxul sangvin spre o regiune a pielii este întrerupt, totuși, un teritoriu de perfuzie cutanat adiacent se poate extinde prin vasele sufocante pentru a compensa reducerea fluxului sangvin în teritoriul respectiv. Mecanismul dilatării și creșterii vaselor sufocante este puțin înțeles, totuși cel mai mare rol și factori trigheri pare să fie hipoxia/ischemia lamboului [6,11, 12].

Interesant de remarcat faptul că C.G. Lamberty și B.G.Cormack în lucrarea „The arterial anatomy of skin flaps”, în baza conceptului de angiosom elaborat de către G.I.Taylor și J.H.Palmer, au deosebit următoarele teritorii cutanate:

- Teritoriul anatomic – care este suprafața cutanată alimentată de ramurile unui vas perforant.
- Teritoriul dinamic – este teritoriul vasului vecin care fiind obstrucționat, alimentația se produce prin anastomozele vaselor vecine.
- Teritoriul potențial – este un teritoriu vascular de gradul III [13].

Din trei teritorii anatomice vasculare consecutive cu vasele ocluzionate la nivelul celui de-al doilea și de-al treilea teritoriu, cel de-al doilea este teritoriul dinamic iar al treilea - teritoriul potențial. Pentru alimentarea teritoriului potențial, sângele din teritoriul anatomic îl tranzitează pe cel dinamic (Fig. 1). Geor-

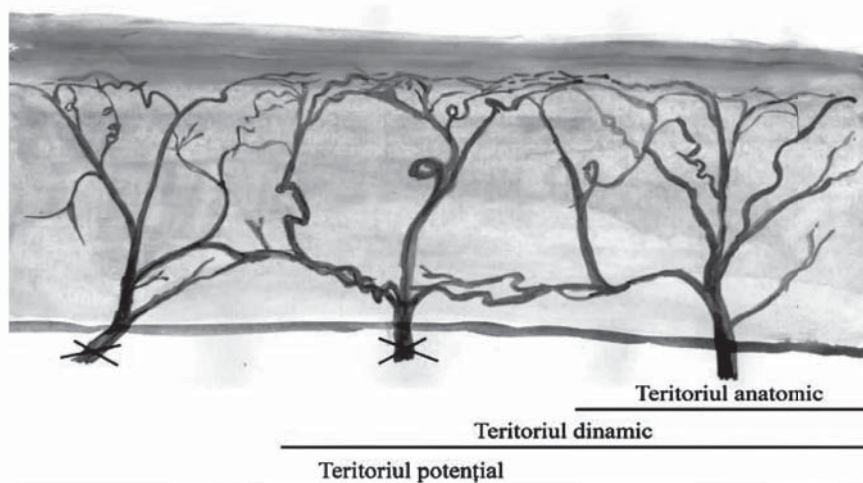


Fig. 1. Conceptul de teritorii vasculare cutanate (Cormarc G., Lamberty G., 1986)

gescu A. (1999) menționează că noțiunea de teritorii potențiale se referă la „acele zone la nivelul cărora pot fi practicate lambouri cu o lungime mai mare decât ar permite vascularizația regională prin antrenarea, înainte de migrare, a lamboului astfel croit” [14,15].

Deși, I.G.Taylor și J.H.Palmers au sporit cunoștințele noastre privitor la anatomia vasculară prin intermediul conceptului de angiosom, această teorie se bazează pe vascularizația arterei-sursă. Într-o etapă nouă de dezvoltare a lambourilor perforante, cunoștințele despre anatomia vasculară s-a deplasat de la artera-sursă la vasul perforant însăși.

Lucrarea „The perfarosom theory: vascular anatomy and clinical implication” publicată în anul 2009 de către M. Saint-Cyr et al., reprezintă rezultatul a 3 ani de cercetări asupra anatomiei vasculare a lambourilor perforante, studiu în care sunt reflectate peste 200 de lambouri prin intermediul angiografiei tomografice statice și dinamice [16]. Majoritatea lambourilor au implicat perforante, care au fost individual canulate în vederea determinării teritoriului vascular individual pentru fiecare perforantă, pe care autorii l-au denumit „perfarosom” (arterial). Perfuzia și teritoriul vascular al unui perfarosom este foarte complex și variabil. Totuși, autorii au pus în evidență existența a 4 principii de bază.

Principiu I:

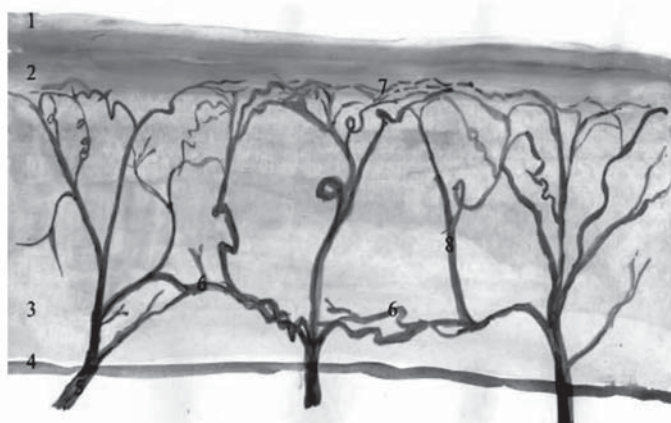
Fiecare perfarosom este conectat cu perfarosomii adiacenți prin intermediul a două mecanisme care includ vasele de conexiune directe și vasele de conexiune indirecte.

Vasele de conexiune directe sunt vasele de calibru mare, care fac conexiunea între perforantele vecine și permit captarea perfarosomilor vecini printr-un mecanism de flux sangvin interperforant. Perfarosomii sunt conectați între ei și prin vasele de conexiune indirecte, care conform autorului, formează plexul subdermal și determină fluxul sangvin recurent prin acesta. Aceste fenomene, de altfel, sunt identice cu principiul de vase sufocante anastomotice descrise de

către G.I.Taylor și J.H.Palmer în 1987. Aceste două modalități de flux (prin vasele de conexiune directe și indirecte) reprezintă mecanisme protective care asigură continuitatea vasculară între perfarosomii adiacenți în caz de leziune vasculară. Fluxul sangvin indirect prin plexul subdermal devine deosebit de important când este foarte puțin țesut subcutanat (deci și mai puține vase directe și indirecte) sau în regiunile anatomice unde pielea este adiacentă osului (ex: la nivelul tibiei anterioare). Autorii au depistat și multiple ramuri comunicante, care fac legătura între vasele de legătură directe și indirecte. Aceste ramuri comunicante multiple asigură continuitatea vasculară între vasele de legătură directe și indirecte în plan sagital și transvers. Vasele de conexiune găsite între două perforante adiacente posedă un flux bidirecțional, care asigură, în plus, un mecanism de protecție vasculară în caz de leziune (Fig. 2).

Principiu II:

Modelarea lamboului și orientarea paletii cutanate a acestuia ar trebui să se bazeze pe direcția vaselor de conexiune. Orientarea vaselor de conexiune corespunde cu orientarea fluxului sangvin maximal, iar axa lamboului ideal ar trebui să respecte acest principiu. Vasele de conexiune la nivelul extremităților urmează axialitatea membrului respectiv, în timp ce vasele de conexiune de la nivelul trunchiului posterior și a pieptului de obicei urmează axialitatea fibrelor musculare și a coastelor și sunt perpendiculate pe linia mediană a corpului. Fiecare arteră-sursă direcționată axial de la nivelul extremității inferioare sau a celei superioare furnizează multiple perforante de-a lungul traseului acesteia. Vasele de conexiune permit perforantelor originare din aceeași arteră-sursă să comunice între ele precum și cu perforantele originare din arterele-sursă vecine. În vederea realizării acestui fenomen cât mai efectiv, vasele de conexiune au o orientare care este predominant paralelă cu axa extremității. Conform acestui principiu, lambourile perforante ar trebui modelate paralel cu axa vaselor de



1. Pielea;
2. Plexul subdermal;
3. Plexul suprafascial;
4. Fascia profundă;
5. Vas perforant cutanat;
6. Vase de conexiune directe;
7. Vase de conexiune indirecte;
8. Vas comunicant.

Fig. 2. Conceptul de perfarosom (Saint-Cyr M. et al 2009)

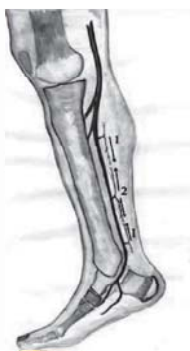
conexiune a extremităților, ceea ce permite captarea celui mai mare și mai sigur teritoriu vascular în cadrul lamboului.

Principiu III:

Umplerea preferențială a perforasomului în primul rând are loc în cadrul aceleiași artere-sursă, urmate de perforantele arterelor-sursă adiacente. Vasele de conexiune ulterior transmit fluxul sangvin din acest perforasom principal către perforasomii teritoriilor vasculare adiacente origine din alte artere-sursă.

Principiu IV:

Direcția fluxului sangvin a unei perforante depistată în vecinătatea unei articulații este direcționată în sens opus de la articulație, în timp ce perforantele localizate la mijlocul distanței dintre două articulații sau la mijlocul trunchiului posedă un flux multidirecțional (Fig.3). Din acest principiu reiese că modelarea lambourilor perforante la mijlocul distanței dintre două articulații, poate fi variată așa cum distribuția fluxului perforant este multidirecțional [16-19].



Perforantele de la nivelul extremităților, care sunt localizate în vecinătatea unei articulații posedă flux unidirecțional în sens opus de la aceasta (1).

Perforantele centrale posedă flux bidirecțional spre articulații (2).

Fig. 3. Direcția fluxului sangvin prin perforante în funcție de localizarea acestora în raport cu articulațiile (Saint-Cyr M. et al. 2009)

Teoria de perforasom descrisă de M.Saint-Cyr et al. (2009), dar și cea de angiosom al lui G.I.Taylor și J.H.Palmer (1987) furnizează o privire detaliată în mecanismele vascularizației unui lambou perforant și servește pentru a facilita înțelegerea, modelarea și utilizarea clinică a lambourilor perforante, pediculate dar și a celor libere.

Particularitățile hemodinamice ale lamboului perforant și fenomenul de amplificare hemodinamică

Arhitectura vasculară a unui lambou perforant este diferită de cea a unui lambou convențional muscular sau musculocutanat. C.Rubino și V.Coscia sunt primii autori care prin realizarea unui model matematic de simulare, au demonstrat în anul 2005, că la nivelul unui lambou perforant se creează un model vascular „artificial” cu proprietăți hemodinamice avantajoase

în situațiile clinice. Autorii au definit fenomenul respectiv „fenomenul de amplificare hemodinamică” [10].

Se cunoaște că la nivelul circulației sistemice normale diametrul vaselor descrește spre periferie, dar deoarece ramurile periferice se ramifică abundent asemenea unui arbore, aria secțiunii transversale a aortei este mai mică decât aria totală a secțiunilor transversale a celor mai distale segmente de la nivelul circulației periferice. Din punct de vedere hemodinamic, aceasta înseamnă că viteza fluxului sangvin scade de la aortă spre vasele periferice, iar fluxul este divizat în fiecare dintre aceste ramuri vasculare mici la fel ca într-un sistem hidraulic cu rezistență în paralel (Fig.4) [20].

Lambourile axiale convenționale, precum lambourile musculocutanate și fasciocutanate posedă aceeași structură ca și un arbore vascular fiziologic normal, doar că la o scară mai mică, adică este vascularizat de multiple ramuri origine din artera sursă, cu intercomunicații între ele, și prin urmare posedă aceleași caracteristici hemodinamice ca și circulația sistemică în condiții fiziologice, adică viteza fluxului sangvin este mai ridicată la nivelul arterei sursă și mai mică la nivelul fiecărei perforante cutanate și vas muscular. Mai mult decât atât, fluxul sangvin care intră în pedicul este distribuit uniform între vasele musculare și cele cutanate, astfel că volumul de sânge care ajunge la tegument prin perforanta cutanată este mai mic. La nivelul unui lambou perforant, toate ramificațiile laterale musculare sunt închise, în afară de perforanta cutanată și, prin urmare, de la originea pediculului până la piele este o singură conductă cu diametru care descrește progresiv, creându-se un sistem vascular hidraulic cu rezistență în serie (Fig.5). În aceste condiții, cunoaștem din fizică că, în condițiile unei conducte în care se introduce o anumită cantitate de lichid, tot lichidul care este introdus trebuie să iasă din această conductă, iar viteza fluxului este mai mare în segmentele cu diametrul mai mic. Astfel dacă, preoperator la nivelul locului donator, adică în condiții anatomice normale, viteza sângelui în perforantă este mai mică decât viteza fluxului sangvin la nivelul arterei-sursă corespunzătoare, atunci, după intervenția chirurgicală, adică în condițiile unei arhitecturi artificiale create specifice unui lambou perforant, viteza fluxului sangvin la nivelul perforantei este mai mare decât viteza fluxului sangvin la nivelul arterei-sursă corespunzătoare. Astfel că, la nivelul unui lambou perforant există o inversie a gradientului vitezei fluxului sangvin între artera-sursă și perforantă compartiv cu circulația normală, un fenomen denumit de către autori „inversia gradientului de viteză” (10). În ceea ce privește fluxul sangvin, datele studiului realizat de



Fig. 4. Arbore vascular anatomic normal la nivelul căruia se realizează un sistem hidraulic cu rezistență în paralel

1. Artera sursă;
2. Artera pediculară;
3. Artera perforantă cutanată (Rubino C., Coscia V. 2005).

Rubino C și Coscia V., au demonstrat că în condițiile unei circulații normale fluxul printr-o perforantă este mult mai mic decât prin artera-pediculară, în timp ce după ridicarea lamboului, fluxul prin perforantă este mai mare comparativ cu fluxul sangvin de la nivelul pediculului vascular corespunzător. Autorii au demonstrat faptul că vascularizația cutanată la nivelul unui lambou perforant este sporită, datorită și fluxului sporit prin vasul pedicular, care în condiții fiziologice normale ar fi alimentat și alte țesuturi în afară de piele, ca de exemplu țesutul muscular, însă odată ce toate celelalte ramuri colaterale sunt ligaturate întreaga cantitate de sânge care vine prin pedicul v-a alimenta doar paleta cutanată a lamboului. Acest fenomen, logic că garantează o vascularizație robustă a lamboului perforant [10, 21-23].

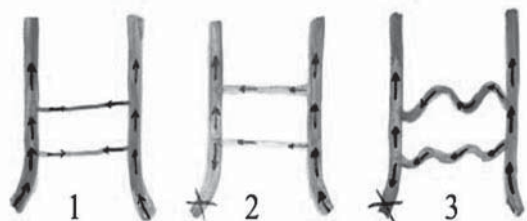


Fig. 6. Modificarea vasculară și a fluxului sangvin după ligaturarea unei perforante vecine. (Blair A. et al. 2009)

- 1 – în condiții fiziologice normale presiunea din vasele perforante se echilibrează prin vasele anastomotice;
- 2 – în timpul modelării lamboului perforant prin ligaturarea celorlalte perforante echilibrarea presiunii la nivelul vaselor anastomotice se pierde și fluxul sangvin prin acestea crește;
- 3 – ca răspuns la ridicarea lamboului diametrul și grosimea peretelui vaselor anastomotice crește și acestea capătă un traiect sinuos, fenomen care devine evident la 42-78 h.



Fig. 5. Sistemul vascular artificial creat prin modelarea chirurgicală a lamboului perforant în care se realizează fenomenul de amplificare hemodinamică

Fenomenul de amplificare hemodinamică explică de ce doar în baza unei singure perforante poate fi ridicat un teritoriu cutanat relativ mare. Amplificarea hemodinamică este responsabilă de recrutarea angiosomilor (perfarosomilor) vecini prin deschiderea vaselor sufocante descrise de G.I.Taylor (1987) sau a vaselor de conexiune directe și indirecte descrise de Saint-Cyr et al (2009) (Fig.6) (24).

Concluzie

Fiecare perforantă posedă un teritoriu vascular unic numit angiosom conform lui G.I.Taylor și J.H.Palmer (1987) sau perfarosom conform lui M.Saint-Cyr et al (2009). Conform acestor principii, perfarosomii sunt conectați prin intermediul vaselor de conexiune directe și indirecte (vase sufocante), care la rândul lor sunt conectate prin ramurile comunicante. Paleta cutanată a lamboului perforant ar trebui să fie modelată paralel la orientarea vaselor de conexiune ori de câte ori este posibil. Aceste vase permit recoltarea unui lambou perforant mare doar în baza unei singure perforante. Când este recoltat un lambou perforant, toate ramurile cutanate și musculare originare din artera-sursă sunt ligaturate, fenomen care duce la hiperperfuzia perforantei selectate. Presiunea de umplere vasculară sporită, clinic dilată însăși perforanta dar permite și un flux interperforant sporit prin intermediul recrutării și deschiderii vaselor de conexiune directe și indirecte (prin plexul subdermal), care sunt capabile să captureze teritorii vasculare perforante adiacente suplimentare.

Fenomenele hemodinamice care se formează la nivelul unui lambou perforant, creșterea vitezei fluxului sangvin cu inversia gradientului de viteză aso-

ciat cu sporirea debitului sangvin la nivelul paletelor cutanate a lamboului, sunt deosebit de importante în aspect clinic, așa cum pot explica și alte avantaje ale lambourilor perforante în afară de avantajele deja cunoscute precum morbiditatea redusă a locului donator și păstrarea funcției musculare. De fapt, o viteză mai mare a fluxului sangvin înseamnă și o tendință redusă a sângelui de a se coagula și reprezintă o trăsătură reologică favorabilă a lambourilor perforante. Viteza fluxului sangvin relativ ridicată la nivelul microcirculației lambourilor cutanate previne formarea de trombi distali, în plus că un flux sangvin sporit spre țesuturile lamboului înseamnă o viabilitate crescută și mai multe substanțe nutritive, anticorpi, și medicamente atât la nivelul lamboului cât și la nivelul locului recipient, fenomen favorabil în situațiile cu vascularizație săracă a patului recipient sau în osteomielița cronică. Astfel, fenomenul de amplificare hemodinamică este responsabil de particularitățile reologice favorabile ale lamboului perforant.

Bibliografie

- Morris S.F., Neligan P.C., Taylor G.I. *Free style local perforator flaps*. In: Blondeel PN, Morris SF, et al., *Perforator flaps: Anatomy, Technique and Clinical application*. St. Louis MO: Quality Medical Publishing Inc; 2006: 947-960.
- Wong C.H., Tan B.K. *Perforator-sparing transposition flap for lower limb defects: anatomic study and clinical application*. *Ann Plast Surg*. 2007;58:614-621.
- Manchot C. *The cutaneous arteries of the human body*. New York: Springer-Verlag; 1983.
- Salmon M. *Arteries of the skin*. London: Churchill Livingstone; 1988.
- Cormark G.C., Lamberty B.G. *Fasciocutaneous vessels: their distribution on the trunk and limbs and their clinical application in tissue transfer*. *Anal Clin*. 1984;6:121-131.
- Taylor G.I., Palmer J.H. *The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical application*. *Br J Plast Surg* 1987; 40:113-141.
- Koshima I., Soeda *Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle*. *Br J Plast Surg*. 1989;42:645-648.
- Kroll S.S., Rosenfield L. *Perforator-based flaps for low posterior midline defects*. *Plast Reconstr Surg*. 1988;81:561-566.
- Wei F.C., Celik N. *Perforator flap entity*. *Clin Plast Surg*. 2003;30:325-329.
- Coscia V., Rubino C. *Hemodynamic enhancement in reconstructive surgery: Mathematical model and clinical findings*. *Math Comp Model*. 2005;42:1151-1161.
- Taylor G.I., Palmer J.H. „Angiosome theory”. *Br J Plast Surg*. 1992;45:327-328.
- Taylor G.I. *The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps*. *Clin Plast Surg*. 2003;30:331-342.
- Lamberty B.G., Cormark J.C. *The arterial anatomy of skin flaps*. Edinburgh New York Churchill Livingstone, 1986.
- Verega G. *Lambourile insulare ale membrului pelvin*. Chișinău 2009; 7-25.
- Georgescu A. *Lambourile în chirurgia reconstructivă*. Editura Quo Vadis, Cluj Napoca 1999, p. 5.
- Saint-Cyr M., Scaverien M. et al. *The perforator theory: vascular anatomy and clinical implication*. *Plast Reconstr Surg*. 2009;5:1529-1544.
- Saint-Cyr M., Scaverien M., Arbique G. et al. *Three-and four-dimensional computed tomographic angiography and venography for the investigation of the vascular anatomy and perfusion of perforator flaps*. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:772-780.
- Schaverien M., Saint-Cyr M., Brown S.A. *Arterial and venous anastomosis of the deep inferior epigastric perforator and superficial inferior epigastric artery flaps*. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:1909-1919.
- Saint-Cyr M., Schaverien M., Wong C. et al *The extended anterolateral thigh flap: anatomical basis and clinical experience*. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123:1245-1255.
- Pedley T.J. *The fluid mechanics of large blood vessels*, Cambridge University Press, London, 1980.
- Rubino C., Coscia V., Cavazzuti A.M. et al *Haemodynamic enhancement in perforator flaps: the inversion phenomenon and its clinical significance. A study of the relation of blood velocity and flow between pedicle and perforator vessels in perforator flaps*. *J Plast Reconstr Aesth Surg*. 2006;59:636-643.
- Rubino C., Ramakrishnan V., Figus A., et al. *Flap size/flow rate relationship in perforator flaps and its importance in DIEAP flap drainage*. *J Plast Reconstr Aesth Surg*. 2009;62:1666-1670.
- Figus A., Ramakrishnan V., Rubino C. *Hemodynamic changes in the microcirculation of DIEP flaps*. *Ann Plast Surg*. 2008;60:644-648.
- Williams B.A., Currie W.R., Morris S.F. *Impact of arteriogenesis in plastic surgery: choke vessel growth proceeds via arteriogenetic mechanisms in the rat dorsal island skin flap*. *Microcirculation* 2009; 16:235-250.

Rezumat

Acest reviu literar aduce în discuție unele aspecte privitor la particularitățile de vascularizație și hemodinamică a lamboului perforant. Deasemenea este prezentat și conceptul de angiosom precum și conceptul mai nou de perforosom.

Cuvinte-cheie: Lambou perforant, vascularizare, hemodinamică.

Summary

This literary review represents some aspects regarding vascularization and hemodynamic characteristics of perforator flaps. The angiosom and the new perforosom concept are presented as well.

Keywords: Perforator flaps, vascularization, hemodynamic.

Резюме

Этот литературный обзор выявляет некоторые аспекты, касающиеся васкуляризации и гемодинамики перфорирующего лоскута. Также представлена концепция ангиозома и новая концепция перфарозома.

Ключевые слова: Перфорирующей лоскут, васкуляризация, гемодинамика.

ÎMBĂTRÂNIREA PIELII. 1. CARACTERISTICA CLINICĂ, MORFOLOGICĂ, HISTOLOGICĂ ȘI BIOCHIMICĂ

Irina Teaci,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

Pielea acoperă suprafața întregului corp și este cel mai mare organ, cu o suprafață de 1,5-2,0 m² și o grosime, în funcție de regiune, de 1-4 mm. Pielea este un țesut complex, integrat, dinamic, cu multe funcții vitale (metabolice, de detoxifiere, imunologice și termo-regulatorie). Cu toate acestea, pielea este o barieră principală de protecție între organele interne și mediul ambiant, un organ complex, cu multe tipuri de celule și structuri [5].

Anatomic, pielea este alcătuită din trei straturi: epiderma, derma și țesutul subcutanat (figura 1, 2). Epiderma, în special stratul cornos, protejează organismul de factorii mediului ambiant, este stratul superficial, bogat în celule și compus din keratinocite (cele mai numeroase celule din piele - 80%), melanocite (1-2%) - celule care produc pigment, celule Langerhans (cu funcție imunologică) și celule Merkel (cu funcție de receptor). Epiderma umană este formată din 4-5 straturi. Cele mai importante sunt stratul bazal sau intern și stratul cornos sau extern. Membrana bazală separă epiderma de dermă. Derma se află sub epidermă și, în legătură cu membrana bazală a joncțiunii dermo-epidermice (JDE), oferă suport mecanic pentru straturile exterioare de protecție ale epidermei. Derma fibroasă este un plic vâsco-elastic care, împreună cu hipodermul, are un rol esențial în protejarea pielii de stresul mecanic. Derma este compusă din proteine matriceale extracelulare, produse de fibroblaștii dermici plasați în matrice. Derma este formată din două straturi: unul superficial - *derma papilară*, situat între crestele epidermice și corespunde, în cea mai mare parte, papilei dermice, și altul profund - *derma reticulară* sau *corion*. Derma papilară cuprinde 1/5, iar corionul 4/5 din grosimea dermei [5].

Hipodermul sau țesutul subcutanat este format din celule adipoase, care accentuează carcasa țesutului conjunctiv [5].

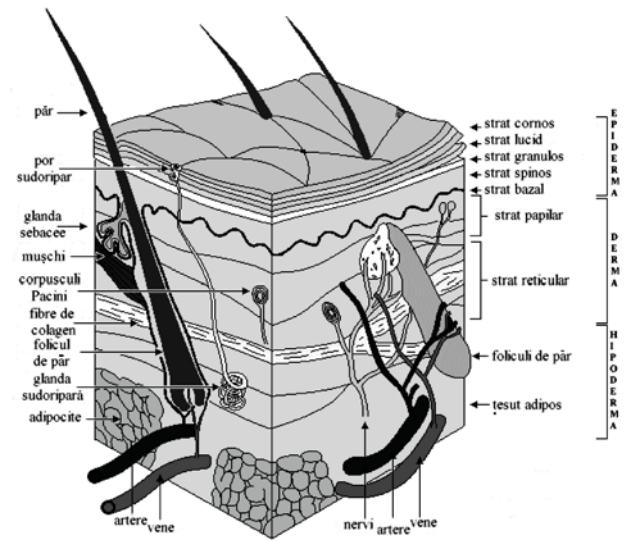


Figura 1. Structura anatomică a pielii umane

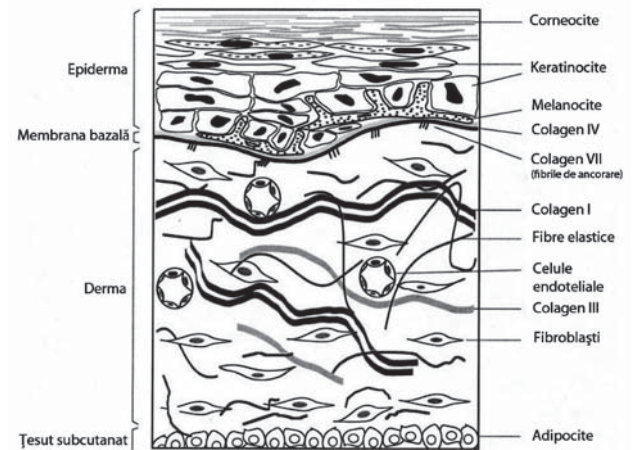


Figura 2. Compoziția schematică a diferitelor straturi ale pielii [6]

Structural, integritatea și funcția dermei sunt dependente de matricea extracelulară - o structură foarte bine organizată (figura 3). Colagenul I este cea mai abundentă proteină în țesutul conjunctiv al pielii, care conține și alte tipuri de colagen (III, V, VII), fibre elastice, glicozaminoglicani, proteoglicani (decorin, versican), fibronectină și alte proteine matriceale extracelulare [1].

Îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex și multifactorial, influențat de factori genetici, factori de mediu, modificări hormonale și procese metabolice. Luați împreună, acești factori conduc la modificări cumulative structurale, funcționale și estetice ale tuturor componentelor pielii, modificări constatate la nivel celular, de sinteză a proteinelor și expresie a genelor [1].

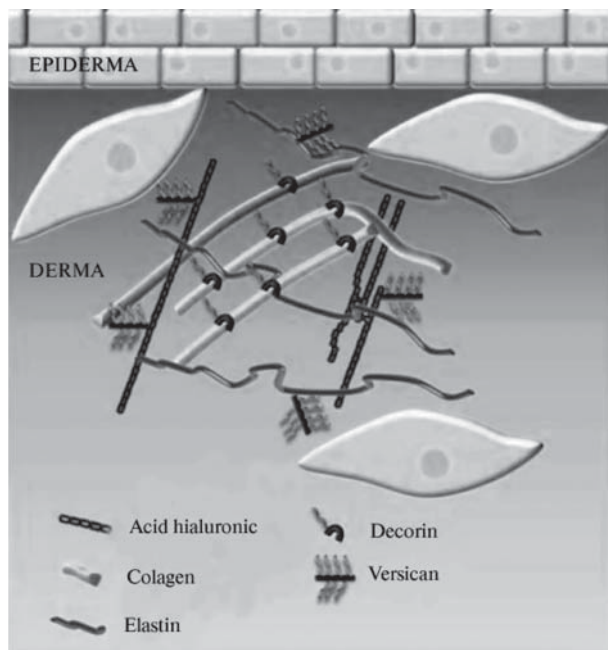


Figura 3. Matricea extracelulară dermică [7]

Îmbătrânirea cutanată se compune din două procese distincte și independente atât clinic, cât și biologic. Primul este îmbătrânirea intrinsecă sau înăscută, care afectează pielea similar cu afectarea tuturor organelor interne. Al doilea este îmbătrânirea extrinsecă sau „foto-îmbătrânirea” - rezultatul expunerii la factorii externi, în principal, la razele ultraviolete (RUV) [2].

Deși sunt de diferite etiologii și sunt considerate entități distincte, foto-îmbătrânirea pielii se suprapune semnificativ, din punct de vedere fiziopatologic, îmbătrânirii intrinseci (cronologice) cutanate. La aceste două procese, îmbătrânirea intrinsecă și extrinsecă, coincid, cel puțin în parte, mecanismele biologice, biochimice și moleculare [1, 3, 4].

Îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) a pielii se caracterizează prin modificări funcționale, dar nu schimbări morfologice brute ale pielii. Pielea îmbătrânită intrinsec este subțire, netedă, uscată, laxă, cu riduri fine, fără pete, cu pierderea elasticității și regularității arhitecturale [2].

Histologic, se determină atrofie generală a matricei extracelulare, reflectată prin scăderea numărului de fibroblaști, reducerea colagenului și elastinei. Sinteza fibrelor de colagen și a fibrelor de elastină este, de asemenea, afectată prin 2 mecanisme: sinteza redusă de proteine, în special de colagen I și III din dermă și, creșterea degradării proteinelor matricei extracelulare [1]. Cele mai consecvente modificări histologice ale îmbătrânirii cutanate intrinseci este aplatizarea JDE, scăderea progresivă a celulelor epidermice Langerhans și melanocitelor, pierderi ale matricei extracelulare dermice, creșterea nivelului de

metaloproteinaze colagen-degradante, fragmentarea fibrelor de colagen, pierderea fibroblaștilor și rețelei vasculare și, în special, pierderea buclilor capilare, care ocupă papilele dermice [3].

Fragmentarea colagenului este responsabilă pentru pierderea integrității structurale și insuficiența funcțională a fibroblaștilor în pielea umană îmbătrânită intrinsec și extrinsec. Fragmentarea colagenului dermic rezultă din acțiunea enzimelor specifice și de-reglarea integrității structurale a dermei. Fibroblaștii, care produc și organizează matricea de colagen, nu se pot atașa la fragmentele de colagen. Reducerea atașamentului și a tensiunii mecanice încurcă fibroblaștii să primească informații mecanice de la suportul său și se comprimă (colapsează). Întinderea este critică pentru producerea echilibrată normală de colagen și de enzime colagen-degradante. În pielea îmbătrânită, fibroblaștii comprimați produc un nivel redus de colagen și un nivel crescut de enzime colagen-degradante [163].

Aceste modificări serios afectează atât proprietățile mecanice, cât și funcțiile celulelor cutanate.

Foto-îmbătrânirea pielii umane este cauzată de expunerea cronică la RUV, proces caracterizat prin modificări clinice, histologice și biochimice, care diferă de modificările cronologice ale pielii protejate de soare [8]. Compararea vizuală a pielii expuse la soare (de obicei, fața, gâtul, pieptul, antebrațele și mâinile) și protejate de soare (de obicei, spatele, trunchiul și fesele), ușor relevă rolul primordial al RUV în apariția modificărilor morfologice și fiziologice de îmbătrânire, în primul rând a aspectului pielii umane. Din punct de vedere clinic, pielea foto-îmbătrânită este uscată, cu riduri profunde sau atrofie severă, laxă, aspră, cu pigmentare neuniformă, pestriță (închisă/deschisă), culoare gălbuie sau pete maro și teleangiectazii. În plus, pot apare o varietate de tumori benigne și leziuni precanceroase [2, 6, 8].

Pielea foto-îmbătrânită are aspect histologic variabil, care diferă cantitativ și calitativ de pielea protejată de soare la același individ [8]. Studiile histologice, imunohistochimice și ultrastructurale au demonstrat creșterea grosimii epidermei și alterări în organizarea țesutului conjunctiv [1, 2, 7, 9].

Profundimea și severitatea modificărilor cutanate este proporțională cu durata expunerii la soare și nivelul daunelor acumulate și invers proporțională cu gradul de pigmentare a pielii, genetic predeterminat. Persoanele cu pielea deschisă sunt mai sensibile la efectele nocive ale RUV, decât persoanele cu pielea mai închisă [1, 2, 8, 10, 15].

Stratul cornos al epidermei este, de obicei, normal, dar poate fi cu hipercheratoză. Epiderma poate fi hipertrofică, atrofică sau nemodificată. Grosimea

membranei bazale este mărită, posibil din cauza deteriorării keratinocitelor bazale, distribuția melanocitelor și melaninei de-a lungul membranei bazale este neregulată, iar celulele variază semnificativ în dimensiune, dendriticitate și pigmentare [8, 10]. Schimbările din epidermă sunt determinate, în mare parte, de acumularea keratinocitelor și melanocitelor deteriorate care, în cele din urmă, duc la dereglarea proliferării, diferențierii, melanogenezei și transferului de melanină [11].

Modificările dermice ce caracterizează pielea foto-îmbătrânită includ reducerea severă a colagenului VII, conținut în fibrele de ancorare care contribuie la aderarea epidermei la dermă și stabilizarea JDE, creșterea semnificativă a depunerii de glicozaminoglicani, fibre elastice fragmentate și alte proteine matriceale extracelulare [8]. În plus, a fost raportată o creștere a numărului de celule inflamatorii (mastocite și neutrofile) în derma pielii foto-îmbătrânite [6] și modificări degenerative a fibrelor de colagen și elastice [9].

Distinctiv pentru pielea foto-îmbătrânită sunt: acumularea sub JDE a materialului amorf elastotic care conține fibre elastice anormale sau produse de degradare a fibrelor elastice (elastoza solară); vasele sangvine teleangiectatice, determinate de fragilitatea peretelui vascular în dermă; pierderile de colagen și elastină și creșterea glicozaminoglicanilor [1, 2, 7, 9, 10, 12].

Elastoza solară înlocuiește colagenul normal din derma papilară, modificând arhitectura pielii deteriorate. O caracteristică clasică a dermei actinic deteriorate este zona Grenz - zonă de formare a colagenului nou, ce reprezintă o fâșie omogenă subepidermală, eozinofilică, brusc delimitată de materialul elastotic de mai jos. Zona Grenz separă țesutul elastotic de epidermă și indică formarea colagenului nou, evidențiat printr-o abundență de reticulină ce semnifică un proces de reparare în desfășurare. La microscopia electronică, zona Grenz constă din pachete orizontale distribuite de fibre de colagen normal. Fibre elastice nu sunt constatate. Sub zona Grenz se determină un conglomerat dezordonat de fascicule de colagen și de material elastotic [9, 13].

Deteriorarea formării fibrelor de colagen și elastină este mai severă în pielea foto-îmbătrânită, comparativ cu pielea protejată de soare și îmbătrânită intrinsec [1, 2]. Sinteza procolagenului I în pielea foto-afectată este insuficientă din cauza deteriorării ireversibile a capacității colagen-sintetice a fibroblaștilor [14]. În plus, produsele de degradare ale colagenului, de asemenea, inhibă sinteza colagenului nou [12]. Colagenul, care constituie peste 90% din proteinele totale ale pielii, devine dezorganizat [1, 2]. Prin urmare, o altă caracteristică importantă a pielii foto-

îmbătrânite este înlocuirea fibrelor de colagen mature cu colagen cu aspect distinct basofilic - proces numit degenerare basofilică [8].

În literatura de specialitate există dovezi suficiente pentru a susține conceptul sintezei de novo a materialului elastotic ca o componentă majoră în patogeniza elastozei solare. Proteinele sintetizate includ elastină, fibrilină și glicozaminoglicani (mai ales acid hialuronic și versican). Cu toate acestea, degradarea proteinelor matriceale dermice sintetizate anterior, elastina și colagenul, de asemenea, sunt implicate. În diferite etape de evoluție a elastozei solare predomină un proces sau altul. Patogenia elastozei solare este complexă și incomplet studiată, elucidarea integrală a căreia necesită studii suplimentare [13, 16].

Așadar, îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) poate fi rezumată ca o atrofie cu un declin structural și funcțional a pielii, în timp ce îmbătrânirea extrinsecă (foto-îmbătrânirea) implică, cel puțin inițial, o hipertrofie ca răspuns inflamator, de protecție la efectele nocive ale RUV. În cele din urmă, foto-afectarea duce la alterații mai importante - riduri profunde, laxitate, rugozitate, hiperpigmentare și teleangiectazii. Aceste modificări sunt însoțite de alterări în structura și funcția epidermei și dermei, și efecte pe termen lung - imunosupresia și cancerul cutanat.

Deși caracteristicile morfologice și histologice ale pielii îmbătrânite intrinsec și extrinsec sunt ușor de distins, dovezile recente confirmă similaritatea multor modificări moleculare importante: căi modificate de transducție a semnalelor, reducerea sintezei colagenului și deteriorarea țesutului conjunctiv. Această concordanță a mecanismelor moleculare sugerează că RUV accelerează multe aspecte-cheie ale procesului de îmbătrânire cutanată intrinsecă [1, 8].

Mecanismul foto-îmbătrânirii pielii. RUV aduc daune prin două modalități diferite. UVA inițializează, în primul rând, producție masivă de specii reactive de oxigen (SRO) prin interacțiunea cu cromoforele endogene. SRO oxidează moleculele celulare, formând produse de oxidare, și induc diverse leziuni oxidative ADN-ului. UVB lezează direct ADN-ul [5]. Deteriorarea ADN-ului, indusă direct de RUV și de SRO UV-induse, este, posibil, primul pas într-o cascadă de evenimente care implică activarea receptorilor, transducția semnalului intracelular, producția și eliberarea citokinelor/chemokinelor, care, la rândul lor, duc la infiltrarea neutrofilelor [10].

SRO și leziunile ADN-ului afectează diferite căi celulare și expresia genelor. Pot fi modificate sinteza prostaglandinelor, expresia interleukinelor (IL) inflamatorii, factorului de necroză tumorală α (TNF- α), factorului nuclear-kappaB (NFkB), metaloproteinelor matriceale (MMP), proteinkinazelor mitogen-

activatoare (MAPK), kinazelor ciclin-dependente (CDK), proteinei supresoare tumorală p53, căilor genelor pro- și antiapoptotice [5, 17].

Activarea receptorilor duce la semnalizare intracelulară prin stimularea MAPK, p38 și kinazei amino-terminale c-Jun (JNK) [18]. Activarea kinazei induce transcripția complexului proteinei de activare - 1 (AP-1), compus din proteinele C-Jun și c-Fos. SRO, de asemenea, activează AP-1 [19].

Aceste molecule de semnalizare inițiază dezvoltarea modificărilor patologice în țesutul pielii: afectarea proliferării și diferențierii celulelor epidermice, reducerea sintezei collagenului (în special tipul I), supra-reglarea enzimelor collagen-degradante, acumularea materialului amorf elastin și pierderea rețelei vasculare [5, 20]. Acest lucru declanșează proliferarea keratinocitelor și hiperplazia epidermei și scade producția de procollagen I, conducând la pierdere de collagen. AP-1 scade, de asemenea, nivelul receptorilor factorului transformant al creșterii β (TGF-β) cu inhibarea transcrierii collagenului [12]. În cele din urmă, prin inducerea AP-1, cresc nivelurile de activitate a MMP, în special MMP-1 (colagenaza), MMP-3 (stromelisi- na-1) și MMP-9 (gelatinaza 92-kDa). În plus, RUV activează factorul nuclear factor de transcriere (NF-κB) care induce expresia citokinelor pro-inflamatorii (IL-1, IL-6, factorul de creștere endotelial vascular - VEGF și TNF-β) și stimulează expresia MMP (figura 4) [12].

Prin urmare, expunerea extensivă și cronică la RUV duce la acumularea moleculelor modificate prin oxidare și leziunilor ADN-ului, precum și perturbarea mecanismelor de control. Toate dintre acestea pot duce la inflamarea pielii, imunosupresie, îmbătrânirea prematură a pielii (foto-îmbătrânire) și/sau carcinogenează [5].

RUV generează SRO - agenți patogeni majori pentru alterarea țesutului conjunctiv în pielea foto-îmbătrânită. Stresul oxidativ este o verigă de importanță primordială în procesul de îmbătrânire, are un rol central în inițierea și transmiterea semnalizării evenimentelor care duc la răspunsul celular. RUV cresc SRO și reduc enzimele anti-oxidante ale pielii [1, 21]. Niveluri reduse de SRO sunt continuu produse in vivo și sunt implicate în procese fiziologice. Efecte nocive sunt produse de concentrațiile mari de SRO, generate in vitro și in vivo după iradierea UVA și UVB a pielii. Concomitent cu absorbția directă a fotonilor UVB de DNA și modificările ulterioare structurale, generarea SRO necesită absorbția fotonilor UVA și UVB de cromofore. Excitat cromoforul reacționează cu oxigenul, rezultând în generarea SRO, inclusiv superoxidul (O_2^-) și oxigenul singlet (1O_2). Superoxiddismutaza convertește superoxidul

în peroxid de hidrogen (H_2O_2), care poate traversa cu ușurință membranele celulare și, în prezența metalului tranzițional (fier, cupru), generează radicalul hidroxil (OH^*) extrem de toxic. Oxigenul singlet generează o cascadă de radicali liberi de oxigen care oxidează acizii nucleici, proteinele, lipidele cu modificări de foto-îmbătrânire a pielii. Oxigenul singlet și radicalul hidroxil pot iniția peroxidarea lipidică a membranelor [1, 6].

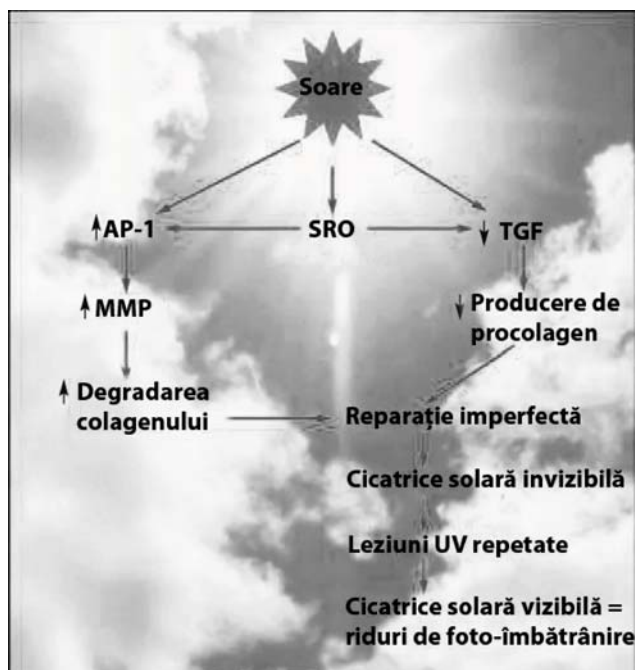


Figura 4. Mecanismul acțiunii RUV asupra pielii. RUV generează SRO, induc AP-1 și reduc expresia TGF-β. AP-1 determină creșterea producției de MMP și, respectiv, creșterea degradării collagenului. Reducerea activității TGF-β micșorează producția de collagen. Afectarea UV induce un răspuns lezional cu reparare imperfectă și crearea „cicatricelor solare” invizibile. Prejudiciile UV repetate acumulează daune manifestate prin „cicatrici solare” vizibile sau riduri asociate cu foto-îmbătrânirea [2]

SRO modifică proteinele structurale ale țesutului conjunctiv dermic. SRO sunt implicate în metabolismul collagenului: nu numai distruge direct collagenul interstițial, dar inactivează inhibitorul tisular al MMP, induce sinteza și activarea MMP. Există dovezi indirecte, că oxigenul singlet și peroxidul de hidrogen sunt implicate în inducerea UVA-dependentă a MMP-1, MMP-2 și MMP-3, iar radicalul hidroxil și metaboliții intermediari ai peroxidării lipidelor - în inducerea UVB-dependentă a MMP-1 și MMP-3 [6, 22].

RUV induce transducția semnalului în pielea umană. Unul din cele mai precoce răspunsuri ale celulelor pielii umane la RUV este activarea multiplor citokine și a receptorilor factorului de creștere

de la suprafața celulară, inclusiv a receptorilor factorului de creștere epidermică (EGF-R), receptorilor TNF- α , receptorilor factorului de activare trombocitară (PAF), receptorilor de insulină, receptorilor IL-1 și receptorilor factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) [1, 23]. Acești receptori sunt activați în 15 minute după expunerea la RUV (doza minimă de eritem dublă) a pielii umane in vivo [23].

RUV și SRO activează factorii de transcripție AP-1. O realizare majoră a căilor MAPK este transcripția factorului AP-1, care induce sinteza MMP și inhibă sinteza colagenului [1]. AP-1 reglementează expresia multor gene implicate în reglarea creșterii și diferențierii celulare. Transcripția multor MMP este, de asemenea, puternic reglementată de AP-1 [1, 23]. Inducerea MMP în răspuns la UVB este rezultatul a cel puțin trei mecanisme: 1) inducerea MMP în keratinocite și difuzarea MMP în derma papilară, 2) inducerea citokinelor în epidermă și/sau în dermă și inducerea ulterioară a MMP, 3) inducerea MMP de UVB în fibroblaștii dermei papilare [24]. Activitatea MMP este reglementată la trei nivele: sinteza (în primul rând transcripția), activarea proenzimei zimogen și inhibarea activității proteolitice de către inhibitorii specifici de proteine endogene, numiți inhibitori tisulari ai MMP. AP-1 reglementează următoarele MMP: MMP-1 (colagenaza interstițială sau colagenaza 1) care inițiază degradarea colagenului I și III, MMP-9 (gelatinaza B) care degradează fragmentele de colagen, generate de colagenază, și MMP-3 (stromelizina 1) care degradează colagenul IV a membranei bazale și activează proMMP-1 [1, 23].

Așadar, iradierea UV a pielii umane provoacă degradarea matricei extracelulare prin inducerea factorului de transcripție AP-1 și creșterea ulterioară a producției de MMP [32].

RUV și SRO afectează semnalizarea TGF- β . TGF- β este o citokină multifuncțională profibrotică, care reglează multiple funcții celulare, inclusiv diferențierea, proliferarea și inducerea sintezei proteinelor matricei extracelulare. În pielea umană, TGF- β inhibă creșterea keratinocitelor epidermice și stimulează creșterea fibroblaștilor dermici. Mai mult, TGF- β induce sinteza și secreția proteinelor matriceale extracelulare majore (colagenul și elastina) și inhibă expresia enzimelor implicate în degradarea colagenului, inclusiv MMP-1 și MMP-3. RUV reduce calea de semnalizare TGF- β ce contribuie la reducerea sintezei colagenului I [1].

RUV și SRO induc inflamația cutanată. Inflamația și vasodilatația UV-indusă, clinic manifestată prin arsură solară, este un proces complex care include o cascadă de evenimente interconectate [4, 5]. Expunerea la UV accelerează fluxul sangvin și infiltrarea

leucocitelor sangvine inflamatorii (macrofage și neutrofile) în țesutul cutanat.

NF- κ B este activat de RUV, proces considerat etapa inițială în inflamație ca răspuns la arsura solară. Activarea NF- κ B crește citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-6, VEGF și TNF- α), atrage neutrofilele, care cresc daunele oxidative și inflamația prin producerea radicalilor liberi [4, 5, 10].

Neutrofilele au un rol important în fiziopatologia elastozei solare, sunt capabile să cauzeze leziuni tisulare semnificative și posedă enzime proteolitice, inclusiv elastază și metaloproteinazele neutrofilelor. Mai mult, neutrofilele activate generează și eliberează SRO, iar neutrofilele infiltrate pot deteriora fibrele de colagen și fibrele elastice [10, 25].

În concluzie, colagenul este unul din principalele elemente constitutive ale pielii umane. Fibroblaștii dermici produc molecule precursori - procolagen, care este convertit în colagen. Există doi importanți regulatori ai producției de colagen: TGF- β și AP-1. TGF- β este o citokină multifuncțională care participă în reglementarea creșterii celulare, diferențierea și biosinteza țesutului conjunctiv extracelular. AP-1 este un factor de transcripție care inhiba producerea și crește degradarea colagenului. Colagenul din piele este supus continuu remodelării și renovării, TGF- β și AP-1 având roluri importante. TGF- β stimulează proliferarea fibroblaștilor dermici și sinteza colagenului, iar AP-1 stimulează degradarea colagenului prin creșterea expresiei MMP [2, 23, 26].

Iradierea UV duce la generarea SRO și inducerea AP-1, care determină creșterea producției de MMP și creșterea ulterioară a degradării colagenului. În plus, iradierea UV contribuie la reducerea expresiei TGF- β ce cauzează micșorarea producției de colagen. Cercetătorii au demonstrat reducerea sintezei procolagenului I și III în 8 ore după iradierea UV [26]. Creșterea degradării și reducerea producției de colagen sunt pietrele de temelie ale foto-îmbătrânirii. Fiecare afectare UV induce un răspuns lezional cu reparare imperfectă și o „cicatrice solară” invizibilă. Deteriorările UV repetate pe durata vieții duc la acumularea daunelor și, în cele din urmă, la dezvoltarea „cicatricilor solare” vizibile, manifestate prin riduri [2].

Bibliografie

1. Rittie L., Fisher G. *UV-light-induced signal cascades and skin aging*. Ageing Res. Rev. 2002, vol. 1, no. 4, p. 705-720.
2. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. *Overview of skin aging and photoaging*. Dermatol. Nurs. 2008, vol. 20, no. 3, p. 177-183.
3. Varani J., Warner R., Gharraee-Kermani M. et al. *Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimu-*

lates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J. Invest. Dermatol.* 2000, vol. 114, no. 3, p. 480-486.

4. Rabe J.H., Mamelak A.J., McElgunn P.J. et al. *Photoaging: mechanisms and repair.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, vol. 55, no. 1, p. 1-19.

5. Svobodova A., Vostalova J. *Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options.* *Int. J. Radiat. Biol.* 2010, vol. 86, no. 12, p. 999-1030.

6. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J. et al. *Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms.* *Exp. Gerontol.* 2000, vol. 35, no. 3, p. 307-316.

7. Rock K., Fischer J. *Role of the extracellular matrix in extrinsic skin aging.* *Hautarzt.* 2011, vol. 62, no. 8, p. 591-597.

8. Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. *Photoaging of human skin.* *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000, vol. 16, no. 6, p. 239-244.

9. Lavker R.M., Kligman A.M. *Chronic heliodermatitis: a morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage with emphasis on the role of mast cells.* *J. Invest. Dermatol.* 1988, vol. 90, no. 3, p. 325-330.

10. Rijken F., Bruijnzeel-Koomen C. *Photoaged skin: the role of neutrophils, preventive measures, and potential pharmacological targets.* *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, vol. 89, no. 1, p. 120-124.

11. Yaar M., Gilchrist B. *Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes.* *Clin. Exp. Dermatol.* 2001, vol. 26, no. 7, p. 583-591.

12. Yaar M., Gilchrist B. *Photoageing: mechanism, prevention and therapy.* *Br. J. Dermatol.* 2007, vol. 157, no. 5, p. 874-887.

13. Sellheyer K. *Pathogenesis of solar elastosis: synthesis or degradation?* *J. Cutan. Pathol.* 2003, vol. 30, no. 2, p. 123-127.

14. Varani J., Spearman D., Perone P. et al. *Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro.* *Am. J. Pathol.* 2001, vol. 158, no. 3, p. 931-942.

15. Miyamura Y., Coelho S., Wolber R. et al. *Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation.* *Pigment. Cell Res.* 2007, vol. 20, no. 1, p. 2-13.

16. Knott A., Reuschlein K., Lucius R. et al. *Deregulation of versican and elastin binding protein in solar elastosis.* *Biogerontology.* 2009, vol. 10, no. 2, p. 181-190.

17. Dong K., Damaghi N., Picart S. et al. *UV-induced DNA damage initiates release of MMP-1 in human skin.* *Exp. Dermatol.* 2008, vol. 17, no. 12, p. 1037-1044.

18. Fisher G., Talwar H., Lin J. et al. *Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo.* *J. Clin. Invest.* 1998, vol. 101, no. 6, p. 1432-1440.

19. Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. *Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism.* *Nature.* 1996, vol. 379, no. 6563, p. 335-339.

20. Baumann L. *Skin ageing and its treatment.* *J. Pathol.* 2007, vol. 211, no. 2, p. 241-251.

21. Yamamoto Y. *Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging.* *J. Dermatol. Sci.* 2001, vol. 27, suppl. 1, p. S1-S4.

22. Ogawa F., Sato S. *Roles of oxidative stress in photoaging and the pathogenesis of systemic sclerosis.* *Nihon. Rinsho. Meneki. Gakkai. Kaishi.* 2006, vol. 29, no. 6, p. 349-358.

23. Fisher G., Kang S., Varani J. et al. *Mechanisms of photoaging and chronological skin aging.* *Arch. Dermatol.* 2002, vol. 138, no. 11, p. 1462-1470.

24. Rock K., Grandoch M., Majora M. et al. *Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling.* *J. Biol. Chem.* 2011, vol. 286, no. 20, p. 18268-18276.

25. Rijken F., Bruijnzeel P. *The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes.* *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2009, vol. 14, no. 1, p. 67-72.

26. Quan T., He T., Kang S. et al. *Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo.* *J. Invest. Dermatol.* 2002, vol. 119, no. 2, p. 499-506.

Rezumat

Îmbătrânirea cutanată include două procese distincte și independente atât clinic, cât și biologic: 1) îmbătrânirea intrinsecă sau cronologică și 2) îmbătrânirea extrinsecă sau „foto-îmbătrânirea” - rezultatul expunerii la factorii externi, în principal, la razele ultraviolete. Articolul de sinteză analizează modificările structurale, funcționale și estetice ale tuturor componentelor pielii îmbătrânite din punct de vedere clinic, morfologic și biochimic.

Cuvinte-cheie: Îmbătrânirea pielii, îmbătrânire cronologică, „foto-îmbătrânire”.

Summary

Ageing of the skin includes two important and independent processes clinical and biochemical: 1) internal or chronological ageing and 2) external ageing or “photo-ageing” - the result of the influence of external factors, on the whole (basically) ultra-violet rays. Structural changes, functional and aesthetical of all components of ageing of the skin with the clinical, morphological and biochemical points of view have been analyzed in the present article.

Keywords: Skin ageing, chronological ageing, “photo-ageing”.

Резюме

Клинически и биологически старение кожи включает два различных и независимых процесса: 1) внутреннее или хронологическое старение и 2) внешнее старение или „фото-старение” - результат воздействия внешних факторов, в основном ультрафиолетовых лучей. В данной статье, с клинической, морфологической и биохимической точек зрения, анализируются структурные, функциональные и эстетические изменения всех компонентов старой кожи.

Ключевые слова: Старение кожи, хронологическое старение, „фото-старение”.

ÎMBĂTRÂNIREA PIELII. 2. MODIFICĂRILE STRUCTURALE, MORFOLOGICE ȘI FIZIOLOGICE ÎN STRATURILE PIELII ÎMBĂTRÂNITE

Irina Tcaci

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

Modificările cutanate în pielea îmbătrânită apar în epidermă, dermă și țesuturile subcutanate și pot fi discrete și generale.

Epiderma pielii îmbătrânite prezintă modificări importante. Unele studii au determinat în pielea îmbătrânită o epidermă mai subțire [1, 3] cu aplatizare progresivă [4], alte studii nu au constatat astfel de modificări [2]. Există un acord general - grosimea stratului cornos nu se schimbă cu vârsta. Un studiu comparativ a efectelor îmbătrânirii intrinseci și extrinseci a relevat grosime epidermică constantă de-a lungul deceniilor atât în pielea expusă la soare, cât și în pielea protejată de soare, dar grosimea epidermică era mai mare în pielea expusă la soare [2]. Mai mult, profunzimea și severitatea modificărilor cutanate în pielea foto-îmbătrânită depinde de gradul daunelor dobândite. Stratul cornos al epidermei poate fi cu hipercheratoză, dar este de obicei normal. Epiderma poate fi hipertrofică, atrofiată sau nemodificată [5, 6].

În pielea îmbătrânită, joncțiunea dermo-epidermică (JDE) este aplatizată, aria suprafeței de conexiune este diminuată, fapt determinat de dispariția papilelor dermice și mugurilor epidermici [3]. Suprafața JDE a pielii abdominale se reduce de la 2,64 mm² la subiecții cu vârsta de 21-40 de ani până la 1,90 mm² la subiecții cu vârsta de 61-80 de ani. Pierderea suprafeței JDE, asociate cu vârsta, contribuie la creșterea fragilității pielii, la reducerea transferului de nutrienți între straturile dermic și epidermic [7].

Între deceniile trei și opt de viață, se reduce și rata de renovare a celulelor epidermice de la 30% la 50% [8]. Timpul de tranzit al stratului cornos este de 20 de zile la adulții tineri și peste 30 de zile la adulții în vârstă [9]. Un astfel de ciclu celular prelungit la adulții în vârstă coincide cu o rată de schimb prelungită a stratului cornos, atrofie epidermică, vindecare mai lentă a rănilor și descumare mult mai puțin eficace. Într-adevăr, la pacienții în vârstă timpul pentru reepitelizarea rănilor după proceduri cosmetice este dublu, comparativ cu pacienții mai tineri. O cascadă de modificări, determinate de reducerea ratei de renovare a celulelor, rezultă în pielea îmbătrânită, în dezvoltarea multiplelor corneocite care fac suprafața pielii aspră și vagă [8].

Derma. Aproximativ 20% din grosimea pielii dispare cu îmbătrânirea populației [8]. Studiile histologice și ultrastructurale au demonstrat că modificările principale în pielea foto-îmbătrânită sunt în țesutul conjunctiv dermic [10, 11, 12].

Derma îmbătrânită normală este relativ acelulară și avasculară, cu modificări în sinteza colagenului și fragmentarea fibrelor elastice. Derma foto-îmbătrânită prezintă modificări importante în componentele celulare și matricea extracelulară a țesutului conjunctiv: pierdere severă de colagen interstițial, fragmentarea și dezorganizarea fibrelor de colagen, acumulări de material cu conținut de elastină anormală și proteine structurale majore ale țesutului conjunctiv dermic [12, 13, 14]. Trei componente structurale primare ale dermei (colagenul, elastina și glicozaminoglicanii) sunt importante în pielea îmbătrânită cronologic și pielea foto-îmbătrânită.

Colagenul, componenta structurală primară a dermei și proteina cea mai abundentă găsită la om, oferă suport mecanic pentru stratul exterior, protector al pielii - epiderma, este responsabil pentru rezistența și elasticitatea pielii. Cu timpul, proteinele structurale și principalele componente ale pielii se deteriorează și apar semne de îmbătrânire cutanată. Pielea îmbătrânită intrinsec se caracterizează prin atrofie epidermică și dermică cu aplatizarea creștelor ridurilor [8].

Circa 70% din masa de piele uscată este colagen. În pielea îmbătrânită, colagenul se caracterizează prin fibrile îngroșate, organizate în fascicule ca o funie, care sunt în dezordine, comparativ cu paternul în pielea tânără [3]. În plus, nivele mai scăzute de colagen sunt sintetizate, in vivo și in vitro, de fibroblaștii în vârstă. Raportul tipurilor de colagen în pielea umană, de asemenea, se schimbă cu vârsta. În pielea tânără, colagenul I reprezintă 80% și colagenul III - circa 15% din colagenul total cutanat, raportul colagen III la colagen I crește, din cauza pierderii semnificative a colagenului I [8, 12]. În plus, grosimea pielii, conținutul total de colagen pe unitate de suprafață a pielii și raportul colagen III la colagen I scad liniar cu vârsta. Colagenul pielii la adulți se reduce anual cu 1% [15].

Afectarea cutanată indusă de razele ultraviolete (RUV) se manifestă histologic, prin scurtarea, subțierea, fragmentarea și dezorganizarea fibrelor de colagen și acumularea materialului cu conținut de elastină anormală [12, 16]. Nivelul colagenului parțial degradat este de 3,6 ori mai mare în pielea foto-afectată, comparativ cu pielea protejată de soare [16].

Dovezi biochimice de modificări a țesutului conjunctiv a pielii foto-îmbătrânite sunt reducerea semnificativă, cu circa 40%, a nivelurilor precursorilor de colagen I și III [17], impedimente pentru maturiza-

rea normală a colagenului pielii, formarea legăturilor transversale anormale cu creșterea solubilității și susceptibilității colagenului la degradarea proteolitică, creșterea raportului colagen III la colagen I și creșterea nivelului de elastină [18]. În pielea iradiată cu RUV, nivelul de colagen I este redus cu până la 58% [14], fapt determinat de gradul de foto-afectare și nu de vârsta cronologică [17].

Deși colagenul I este cel mai abundent și semnificativ tip de colagen în piele, efectele îmbătrânirii sunt observate și în alte tipuri de colagen al dermei umane. Un element constitutiv integral al JDE - colagenul IV - conferă o carcasă structurală pentru alte molecule și are un rol-cheie în menținerea stabilității mecanice. Nu s-au constatat diferențe semnificative în nivelul colagenului IV din pielea expusă și protejată de soare, dar un nivel semnificativ redus de colagen IV a fost identificat la baza ridurilor, comparativ cu flancurile aceluiași riduri. Stabilitatea mecanică a JDE poate fi afectată de pierderea de colagen IV, contribuind, astfel, la formarea ridurilor [3].

Colagenul VII, produs în principal de keratinocite, este constituentul de bază în fibrilele de ancorare care atașează zona membranei bazale de derma papilară inferioară. La persoanele cu expunere cronică a pielii la soare a fost identificat un număr semnificativ mai mic de fibrile de ancorare și keratinocite de colagen VII. Fibrilele de ancorare se reduc atât prin micșorarea sintezei, cât și prin degradare enzimatică, iar pierderea de colagen VII este mai semnificativă la baza ridurilor (similar cu colagenul IV) [3, 19]. Prin urmare, ridurile se formează în rezultatul reducerii conexiunii între dermă și epidermă, cauzată de degradarea fibrilelor de ancorare [19].

Așadar, RUV induce modificări calitative în organizarea fibrelor de colagen din matricea pielii și modificări cantitative în moleculele precursorale de colagen [17].

În ultimii 15 ani, patogenia afectării UV-induse a colagenului a fost bine studiată și caracterizată. Expunerea la RUV semnificativ dereglează sinteza mai multor tipuri de enzime de degradare a colagenului - metaloproteinaze matriceale (MMP). În primul rând, crește factorul de transcripție c-Jun. C-Fos, alt factor de transcripție, implicat în acest lanț mecanic, este deja abundent fără expunere la RUV. Complexul proteinei de activare - 1 (AP-1), format din combinarea proteinelor c-Jun și c-Fos, activează genele MMP, care stimulează producerea MMP-1 (colagenaza), MMP-3 (stromelisină-1) și MMP-9 (gelatinaza 92-kDa). Degradarea colagenului este mediată de activarea AP-1 și inhibarea factorului transformant al creșterii β (TGF- β) [20]. Concomitent cu timpul de expunere la UVB, sunt produse MMP [21], iar expu-

nerile multiple la UVB induc constant MMP în țesutul conjunctiv și straturile exterioare ale pielii [14]. Creșterea îndelungată a nivelelor de MMP contribuie la reducerea colagenului I, dezorganizarea și împachetarea colagenului în pielea foto-îmbătrânită [8].

Așadar, activarea UV-indusă a factorilor de creștere de la suprafața celulară și a receptorilor de citokine contribuie la majorarea nivelului AP-1 și expresiei MMP, inhibarea semnalizării TGF- β , reducerea sintezei și degradarea semnificativă a colagenului în pielea îmbătrânită intrinsec [20], modificări exacerbate de foto-îmbătrânire [8].

Elastina. Modificările în fibrele elastice sunt atât de puternic asociate cu foto-îmbătrânirea pielii, încât „elastoza solară”, o acumulare masivă de material elastotic nestructurat, amorf în stratul superior și mijlociu al dermei, este considerat semn histopatologic patognomonic pentru foto-îmbătrânirea pielii. Expunerea la RUV induce schimbări în elastină, componenta principală a fibrelor elastice, contribuind la îngroșarea și spiralarea fibrelor elastice în derma papilară, iar expunerea cronică la RUV induce aceste modificări în derma reticulară. Materialul elastotic rezultă din deteriorarea directă UV-indusă a fibroblaștilor dermici care produc elastină anormală și din degradarea enzimatică cronică a matricei extracelulare (rețeaua de fibre elastice și de colagen). Acumularea materialului elastotic este însoțită de degenerarea colagenului cu reducere vizibilă a elasticității și rezistenței cutanate [8, 14].

Glicozaminoglicanii, împreună cu colagenul, elastina și glicoproteinele, sunt constituenții primare ale dermei și sunt responsabile pentru menținerea echilibrului de apă și a sării inerente, conferirea aspectului cutanat exterior. Există numeroși membri din familia glicozaminoglicanilor, inclusiv acidul hialuronic, sulfatul de dermatan (doi dintre cei mai frecvenți glicozaminoglicani), sulfatul de condroitină, sulfatul de keratan și sulfatul de heparan [22, 24].

Deși glicozaminoglicanii reprezintă doar circa 0,1-0,3% din greutatea uscată a pielii, aceștia au capacitatea de a fixa apă de 1.000 de ori mai mult decât volumul lor. Acest fapt creează un mediu apos, în care celulele dermei migrează, transferă nutrienți și elimină metaboliții toxici. Hidratarea pielii depinde, în mare parte, de conținutul și distribuția glicozaminoglicanilor din dermă, în special a acidului hialuronic [22, 23].

Mai multe studii sugerează că conținutul total de glicozaminoglicani, în special a acidului hialuronic, se reduc progresiv în pielea îmbătrânită cronologic (intrinsec) [22, 24]. Unele studii oferă rapoarte contradictorii, sugerând lipsa schimbărilor nivelului glicozaminoglicanilor din pielea îmbătrânită [25].

Pielea foto-îmbătrânită demonstrează, în mod paradoxal, un conţinut crescut de glicozaminoglicani [23]. Nivelul redus de apă în pielea foto-îmbătrânită, în pofida creşterii cantităţii de glicozaminoglicani [23, 26], este explicat prin distribuirea glicozaminoglicanilor [23]. În pielea protejată de soare, glicozaminoglicanii sunt distribuiţi difuz în dermă, în jurul şi între fibrele de collagen. Concentraţia acestora este mai mare doar sub epidermă şi scade concomitent cu aprofundarea în dermă. În pielea foto-afectată, glicozaminoglicanii, nivelul cărora este crescut, sunt depozitaţi aproape în exclusivitate pe materialul elastic anormal al dermei superficiale. În zona de elastoza solară a pielii foto-îmbătrânite, glicozaminoglicanii nu sunt capabili să amelioreze hidratarea, circulaţia şi divizarea celulelor, aşa cum se întâmplă în pielea protejată de soare [23].

Aşadar, morfologia şi distribuirea diverselor componente ale dermei, dar nu cantitatea acestora, contribuie la formarea aspectului general şi capacităţii funcţionale cutanate. În plus, proteinele din pielea foto-îmbătrânită sunt mult mai compacte şi au un grad limitat de interacţiune cu apa [23, 26].

Acidul hialuronic, unul dintre glicozaminoglicanii primari şi unul din componentele majore ale matricei extracelulare în piele, este o polizaharidă cu masa moleculară mare, situat în matricea extracelulară şi sintetizat în membrana plasmatică a fibroblaştilor de sintetaza acidului hialuronic ($HAS_{1,3}$) [27, 28]. Acidul hialuronic este într-o cantitate mai mică în epiderma sănătoasă, dar este indus în keratinocite pentru vindecarea rănilor şi regenerare [28, 29, 30].

Acidul hialuronic este plasat în pielea tânără la periferia şi la intersecţia fibrelor de collagen şi elastină. Reducerea nivelului de acid hialuronic contribuie la disocierea acestuia cu collagenul şi elastina, la reducerea fixării apei, elemente implicate în modificările pielii îmbătrânite - riduri, elasticitate alterată, turgescenţă redusă şi capacitate diminuată de susţinere a vaselor mici cutanate [22].

Acidul hialuronic, având proprietăţi polianionice şi hidrofile, oferă matricei extracelulare structură şi vâscozitate, participă în homeostazia apei şi a proteinelor plasmatică, în integritatea biomecanică a pielii şi morfogeneza ţesuturilor, reglează multe funcţii fiziologice (proliferarea celulelor, aderenţa, migraţia, diferenţierea). Embriogeneza, vindecarea rănilor şi regenerarea, inflamaţia, malignizarea şi invazia tumorii şi alte procese complexe de remodelare, de asemenea, sunt asociate cu alterarea ratei de renovare a acidului hialuronic [27].

Doi receptori asociaţi celulelor, CD44 şi RHAMM (receptorul pentru motilitatea mediată de acidul hialuronic), mediază biologic efectele acidului hialuronic [31].

Polimerizarea acidului hialuronic are loc prin acţiunea uneia sau mai multor din cele trei sintaze (HAS_1 , HAS_2 şi HAS_3) [30]. Fiecare izoenzimă are activitate catalitică distinctă care rezultă în produsul final diferit: HAS_1 şi HAS_2 sintetizează acid hialuronic cu masă moleculară mare, iar HAS_3 polimerizează acid hialuronic cu masă moleculară mică [32]. Ulterior, acidul hialuronic este metabolizat de hialuronidaze ($HYAL_1$ şi $HYAL_2$), care sunt foarte exprimate în ţesuturile umane, inclusiv în piele, şi au un rol important în multe procese biologice [30, 33].

Acidul hialuronic poate fixa apă de 1.000 de ori mai multă decât greutatea sa, reţine şi menţine apa în spaţiile inter-fibrilare prin intermediul presiunii osmotice şi rezistenţei hidraulice, contribuind la menţinerea structurii fundamentale a matricei coloidale amorfe, susţinerea expansiunii volumului, turgescenţei şi elasticităţii pielii, difuzarea metabolizilor şi substanţelor nutritive [28]. Acidul hialuronic se găseşte în toate ţesuturile conjunctive şi este produs, în principal, de fibroblaştii şi keratinocitele din piele. Pielea conţine 0,5-1 mg la un gram de greutate tisulară umedă de acid hialuronic sau aproximativ 50% din totalul acidului hialuronic din organism [15, 27, 28].

Derma papilară conţine un nivel mai mare de acid hialuronic, decât derma reticulară [27]. În dermă, acidul hialuronic apare spaţial în relaţie cu microfibrilele de collagen şi între fibrele de collagen şi fibrele elastice. Acidul hialuronic este localizat nu numai în dermă, dar şi în spaţiile extracelulare epidermice [22, 28]: nivel mai mare în stratul spinos mediu, nivel mai mic în stratul bazal, complet absent în stratul cornos şi stratul granulos [28]. Conform rezultatelor altui studiu, acidul hialuronic este cel mai pronunţat în stratul spinos superior şi stratul granulos ale epidermei, unde, în cea mai mare parte, este plasat extracelular. Stratul bazal are acid hialuronic, dar este predominant intracelular [27]. În general, se consideră că acidul hialuronic este absent în stratul cornos normal. Studii mai recente, realizate pe şoareci şi la om, au constatat sinteza acidului hialuronic de keratinocitele de sub stratul cornos şi prezenţa acestuia în stratul cornos normal [34].

În pielea îmbătrânită intrinsec, conţinutul epidermic al acidului hialuronic scade semnificativ [24, 27], fără a se modifica conţinutul dermic [24, 27]. Modificarea majoră cauzată de vârstă este aviditatea acidului hialuronic cu structurile tisulare şi pierderea concomitentă a extractibilităţii acestuia [27].

Expunerea cronică a pielii umane la factorii extrinseci se caracterizează prin reducerea conţinutului de acid hialuronic şi scăderea concomitentă a conţinutului de apă din dermă [35]. În studii experimentale, UVB cauzează pierderi marcate de acid hialuronic

și subreglarea expresiei mRNA (mesager ARN) a sintetazei acidului hialuronic ($HAS_{1,3}$) în derma papilară [36], reduce acidul hialuronic și receptorii acidului hialuronic CD44 în epidermă [37]. În schimb, hialuronidaza ($HYAL_{1,2}$) și receptorii acidului hialuronic CD44 în derma papilară nu se modifică [36]. Au fost determinați factorii care ar putea fi implicați în reducerea reglării acidului hialuronic în pielea foto-îmbătrânită: reducerea concentrației de TGF- β și formarea produsele de descompunere a colagenului după iradierea UV cronică. TGF- β este un inductor puternic al sintezei acidului hialuronic în fibroblaștii dermici. Recent s-a demonstrat că TGF- β după iradiere UV cronică sunt subreglate și pot contribui la reducerea sintezei acidului hialuronic [36]. În plus, produsele de degradare a colagenului (fragmente de colagen) în pielea foto-îmbătrânită inhibă sinteza acidului hialuronic în fibroblaștii cutanați umani prin reducerea expresiei sintetazei acidului hialuronic (HAS_2), ceea ce contribuie la scăderea nivelului de acid hialuronic extracelular și pericelular [38].

Un alt studiu recent a detectat o creștere semnificativă în exprimarea acidului hialuronic de masă moleculară mică în pielea foto-expusă, comparativ cu pielea foto-protejată. Această creștere a fost asociată cu scăderea semnificativă în expresia HAS_1 , scăderea ne semnificativă statistic în expresia HAS_2 și HAS_3 , creșterea ne semnificativă a expresiei $HYAL_{1,3}$, îndeosebi $HYAL_{1,2}$, și subreglarea semnificativă a expresiei receptorilor acidului hialuronic CD44 și RHAMM [33]. Aceste rezultate sunt în concordanță cu studiile proceselor de foto-îmbătrânire, care au demonstrat că în îmbătrânirea extrinsecă, acidul hialuronic cu masă moleculară mică este, paradoxal, majorat, anormal depozitat pe materialul elastotic și nu poate interacționa corespunzător cu apa, în timp ce în îmbătrânirea intrinsecă - este distribuit normal pe toată suprafața dermei [39]. Dimpotrivă, alte studii au demonstrat reducerea conținutului de acid hialuronic după 2-3 ore de iradiere UV în culturi de fibroblaști și HaCaT-keratinociți [30] și în epiderma șoarecilor fără păr [40].

Rezultatele contradictorii ale nivelurilor de $HYAL_{1,3}$ și acid hialuronic în pielea iradiată UV necesită interpretare prudentă și sunt explicate prin utilizarea diferitor protocoale de iradiere, doze și durate de expunere la RUV și timp de evaluare. Efectul acut al iradierii UV asupra acidului hialuronic cutanat poate diferi de efectele tardive ale iradierii UV cronice [33, 36]. Acest punct de vedere a fost recent susținut de un studiu care a abordat în mod specific efectele iradierii acute UVB privind sinteza și metabolismul acidului hialuronic în keratinocite, în fibroblaștii umani și în pielea umană. După 24 de ore, conținutul acidului hi-

aluronic creștea în epidermă și se reducea în dermă [30].

Majorarea nivelului acidului hialuronic cu masă moleculară mică în pielea foto-expusă poate fi explicată prin stimularea ne semnificativă a expresiei $HYAL_{1,3}$ și reducerea semnificativă a exprimării HAS_1 , izoenzimă responsabilă pentru sinteza porțiunilor relativ lungi de acid hialuronic [32, 33]. Aceste rezultate coincid cu inducerea subreglării $HAS_{1,3}$ în derma șoarecilor după iradierea UVB cronică [36].

Așadar, datele studiilor in vitro și in vivo sugerează existența diferențelor distincte în homeostazia acidului hialuronic în pielea foto-protejată și pielea foto-expusă. Elucidarea completă a modificărilor homeostaziei acidului hialuronic în pielea foto-îmbătrânită poate oferi noi oportunități farmacologice în prevenirea îmbătrânirii cutanate [33].

Vascularizația pielii. În numeroase studii s-a demonstrat că pielea îmbătrânită este relativ hipocelulară și hipovasculară. Pielea îmbătrânită, comparativ cu pielea tânără, are o reducere cu 35% a rețelei venoase la suprafața secțiunii transversale [41]. Pierderea în rețeaua vasculară este deosebit de vizibilă în derma papilară cu dispariția buclelor capilare verticale. Reducerea fluxului de sânge, epuizarea schimbului de substanțe nutritive, inhibarea termoreglării, reducerea temperaturii suprafeței pielii și paloarea pielii sunt asociate cu reducerea vascularizației [42].

Țesutul subcutanat prezintă modificări specifice influențate de pielea îmbătrânită. Țesutul adipos subcutanat se reduce pe față, pe părțile dorsale ale mâinilor și gambelor, deși în alte regiuni, în special coapsele la femei și abdomenul la bărbați, acesta este crescut [43].

În concluzie, studiile histologice și ultrastructurale au demonstrat că în pielea îmbătrânită cronologic și pielea foto-îmbătrânită sunt afectate toate straturile cutanate, însă modificările principale sunt în țesutul conjunctiv dermic. Derma îmbătrânită cronologic este relativ acelulară și avasculară, cu modificări în sinteza colagenului și fragmentarea fibrelor elastice. Derma foto-îmbătrânită prezintă modificări importante în componentele celulare și matricea extracelulară a țesutului conjunctiv: pierdere severă de colagen interstițial, fragmentarea și dezorganizarea fibrelor de colagen, acumulări de material cu conținut de elastină anormală și proteine structurale majore ale țesutului conjunctiv dermic.

Bibliografie

1. Whitton J.T., Everall J.D. *The thickness of the epidermis*. Br. J. Dermatol. 1973, vol. 89, no. 5, p. 467-476.
2. El-Domyati M., Attia S., Saleh F. et al. *Intrinsic*

- aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp. Dermatol.* 2002, vol. 11, no. 5, p. 398-405.
3. Contet-Audonneau J., Jeanmaire C., Pauly G. *A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas.* *Br. J. Dermatol.* 1999, vol. 140, no. 6, p. 1038-1047.
4. Montagna W., Carlisle K. *Structural changes in aging human skin.* *J. Invest. Dermatol.* 1979, vol. 73, no. 1, p. 47-53.
5. Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. *Photoaging of human skin.* *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000, vol. 16, no. 6, p. 239-244.
6. Rijken F., Bruijnzeel-Koomen C. *Photoaged skin: the role of neutrophils, preventive measures, and potential pharmacological targets.* *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, vol. 89, no. 1, p. 120-124.
7. Katzberg A.A. *The area of the dermo-epidermal junction in human skin.* *Anat. Rec.* 1958, vol. 131, no. 4, p. 717-725.
8. Baumann L. *Skin ageing and its treatment.* *J. Pathol.* 2007, vol. 211, no. 2, p. 241-251.
9. Kligman A.M. *Perspectives and problems in cutaneous gerontology.* *J. Invest. Dermatol.* 1979, vol. 73, no. 1, p. 39-46.
10. Warren R., Gartstein V., Kligman A. et al. *Age, sunlight, and facial skin: a histologic and quantitative study.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991, vol. 25, no. 5, pt. 1, p. 751-760.
11. Smith J.G., Davidson E.A., Sams W.M. et al. *Alterations in human dermal connective tissue with age and chronic sun damage.* *J. Invest. Dermatol.* 1962, vol. 39, no. 4, p. 347-350.
12. Bernstein E.F., Chen Y.Q., Kopp J.B. et al. *Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996, vol. 34, no. 2, pt. 1, p. 209-218.
13. El-Domyati M., Attia S., Saleh F. et al. *Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin.* *Exp. Dermatol.* 2002, vol. 11, no. 5, p. 398-405.
14. Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C. et al. *Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light.* *N. Engl. J. Med.* 1997, vol. 337, no. 20, p. 1419-1428.
15. Rock K., Fischer J. *Role of the extracellular matrix in extrinsic skin aging.* *Hautarzt.* 2011, vol. 62, no. 8, p. 591-597.
16. Varani J., Spearman D., Perone P. et al. *Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro.* *Am. J. Pathol.* 2001, vol. 158, no. 3, p. 931-942.
17. Talwar H.S., Griffiths C.E., Fisher G.J. et al. *Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin.* *J. Invest. Dermatol.* 1995, vol. 105, no. 2, p. 285-290.
18. Schwartz E., Cruickshank F., Christensen C. et al. *Collagen alterations in chronically sun-damaged human skin.* *Photochem. Photobiol.* 1993, vol. 58, no. 6, p. 841-844.
19. Craven N.M., Watson R.E., Jones C.J. et al. *Clinical features of photodamaged human skin are associated with a reduction in collagen VII.* *Br. J. Dermatol.* 1997, vol. 137, no. 3, p. 344-350.
20. Rittie L., Fisher G. *UV-light-induced signal cascades and skin aging.* *Ageing Res. Rev.* 2002, vol. 1, no. 4, p. 705-720.
21. Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. *Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism.* *Nature.* 1996, vol. 379, no. 6563, p. 335-339.
22. Ghersetich I., Lotti T., Campanile G. et al. *Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging.* *Int. J. Dermatol.* 1994, vol. 33, no. 2, p. 119-122.
23. Bernstein E.F., Underhill C.B., Hahn P.J. et al. *Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans.* *Br. J. Dermatol.* 1996, vol. 135, no. 2, p. 255-262.
24. Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y. et al. *Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo.* *Exp. Dermatol.* 2011, vol. 20, no. 5, p. 454-456.
25. Pearce R.H., Grimmer B.J. *Age and the chemical constitution of normal human dermis.* *J. Invest. Dermatol.* 1972, vol. 58, no. 6, p. 347-361.
26. Gniadecka M., Nielsen O., Wessel S. et al. *Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin.* *J. Invest. Dermatol.* 1998, vol. 111, no. 6, p. 1129-1133.
27. Stern R., Maibach H. *Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation.* *Clin. Dermatol.* 2008, vol. 26, no. 2, p. 106-122.
28. Manuskhatti W., Maibach H. *Hyaluronic acid and skin: wound healing and aging.* *Int. J. Dermatol.* 1996, vol. 35, no. 8, p. 539-544.
29. Tammi R.H., Tammi M.I. *Hyaluronan accumulation in wounded epidermis: a mediator of keratinocyte activation.* *J. Invest. Dermatol.* 2009, vol. 129, no. 8, p. 1858-1860.
30. Averbeck M., Gebhardt C., Voigt S. et al. *Differential regulation of hyaluronan metabolism in the epidermal and dermal compartments of human skin by UVB irradiation.* *J. Invest. Dermatol.* 2007, vol. 127, no. 3, p. 687-697.
31. Joukov V., Groen A., Prokhorova T. et al. *The BRCA1/BARD1 heterodimer modulates ran-dependent mitotic spindle assembly.* *Cell.* 2006, vol. 127, no. 3, p. 539-552.
32. Itano N., Sawai T., Yoshida M. et al. *Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties.* *J. Biol. Chem.* 1999, vol. 274, no. 35, p. 25085-25092.
33. Tzellos T., Klagas I., Vahtsevanos K. et al. *Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes.* *Exp. Dermatol.* 2009, vol. 18, no. 12, p. 1028-1035.
34. Sakai S., Yasuda R., Sayo T. et al. *Hyaluronan exists*

in the normal stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* 2000, vol. 114, no. 6, p. 1184-1187.

35. Takahashi Y., Ishikawa O., Okada K. et al. *Disaccharide analysis of human skin glycosaminoglycans in sun-exposed and sun-protected skin of aged people.* *J. Dermatol. Sci.* 1996, vol. 11, no. 2, p. 129-133.

36. Dai G., Freudenberger T., Zipper P. et al. *Chronic ultraviolet B irradiation causes loss of hyaluronic acid from mouse dermis because of down-regulation of hyaluronic acid synthases.* *Am. J. Pathol.* 2007, vol. 171, no. 5, p. 1451-1461.

37. Hasova M., Crhak T., Safrankova B. et al. *Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human keratinocytes.* *Arch. Dermatol. Res.* 2011, vol. 303, no. 4, p. 277-284.

38. Rock K., Grandoch M., Majora M. et al. *Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling.* *J. Biol. Chem.* 2011, vol. 286, no. 20, p. 18268-18276.

39. Waller J.M., Maibach H.I. *Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure.* *Skin Res. Technol.* 2006, vol. 12, no. 3, p. 145-154.

40. Calikoglu E., Sorg O., Tran C. et al. *UVA and UVB decrease the expression of CD44 and hyaluronate in mouse epidermis, which is counteracted by topical retinoids.* *Photochem. Photobiol.* 2006, vol. 82, no. 5, p. 1342-1347.

41. Gilchrist B.A., Stoff J.S., Soter N.A. *Chronologic aging alters the response to ultraviolet-induced inflammation in human skin.* *J. Invest. Dermatol.* 1982, vol. 79, no. 1, p. 11-15.

42. Chung J.H., Eun H.C. *Angiogenesis in skin aging and photoaging.* *J. Dermatol.* 2007, vol. 34, no. 9, p. 593-600.

43. Fenske N.A., Lober C.W. *Structural and functional changes of normal aging skin.* *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986, vol. 15, no. 4, pt. 1, p. 571-585.

Rezumat

Îmbătrânirea cutanată este un proces biologic complex și multifactorial care afectează toate straturile pielii, însă modificări majore sunt depistate în dermă. Dermă îmbătrânită cronologic este relativ acelulară și avasculară, cu modificări în sinteza colagenului și fragmentarea fibrelor elastice. Dermă foto-îmbătrânită prezintă modificări importante în componentele celulare și matricea extracelulară a țesutului conjunctiv: pierderea severă, fragmentarea și dezorganizarea fibrelor de colagen, acumulări de material cu conținut de elastină anormală (elastoza solară), creșterea nivelului de glicozaminoglicani și numărului de vase teleangiectatice.

Cuvinte-cheie: Îmbătrânirea pielii, morfologie, fibre de colagen.

Summary

Cutaneous ageing is a complex and multifactorial biological process, affecting all layers of the skin, but major changes are detected in the dermis. Chronologically ageing dermis is relatively acellular and avascular with changes in collagen synthesis and fragmentation of elastic fibers. Photo-ageing dermis shows significant changes in cellular and matrix components of extracellular connective tissue, severe loss, fragmentation and disorganization of collagen fibers, accumulation of abnormal elastin-containing material (solar elastosis), increasing levels of glycosaminoglycans and number of teleangiectatic vessels.

Keywords: Skin ageing, morphology, collagen fibers.

Резюме

Старение кожи является сложным и многофакторным биологическим процессом, затрагивающим все слои кожи, но основные изменения обнаруживаются в дерме. Дерма, затронутая хронологическим старением, относительно бедна клетками и сосудами, с нарушенным синтезом коллагена и фрагментацией эластических волокон. Дерма при фото-старении представляет важные изменения в клеточном составе и во внеклеточном матриксе: уменьшение, фрагментация и дезорганизация волокон коллагена, накопление материала содержащего аномальный эластин (солнечный эластоз), повышение уровня гликозаминогликанов и количества телеангиэктатических образований.

Ключевые слова: Старение кожи, морфология, коллагеновые волокна.

CAZURI CLINICE

... O CAUZĂ RARĂ DE BRONŞIECTAZII CONGENITALE

Victor Botnaru¹, dr. hab. în med., profesor universitar, şef Clinica medicală Nr.2;

Cristina Toma¹, asist.univ.;

Victoria Brocovschi¹, asist.univ.;

Oxana Munteanu¹, asist.univ.; **Doina Rusu²**, dr. în med., conf.univ.

¹USMF „Nicolae Testemiţanu”

²IFP „Chiril Draganiuc”

e-mail: victor_botnaru@yahoo.com

Introducere

Bronşiectaziile sunt dilataţii permanente şi ireversibile ale bronhiilor subsegmentare, care pot fi localizate şi difuze [3]. Printre factorii etiologici posibili regăsim şi malformaţiile pulmonare: sechestraţie pulmonară, traheobronhomegalie (sindromul Mounier–Kuhn), bronhomalacie (sindromul Williams–Campbell) [12]. Sindromul Williams–Campbell este o boala rară cauzată de absenţa sau hipoplazia congenitală a cartilajului bronşic la nivelul bronhiilor distale şi segmentare, uneori combinată cu atrezie bronşică sau cu o membrană suplimentară din mucoasa bronşică (din redundanţa mucoasei) [2]. Deşi cel mai bine a fost descris la copii cu pneumonii recurente şi sindrom bronhoobstructiv, recent au apărut câteva relatări de sindrom Williams–Campbell diagnosticat la persoane adulte.

Cazul clinic

Se prezintă cazul unui bărbat de 59 de ani, inv gr. II, din mediul rural. Internat în Institutul Ftizio-pneumologie „Chiril Draganiuc” în ianuarie 2011 (6 zile internat fiind în ATI). Externat la a 7-a zi de internare la insistenţă. Din antecedente personale patologice menţionăm cardiopatie ischemică cu infarct miocardic vechi (2009) şi angină pectorală stabilă de efort clasa funcţională II. IC II NYHA. Nefumător, nu consumă alcool.

Motivele internării: dispnee la efort fizic minim, wheezing, tuse moderată uneori până la vomă, cu expectoraţii sero-mucoase moderate, uneori purulente. Dureri în hemitoracele drept inferior, senzaţie de greutate în epigastru şi hipocondrii, pirozis. Periodic pe parcursul internării dureri violente epigastrice (ce-dează la opiacee), edeme periferice.

Istoricul bolii: patologie pulmonară cunoscută

de la 35 de ani (Dg: Polichistoză pulmonară, BPOC - stabilit în IFP 1988). Internări frecvente pe parcursul anilor în secţiile de terapie sau pneumologie cu exacerbări şi supuraţii repetate. Ultima exacerbare cu o lună înainte de internarea actuală. Tratament antibacterian efectuat ambulator timp de 10 zile (fără precizare), apoi internare în spitalul raional timp de 14 zile unde au fost administrate fluorochinolone, cefalosporine III cu acţiune antipliocianică şi metronidazol. Tratamentul fără efect pozitiv, este transferat în IFP.

Examen obiectiv: acrocianoza, edeme periferice. SaO₂ 66% (fără O₂), cu supliment de O₂ saturaţia ajunge la 90%. Cutie toracică emfizematoasă, timpanism cu submatitate subscapular pe dreapta şi mai puţin pe stânga. Respiraţie diminuată subscapular bilateral cu raluri sibilante şi ronflante difuz bilateral. FR 36/min, FCC 114/min, TA 100/60 mmHg, periodic hTA. Accent Z II pe pulmonară. Sensibilitate la palpare în epigastru, hepatomegalie.

Biologic: leucocitoză până la 32x10⁹/l, cu deviere până la metamielocite. Majorarea ureei, creatininei şi bilirubinei serice. Sputa purulentă macroscopic, la microscopie multe leucocite (40 - 50/câmp) şi 8 - 9 eritrocite/câmp. BAAR 3 probe negative. În cultură Candida 5 x 10⁵ cu sensibilitate bună. Spirografic FVC 27%, VEMS 26%.

Tabloul radiologic sugestiv pentru bronşiectazii sau chisturi pulmonare (figura 1), şi interpretat de radiologi ca şi polichistoză pulmonară bilaterală supurată.

Pentru precizarea leziunilor pulmonare a fost efectuată CT pulmonară de înaltă rezoluţie. HRCT (figura 2) demonstrează multiple bronşiectazii chistice cu diametrul bronhiilor de câteva zeci sau sute de ori mai mare decât vasul adiacent (semnul “inelului cu pecete”), care încep distal de bronhiile segmentare.

Tratament antibacterian iniţiat în IFP (ceftriaxona 3 g/zi, ciprofloxacina 400 mg/zi, metronidazol 1000 mg/zi), oxigenoterapia şi bronhodilatatoarele au fost recomandate să fie continuate şi în spitalul raional. Pacientul a fost externat la insistenţă, au fost explicate riscurile, inclusiv riscul de deces. În spitalul teritorial pacientul nu a ajuns şi a decedat la o lună după externare.

Discuţii

Bronşiectaziile sunt dilataţii permanente şi ireversibile ale bronhiilor subsegmentare, care pot fi focale şi difuze [3]. Etiologic deosebim: bronşiectazii

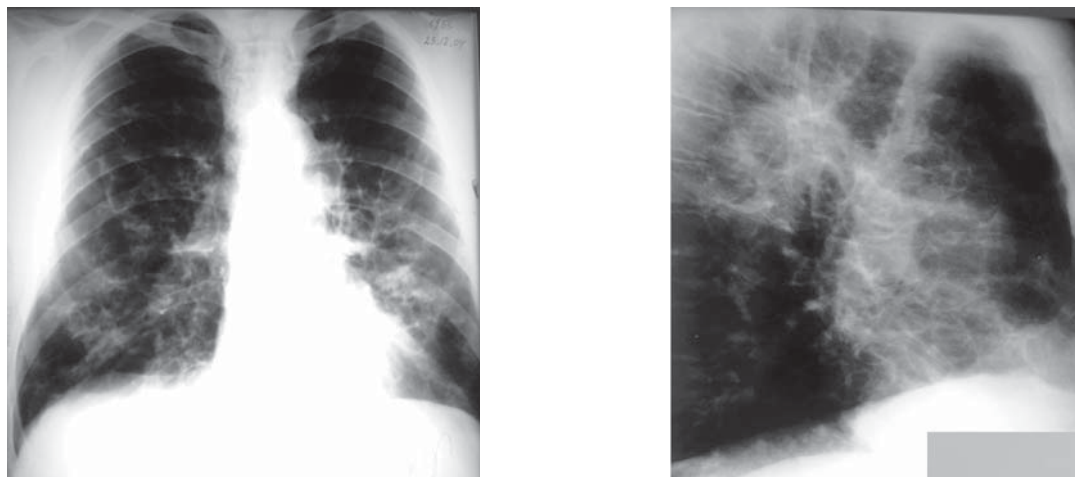


Fig. 1. Radiografia cutiei toracice față și profil drept: Multiple opacități inelare de diferite dimensiuni în câmpurile pulmonare medii și inferioare bilateral, cu predilecție în regiunile parahilare bilateral

idiopatică, bronșiectazii postinfecțioase (*Mycobacterium tuberculosis*, *Bordetella pertussis*, infecții virale, aspergiloza bronhopulmonară), bronșiectazii congenitale (sindromul Williams–Campbell, sindromul Mounier-Kuhn), bronșiectazii asociate unor anomalii genetice (fibroza chistică, diskinezia ciliară), bronșiectazii asociate bolilor autoimune (artrita reumatoidă, sindromul Sjögren), bronșiectazii la persoane cu tulburări imune (infecția HIV/SIDA), bronșiec-

tazii din obstrucția bronșică (corp străin, cancer cu creștere intraluminală, adenopatie hilară), bronșiectazii din maladii pulmonare interstițiale (sarcoidoză, fibroză pulmonară idiopatică), bronșiectazii din acțiunea nocivă a substanțelor chimice (fumatul, refluxul gastroesofagian) [10, 12].

În 1960 Howard Williams și Peter Campbell au descris 5 pacienți cu infecții pulmonare recurente asociate bronșiectaziilor generalizate. Diametrul

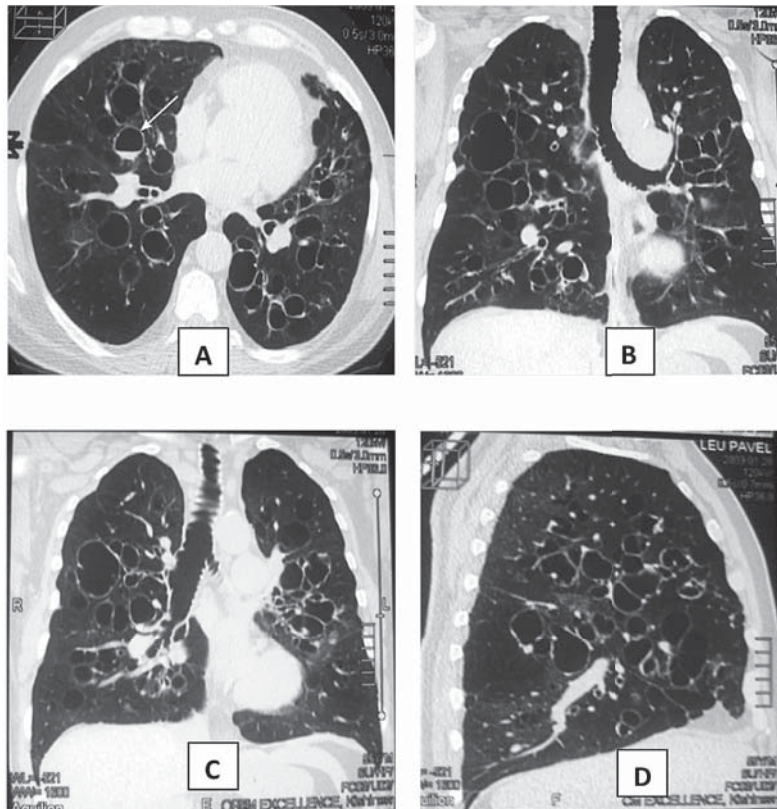


Fig. 2. HRCT pulmonară multiple bronșiectazii chistice (semnul “inelului cu pecete”), una dintre bronhiile ectaziate având nivel lichidian (săgeată Fig. 2A). Se remarcă dimensiunile normale ale bronhiilor lobare superioare stânga și faptul că bronșiectaziile încep distal de bronhiile segmentare. Se atestă lipsa completă a cartilajului în bronhiile distale de bronhiile segmentare

bronșiilor se modifica în timpul respirației (dilatate în inspir, colabare în expir), fenomenul explicat morfologic prin deficitul cartilajului din peretele bronșiilor de generația a 4-6 [15]. Majoritatea cazurilor descrise au fost diagnosticate la copii mici, o parte soldate cu deces din infecții pulmonare recurente [16]. Caracterul congenital al sindromului este confirmat prin cazuri cu debut în copilărie fragedă descrise la gemeni. Ocazional sindromul Williams-Campbell poate fi asociat altor anomalii congenitale (patologie cardiacă congenitală, izomerism bronhial, *situs viscerus inversus*) [7]. Cazurile descrise la maturi mai probabil sunt în favoarea unui sindrom dobândit în urma infecțiilor virale suportate (adenovirusurile, tusea convulsivă, rujeola) [8].

Tabloul clinic al sindromului Williams-Campbell este conturat de manifestările sindromului bronhoobstructiv și infecții pulmonare recurente. Evoluția maladiei este variată: la copii progresare rapidă spre insuficiență respiratorie și deces [11], pe când la adulți patologia decurge lent cu dispnee nesemnificativă în pofida hipoxemiei severe [1, 9]. Anamnezic de infecții respiratorii recurente cu debut în copilărie, acute la tuse productivă, *wheezing*, emfizem pulmonar și semne de insuficiență respiratorie cronică conturează un diagnostic de bronșiectazii. Simptomele clinice sunt determinate de o formă de obstrucție valvulară ce conduce la colaps al bronhiei segmentare moi la expir și hiperinflația porțiunii distale a lobului. Bronhiile distale dilatate adesea sunt umplute cu mucus, ceea ce facilitează asocierea infecției, pneumoniile fiind frecvente la acești pacienți. Rezultatele unei HRCT pulmonare care confirmă structura absolut normală a traheei și bronhiilor principale, precum și modificarea calibrului bronhiilor segmentare și subsegmentare în inspir și expir, la fel ca și excluderea altor cauze posibile de bronșiectazii congenitale sau dobândite – sunt în favoarea sindromului Williams-Campbell. Merită de menționat că imaginile CT efectuate la inspir și expir au înlocuit cu mare succes precedentele bronhografii, iar fibrobronhoscopiile adesea sunt neinformative [4, 5, 9].

La moment nu există un tratament specific al sindromului Williams-Campbell [6]. Tratamentul de bază fiind profilaxia recurențelor infecțioase cu preparate antibacteriene [13, 14]. A fost descris și un caz de transplant pulmonar la un pacient cu sindromul Williams-Campbell, dar soldat cu deces la un an după intervenție [9]. Sindromul bronhoobstructiv prezent și sputa densă necesită administrare de bronhodilatatoare și drenaj postural, iar insuficiența respiratorie poate fi corijată cu oxigenoterapie [14]. La moment nu sunt observații pe termen lung a pacienților cu sindromul Williams-Campbell.

Bibliografie

1. Amano S., Yoshida Y., Shimizu H., et al., *An adult case of Williams–Campbell syndrome associated with pulmonary hypertension and a severe decrease in ventilatory response*. Nih. Kyob. Shik. Gak. Zas., 1997; 35:1265–70.
2. Botnaru V., *Imagistica toracică în cazuri clinice comentate*. Chișinău 2012, 384 p.
3. Botnaru V., *Pneumologie*. Chișinău 2009, 372 p.
4. Hartman T., Primack S., Lee K., et. al., *CT of bronchial and bronchiolar diseases*. Radiograph., 1994; 14:991–1003.
5. Jones V., Eid N., Franco S., et al., *Familial congenital bronchiectasis: Williams–Campbell syndrome*. Pediatr. Pulmonol., 1993; 16:263–267.
6. Konoglou M., Porpodis K., Zarogoulidis P., *Williams–Campbell syndrome: a case report*. Intern. Journ. Gen. Med., 2012; 5:41–44.
7. Lee Ph., Bush A., Warner J., *Left bronchial isomerism associated with bronchomalacia, presenting with intractable wheeze*. Thorax, 1991; 46:459-461.
8. McAdams H., Erasmus J., *Chest case of the day: Williams–Campbell syndrome*. Am. J. Roentgenol., 1995; 165:190.
9. Palmer S., Layish D., Kussin P., et al., *Lung transplantation for Williams–Campbell syndrome*. Chest, 1998; 113:534-537.
10. Pappalera M., Aliberti S., Castellotti P., et al., *Bronchiectasis: an update*. The Clin. Resp. Journ., 2009; 3:126-134.
11. Pappas K., Pentheroudaki A., Ferdoutsis E., *Bronchiectasis in congenital diseases. Pathogenesis, imaging, diagnostic approach*. Pneumon., 2011; 24(3):248-262.
12. Protocol clinic național „Boala bronșiectatică la copil”. Chișinău 2010.
13. Przerwa K., Bestry I., Gawryluk D., et al., *Case report: Williams–Campbell syndrome*. Pol. J. Radiol. 2009; 74:76–78.
14. Rosen J., *Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2006; 129:122S–131S.
15. Williams H., Campbell P., *Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree*. Arch. Dis. Child., 1960; 35:182-192.
16. Williams H., Landau L., Phelan P., *Generalized bronchiectasis due to extensive deficiency of bronchial cartilage*. Arch. Dis. Child., 1972; 47:423-428.

Rezumat

Bronșiectaziile sunt dilatații permanente și ireversibile ale bronhiilor subsegmentare. Sindromul Williams-Campbell este una din cauze posibile de bronșiectazii, care reprezintă o boală rară cauzată de absența sau hipoplazia congenitală a cartilajului bronșic. Deși cel mai bine a fost descris la copii, recent au apărut câteva relatări de sindrom Williams-Campbell diagnosticat la persoane adulte.

Cuvinte-cheie: Bronșiectazii, sindrom Williams-Campbell, hipoplazia cartilajului bronșic.

Summary

Bronchiectasis is the abnormal, irreversible dilatation of the bronchi. Williams-Campbell syndrome is a cystic bronchiectatic disease secondary to deficiency or defect of cartilaginous plates in the wall of the airways. The authors first described this unusual form of bronchiectasis in children presenting with cough, wheezing and recurrent chest infections. Although the syndrome has been best described in children, we present the case of Williams-Campbell syndrome in adult patient.

Keywords: Bronchiectasis, Williams-Campbell syndrome, deficiency of cartilaginous plates in the wall of the airways.

Резюме

Бронхоэктазы – это необратимые персистирующие расширения бронхов, которые могут быть ограниченными и диффузными. Синдром Вильямса-Кэмпбелла является одной из причин врожденных бронхоэктазов и проявляется генерализованным расширением бронхов, который обусловлен дефектом бронхиальных хрящей. Хотя чаще всего этот синдром описывается у детей, в литературе встречаются и случаи синдрома Вильямса-Кэмпбелла среди пациентов старшего возраста.

Ключевые слова: Бронхоэктазы, Синдром Вильямса-Кэмпбелл, дефект бронхиальных хрящей.

TOXOCAROZA PULMONARĂ – PREZENTARE DE CAZ

Corina Rotaru-Lungu, cerc. șt.
Larisa Procopișin, dr. în med., conf. cer.
IMSP IFP “Chiril Draganiuc”
corina-rotaru-lungu@yandex.com

Toxocaroză-invăzie parazitară, caracterizată print-o evoluție gravă, recidivantă, polimorfismul manifestărilor clinice, condiționate de migrarea larvelor de toxocara în diferite organe și țesuturi. Anume polimorfismul și nespecificitatea simptomatice devin cauzele diagnosticului dificil al acestei patologii.

Sursa toxocarozii adesea sunt câinii. Animalele infestate zilnic elimină milioane de ouă, care în sol parcurg câteva stadii evolutive, devenind invazive. Ouăle embrionate sunt elementul infectant. Ele aderă ușor la pielea de pe degetele omului și acesta le introduce în gură pe nesimțite. Cele mai multe cazuri clinice evidente sunt semnalate la copiii aflați în jurul vârstei de patru ani. Copiii cu devieri ale comportamentului alimentar (pică, geofagie) și care trăiesc în condiții neigienice sunt mai predispuși. Infestarea prin transfer de la o gazdă la alta nu trebuie să fie exclusă, deoarece larvele de Toxocara pot rămâne viabile într-o gazdă de transfer până la nouă ani.

Toxocaroză poate decurge în formă viscerală și oculară, când larva toxocara afectează organele interne și/sau organul vederii. Apar: creșterea temperaturii, sindroamele abdominal, respirator, cutanat, musculo-articular. La 50-60% din pacienți este afectat aparatul respirator: bronșite frecvente, pneumonie. Sunt cunoscute cazuri de pneumonii eozinofile cu complicații și exitus letalis.

Toxocaroză se diagnostichează în baza anamnezei și datelor clinice și de laborator. Considerabil pentru diagnosticare este indicarea contactului direct al copilului cu câinele. Hipereozinofilia în sânge, leucocitoza, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor ajută în a suspecta patologia, dar rolul decisiv în stabilirea diagnosticului aparține metodelor imunologice.

Prezentarea cazului

Copil F. I., sex bărbătesc, în vârstă de 8 ani și 8 luni, se adresează în luna mai anul 2011 pentru precizarea etiologiei unei hipereozinofilii.

Istoricul bolii. Cu 3 luni anterior adresării, copilul a fost supus unui examen medical în urma apariției febrei moderate persistente, anorexiei, acceselor de tuse seacă și iritabilității. S-a efectuat ambulator hemogramă moment în care s-a constatat prezența hipereozinofiliei sanguine (14%) și a leucocitozei (14,2x10⁹/l). Ulterior, repetând de mai multe ori hemograma în diferite laboratoare s-a constatat leucocitoză și hipereozinofilie sanguină.

Date anamnestice.

Antecedente heredo-colaterale: Părinți tineri, sănătoși. Are un frate mai mare de 14 ani, sănătos.

Antecedente personale fiziologice: Este al II-lea copil, născut la termen, în Maternitate prin operație cezariană, GN=3450g, alimentat natural 7 luni, diversificat la 4 luni, înțărcat la 1an 4 luni. Dezvoltarea fizică și psihomotorie normală pe etape de vârstă.

Antecedente personale patologice: Până la 3 ani – repetate infecții de căi respiratorii superioare, tratate ambulatoriu. La 3 ani – acces de sufocare apărut brusc în timpul consumului de alimente. S-a exclus aspirația de corp străin. De la vârsta de trei ani accesele de tuse cu wheezing devin mai frecvente. De la vârsta de 6 ani este diagnosticat cu Astm bronșic persistent sever, tratat cu Fluticazon 125 mgr de 2 ori/zi și Salbutamol la necesitate, la momentul adresării a abandonat tratamentul.

Condiții de viață: Locuiește în mediu rural. Condiții de viață bune: locuință tip vilă, 4 persoane. În curte copilul se joacă cu câinii și pisica.

Examenul obiectiv. Evidențiază un copil de 8 ani și 8 luni, cu G = 28 Kg, T=128 cm. Starea generală moderat alterată, apetit capricios. Tegumente moderat palide, turgorul și elasticitatea satisfăcătoare, țesutul

Data determinării	Hb g/l	Er ($\times 10^{12}$ /l)	L ($\times 10^9$ /l)	s %	e %	mon. %	baz. %	limf. %	VSH mm/oră
02.02.2011	120	4,0	9,2	44	28	2	1	25	10
05.03.2011	121	3,6	8,6	40	32	1	0	27	8
12.05.2011	115	3,9	6,4	34	37	4	1	24	9

adipos subcutanat slab dezvoltat (anorexie rebelă), sist. ggl. periferic în limitele normale. Obstrucție nazală, respirație orală. Pulmonar și cardiac normal steatocastic. Abdomen suplu, nedureros, ficat palpabil la 2,5 cm sub rebordul costal, splina nepalpabilă. Fără semne de suferință neurologică.

Investigații paraclinice. Hemoleucograma evidențiază hipereozinofilie constantă (Fig. 1).



Figura 1. Indicatorii hemoleucogramei

Radiografia pulmonară standard la momentul adresării evidențiază focare bronho-pulmonare infiltrative, multiple, confluente cu o localizare polisegmentară (preponderent în S3 pe dr., lobul mediu, S6, segm. lingvale pe st.). Limfangită regională. Structura accentuată a hililor pulmonari cu semne de adenopatie hilară neînsemnată pe stânga (Fig. 2).

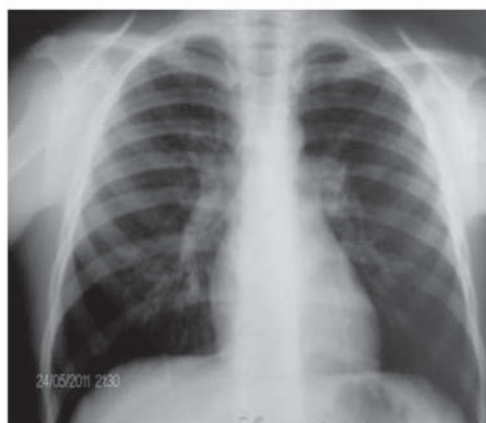


Figura 2. Radiografia cutiei toracice din 12.05. 2011

Se înregistrează o creștere a valorii IgE 163 IU/ml (valori normale cuprinse între 5 și 100 IU/ml), complexe imunocirculante – în limitele normei. Examenul oftalmologic normal. Biochimic, nu se evidențiază modificări. Probele funcționale ventilatorii efectuate nu relevă disfuncții (FVC 96%, FEV1 101%, PEF 96%, FEF 25-75 104%, MEF25 91%, MEF5094%, MEF 75 102%).

La această etapă a diagnosticului s-a recomandat examen coproparazitologic și dozarea anticorpilor anti *Toxocara canis* și *cati*. Efectuarea analizei serologice pentru depistarea Ac anti-*T. canis* care a arătat valori intens pozitive: 1,404 (N < 0,310). Efectuarea testelor pentru depistarea *Toxoplasmozei* și *Giardiazei* au fost negative.

În urma investigațiilor efectuate stabilește diagnosticul de: astm bronșic, forma atopică evoluție severă, controlat, toxocaroză viscerală.

A urmat tratament cu albendazol 10 mg/kg/zi, antihistaminice, enterosorbenți timp de 10 zile.

Evoluția a fost favorabilă cu reluarea apetitului și normalizarea stării generale. Radiologic: ameliorarea continuă a desenului pulmonar interstițial (Figura 2).

Rezorbția completă a focarelor bronho-pulmonare bilateral, hilii pulmonari cu structură obișnuită, reducere completă a gl. limfatici în reg. hilului pulmonar st. În pulmoni fără semne de modificări nodulare sau infiltrative.

La 1 an de la diagnostic eozinofilia s-a normalizat, hemograma evidențiind Hb 125 g/l, Er $3,8 \times 10^{12}$ /l, L $7,3 \times 10^9$ /l, s 23%, n 41%, e 5%, m 9%, limf 22%, VSH 9 mm/oră și titrul anticorpilor anti *Toxocara canis* a scăzut (de la 1,404 la 0,528).

Concluzii

Cazul prezentat demonstrează încă o dată polymorfismul și specificitatea simptomelor clinice redusă, ceea ce duce la diagnosticul dificil al ei. Hiper IgE și wheezing-ul recurent ar putea fi expresia astmului atipic sau sindromului bronho-obstructiv dintr-o parazitoză sistemică.

Astfel, la copiii cu hipereozinofilie, bronșite recidivante, afecțiuni alergice, afecțiuni pulmonare atipice, oftalmologice și a altor organe, torpide la tratament, trebuie să căutăm (obligatoriu) anticorpi antitoxocara. Diagnosticarea precoce este necesară pentru a indica tratamentul antiparazitar adecvat, ceea ce contribuie la însănătoșirea copiilor. Tratamentul specific antitoxocara administrat la timp previne evolu-

ția trenantă, recidivantă, cronică a patologiei la copil. Respectarea regulilor de igienă, evitarea geofagiei, tratarea câinilor purtători de paraziți reprezintă măsuri utile de combatere a acestei parazitoze.

Bibliografie

1. Bahnea Roxana-Gabriela, Ivan A., Cârdei E., Luca Mihaela Cătălina, Stoica Ortansa, Luca Mariana. *Studiu clinic și de laborator retrospectiv, asupra cazurilor de toxocarază la copiii spitalizați în perioada 2005-2008*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. 2008; 112 (4): 938.
2. Santarém V.A., Leli F.N., Rubinsky-Elefant G., Giuffrida R. *Protective and risk factors for toxocariasis in children from two different social classes of Brazil*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2011 Mar-Apr; 53(2):66-72.
3. Бабак О. *Роль и место тканевых паразитозов в патологии человека*. 2009; 25: 39.
4. Пискун Т. *Токсокароз у детей*. Медицинский вестник. 2008; 16: 850.

Rezumat

Toxocaroză este o infecție accidentală a omului cu larvele unor nematode intestinale, paraziți naturali ai unor animale, din genul *Toxocara*. Măștile debutului în bolile parazitare pot întârzia diagnosticul, cu implicații imprevizibile pentru sănătate. Numai o investigație complexă clinică și paraclinică poate evita tergiversări diagnostice, formule de compromis cu tratamente inadecvate, insuficient de fundamentate de rezultatele investigațiilor.

Cuvinte-cheie: Toxocaroză, boli parazitare, diagnostic.

Summary

Toxocariasis is an unintended infection from *Toxocara* gender of human being with the larva of some intestinal nematodes, natural parasites of animals. The debut's masks in parasitic diseases may delay diagnosis, with unpredictable implications for health. Only a clinical and paraclinical complex investigation can avoid diagnostic delays and compromise formula with inadequate treatments insufficient based of investigations results.

Keywords: Toxocariasis, intestinal nematodes, diagnostic.

Резюме

Токсокароз - паразитарное заболевание, из группы нематодозов, семейства псовых, из рода *Toxocara*. Под маской многообразия клинических проявлений не всегда можно сразу установить диагноз паразитарных заболеваний, что может привести к непредсказуемым последствиям для здоровья. Только комплексное клиническое и лабораторное обследование помогут избежать диагностической задержки и неадекватного лечения.

Ключевые слова: Токсокароз, паразитарные заболевания, диагноз.

CARCINOMUL BRONHILOALVEOLAR (Caz clinic)

Ion Balica, șef-secție chirurgie toracică, d.h.m., conferențiar universitar, **Sergiu Rusu**, șef-secție morfopatologie, d.m., conferențiar universitar
IMS Spitalul Clinic Republican
ionbalica@gmail.com

Introducere

Carcinomul bronhioloalveolar (CBA) este o subgrupă a adenocarcinomului pulmonar cu prezentare clinică și biologie tumorală diversă, cu răspuns la terapie și prognostic diferit față de alte tipuri ale cancerului pulmonar non-microcelular. Conform datelor literaturii, incidența acestei forme a cancerului pulmonar este în creștere în ultimii ani, fapt constatat și în secția chirurgie toracică a SCR. Este stabilit deja, că CBA afectează mai frecvent femeile, pe locuitorii țărilor asiatice și pe cei nefumători, fiind caracteristică propagarea de-a lungul septurilor alveolare fără evidența afectului stromal, vascular sau pleural. Frecvența CBA este de 4% dintre toate cazurile de cancer pulmonar, pe când peste 20% dintre cancerile pulmonare non-microcelulare au simultan trăsături histologice combinate de CBA și adenocarcinom [5]. Trăsăturile histologice caracteristice pentru CBA sunt frecvent depistate în leziunile mici, observate pe radiogramele sau TC pulmonare efectuate incidental și, pot reprezenta o leziune premergătoare adenocarcinomului invaziv.

Un caz recent a fost diagnosticat în secția chirurgie toracică SCR [2].

Material și metode

Pacienta V. L. S., a.n. 1973, 39 de ani, s-a aflat la tratament staționar din 10.09.2012 până la 26.09.2012. A fost internată în stare gravă, cauzată de insuficiență ventilatorie gr.2, pentru diagnosticul invaziv al maladiei pulmonare bilaterale.

Este trimisă din alt spital cu diagnosticul: Pneumopatie interstițială idiopatică, bronșiectazii lob inferior stâng. Pe TC pulmonară fără contrast din 20.07.2012 - bilateral consolidare pulmonară masivă, cu bronhogramă aerică, contur neregulat, spiculat, cu tendință spre confluere. Noduli pulmonari bilaterali 10-30 mm, cu aspect neregulat, spiculat, multipli noduli cu cavitație. Distribuția nodulilor – peribronhovasculară și subpleurală. Afectare preponderentă a lobilor superiori și mediu. Patern reticular-îngroșarea septurilor interlobulare, predominant al lobilor superiori. Bronșiectazii segmentare – lobul inferior stg., bronșiectazii în mănunchi. Reducerea volumului pulmonar pe stânga cu deplasarea mediastinului spre

stânga. Limfadenopatie hilară și mediastinală (cel mai mare n/l de 15 mm). Patern sugestiv pentru pneumonie interstițială limfocitară: este necesar diagnostic diferențial cu histiocitoza Langerhans, pneumonie hipersensitivă. Biopsia transbronșică 30.07.2012 și 13.08.2012- mucoasa bronșică fără particularități, țesutul pulmonar alveolar cu fibroză interstițială slabă. Tratament cu metipred 8 pastile, eufilină, avelox, cotrimoxazol, sumamed, omeprazol, ciprinol, salbutamol, finoptin, pentillin, amitriptilin. Pe TC din 03.09.2012, după hormonoterapie – progresarea modificărilor pulmonare cu creșterea sectoarelor de condensare și a nodulilor pulmonari. Pe stânga, în interiorul condensatului, chisturi sau bronșiectazii.

Spirografia – dereglări grave ale FVP de tip mixt (restrictive și obstructive) la nivelul bronhiilor mici cu diminuarea pronunțată a transferului gazos prin membrana alveolo-capilară. Se constată hipoxemie cu presiunea oxigenului în sângele arterial 65 mm Hg (în normă 92 mm Hg). Glicemia normală, protrombina 125%. În analiza generală a sângelui depistăm leucocitoză $33,6 \times 10^3$, parametrii sângelui roșu fiind normali. Proteina totală joasă (48,0 g/L), restul analizelor biochimice fiind în limitele normale. HIV/SIDA negativ A363 din 26.07.2012. Sputa - Str. viridans+Candida, sensibil la amoxiclav, trixaxon, eritromicină, ciprofloxacina. BFS 25.07.2012 - Endobronșită catarală. Sputa la BAAR negativă (5analize). ECG 12.09.2012 - ritm sinusal 95/min., AEC orizontală, bloc minor de ram drept al fascicolului Hiss. USG abdomen - schimbări difuze moderate în pancreas. Analiza bacteriologică a sputei 11.09.2012 - Candida albicans, sensibilă doar la nistatină.

Pe 13.09.2012 s-a efectuat mini-toracotomie stânga cu biopsia pulmonară deschisă lob superior plămân stâng. Perioada postoperatorie a decurs cu eliminări prelungite de aer și lichid din cavitatea pleurală stângă, dispnee. Drenul pleural a fost extras pe 22.09.2012.

Histologia 17424 din 19.09.2012, cu revizie în Institutul Oncologic - carcinom pulmonar bronhioloalveolar, cu diferențiere celulară înaltă, cu diseminare intraviscerală și proces descvamativ intraalveolar pronunțat.

Rezultate și discuții

Carcinomul bronhioloalveolar (CBA) este un subtip al adenocarcinomului bronhogen, caracterizat prin creșterea celulelor maligne bine diferențiate pe peretele alveolar [1]. Chiar fiind parte a carcinoamelor bronhogenice, CBA este slab asociat cu tabagismul, majoritatea pacienților fiind nefumători. Raportul B:F este de 1:1, de CBA fiind afectați pacienții mai tineri. Prevalența CBA în cancerul pulmonar

non- microcelular este sub 5%. CBA este localizat de obicei la periferia plămânului, cu creștere de-a lungul septurilor alveolare intacte, fără afectare stromală, pleurală, vasculară sau limfatică și fără prezența unui adenocarcinom primar de altă localizare. Debutul maladiei este insidios, cu progresarea dispneei și a tusei, durata evoluției simptomelor fiind câteva luni. Pot fi prezente fatigabilitatea și pierderea ponderală. Un semn clinic unic la pacienții cu CBA este bronho-reia – tusea cu eliminarea unei cantități mari de spută nepurulentă, caracteristică pentru forma pneumonică a bolii. Limfadenopatia și metastazele extratoracice sunt rare. În majoritatea cazurilor de CBA (60%) tabloul radiologic este cel al unor opacități localizate sau difuze multiple. În 40% cazuri se observă forma pneumoniei persistente, care nu cedă tratamentului antibacterian. Pe TC pulmonară se observă zone de atenuare în sticlă mată. Leziunile pulmonare, produse de CBA, nu captează intens glucoza, deaceia pe scintigramele tomografiei prin emisie de pozitroni aceste zone au aspect normal. Diagnosticul pozitiv al CBA este stabilit prin examenul histologic al biopstatelor pulmonare, prelevate transbronșic în timpul bronhoscopiei. Prognosticul corelează cu stadiul CBA, cu tipul histologic și cu paternul radiologic. Astfel, pacienții cu CBA localizat, adică cu un nodul solitar, după rezecția teritoriului afectat au un prognostic mai bun decât pacienții cu carcinoame nonbronhioloalveolare rezecate. Formele multinodulare, pneumonice, difuze și cele mucinoase au prognostic nefavorabil.

Acest tip de cancer este rar, are caracteristici unice, afectează mai frecvent femeile tinere și lobi superiori. Tratamentul chirurgical oferă o supraviețuire de 5 ani la pacienții cu CBA de 24%. Autorii diferențiază CBA de adenocarcinomul cu trăsături bronhoalveolare [2]. Toate acestea au fost observate la pacienta din acest studiu – o femeie tânără, nefumătoare, cu cancer bronhioloalveolar concomitent cu adenocarcinom invaziv. Acest caz trebuie supus doar chimioterapiei.

O parte dintre pacienții cu CBA, după rezecțiile pulmonare au recidive. Un studiu retrospectiv [4], cu o durată de 10 ani, analizează 153 pacienți cu CBA, dintre care 93 (60,8%) au fost supuși rezecțiilor pulmonare. Pacienții cu recidive tumorale, operați a doua oară, au avut prognostic mai bun. Analiza multivariată a demonstrat, că supraviețuirea acestor pacienți este influențată de posibilitatea exerezei radicale primare, durata de timp până la recidivă, tipul recidivelor, posibilitatea intervenției pentru recidivă.

Conform criteriilor curente [2,3,4,5], CBA este un subtip al adenocarcinomului pulmonar, care se dezvoltă din epiteliul bronhiolilor terminale și al acinului, progresaază pe pereții alveolari intacti fără a

invada stroma, vasele și pleura. Sunt stabilite 2 forme diferite de CBA: mucinoasă și non-mucinoasă. Forma non-mucinoasă, mai frecventă, evoluează din celulele unității respiratorii terminale, pneumocitul tip II și celulele Clara. Această formă este predominantă la fumători, radiologic are paternul opacitate în sticlă mată, găzduiește receptorii factorului de creștere epidermală (epidermal growth factor receptor – EGFR), mutațiile acestora fiind cauza malignizării. Forma mucinoasă, mai rară, derivă din metaplazia epiteliului bronhiolar, se prezintă sub forma infiltratelor pneumonice, rareori posedă mutațiile EGFR, în schimb adesea este gazda mutațiilor K-ras, care presumpțiv este cauza acestei forme de carcinom pulmonar. Diferențele mutaționale oncogenice sunt cauza diferențelor terapeutice: CBA non-mucinos este sensibil la inhibitorii tirozin-kinazei EGFR, pe când forma mucinoasă este respondentă la tratamente cu chimioterapeuticele taxanice. Pacienții cu CBA neresectabil pot reacționa la tratamentul cu gefitinib și erlotinib mai bine decât cei cu alte forme de cancer pulmonar non-microcelular. Chimioterapia CBA este doar la început de cale [4,6]. Astfel, 2 studii prospective au demonstrat răspuns la paclitaxel de 11% și 14% respectiv. Răspunsul la erlotinib este de doar 9%-24%, pe când studiile clinice, care au evaluat gefitinib-ul în cancerul avansat, neoperabil, au demonstrat o rată de răspuns de 38% printre pacienții cu CBA vs 14% la cei cu adenocarcinoame non-CBA. Așadar, opțiunile terapeutice contemporane în CBA sunt: rezecțiile pulmonare curative în formele localizate cu diametrul sub 2 cm, chimioterapia cu preparatele platinei în formele pneumonice, urmată de inhibitorii tirozin kinazei EGFR.

Concluzii

1. Studiul prezintă un caz de carcinom bronhioloalveolar cu trăsături de adenocarcinom invaziv, diagnosticat prin biopsie pulmonară deschisă.
2. Carcinomul bronhoalveolar este în creștere în Republica Moldova și trebuie suspectat în procesele bilaterale, refractare tratamentului cu hormoni și în pneumoniile refractare tratamentului adecvat cu antibiotice.

Bibliografie

1. Cecil Medicine 24th Ed. Goldman L., Schafer A. Eds. Elsevier Saunders 2012. *Bronchioloalveolar Cell Carcinoma*. Ch.91, pag. 555.
2. Damhuis R.A.M., Schutte P.R., Varin O.C.M. et al. *Poor results after surgery for bronchioloalveolar carcinoma*. Eur. J. Surgical Oncology 2006, 32, 573–576.
3. Kitamura H., Okudela K. *Bronchioloalveolar neoplasia*. Int. J. Clin. Exp. Pathol., 2011;4(1):97-99.
4. Liu Y., Chen Y., Huang M., Perng R. *Prognosis and Recurrent Patterns in Bronchioloalveolar Carcinoma*. Chest, 2000; 118:940–947.
5. Raz D. J., He B., Rosell R., Jablons D. M. *Bronchioloalveolar Carcinoma: A Review*. *Clinical Lung Cancer*, 2006; 7(5): 313-322.
6. Wislez M., Lavole A., Gounant V. et al. *Carcinomes bronchiole-alveolaires: du concept aux strategies therapeutiques innovantes*. Presse Med., 2011;40:389-397.

Rezumat

Este descris un caz de carcinom bronhoalveolar difuz, bilateral, la o femeie tânără cu hipoplazia lobului inferior stânga. Diagnosticul a fost stabilit prin biopsie pulmonară deschisă. Sunt discutate datele literaturii vizavi de diagnosticul și tratamentul cancerului pulmonar bronhoalveolar.

Cuvinte-cheie: Carcinom bronhioloalveolar, diagnostic, biopsie pulmonară, tratament.

Summary

The authors describes a case of diffuse bilateral bronchoalveolar carcinoma in a young woman with hypoplasia of left lower lobe. Diagnosis was established by open lung biopsy. Bibliographic data on bronchioloalveolar carcinoma are discussed.

Keywords: Bronchioloalveolar carcinoma, diagnosis, lung biopsy, treatment.

Резюме

Авторы описывают случай двухстороннего бронхоальвеолярного рака у молодой женщины с гипоплазией нижней доли левого легкого, диагностированного при открытой биопсии легкого. Анализированы данные литературы по диагностике и лечению бронхоальвеолярного рака.

Ключевые слова: Бронхоальвеолярная карцинома, диагностика, биопсия легкого, лечение.

MATERIAL DIDACTIC

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA TROMBOEMBOLISMULUI PULMONAR

Ion Țibîrnă, dr.h. în medicină, prof. univ.,
Maria Feghiu, dr. în medicină, conf. univ.,
 USMF "Nicolae Testemițanu",
 Catedra Medicină Internă nr.3
 iontibirna @ yahoo.com

Tratamentul și profilaxia tromboembolismului pulmonar (TEP) rămâne una din cele mai actuale probleme. Despre actualitatea problemei mărturisește faptul că, complicațiile tromboembolice rămân una din principalele cauze a morbidității și mortalității în diferite țări. Incidența în SUA a tromboembolismului venos este de 149/100.000 locuitori în populația generală, iar a TEP de 46/100.000 locuitori [6,17], incidența crește de 10 ori pentru pacienții internați în spital. Doar 40-50% de TEP sunt diagnosticate înainte de deces și 75% din decese prin TEP survin în timpul internărilor în spital, iar restul survin în afara spitalului [15]. În cazul recurenței TEP, la al doilea episod, rata de deces crește de 3 ori, iar 17-20% din pacienții, care au avut un episod de TEP se internează în următoarele 3 luni.

Rata medie de deces prin TEP diferă de la o țară la alta și se situează între 25 și 40% din cazurile de TEP. Valoarea incidenței depinde de mijloacele de diagnostic, iar rata de mortalitate poate depinde de mijloacele de tratament utilizate [19]. În ultimii 20 de ani embolia pulmonară a secerat mai multe vieți decât războaiele [14].

În cazul diagnosticului corect și al instituirii terapiei adecvate, rata deceselor este de 8% la pacienții care nu au avut TEP masivă cu deces în prima oră și respectiv de 30% în cazul unui diagnostic incorect și tratament inadecvat [19].

Utilizarea metodelor complexe de diagnostic evidențiază relația între tromboza venoasă profundă (TVP) și embolia pulmonară în peste 90% din cazuri [17] iar 40 - 50% din cazurile de TVP duc la embolie pulmonară „ silențioasă ” sau asimptomatică. Costurile tratamentului TEP este ~ 12.000\$ / pacient, de 2 ori mai mult decât pentru AVC și de 4 ori > decât pentru bronhopneumonie [1].

În Europa și în SUA apar anual aproximativ 1 milion de noi cazuri de tromboza venelor profunde, iar 11% din TEP decedează în prima oră de la debut.

Incidența tromboembolismului venos este de 1:10 000 pacienți tineri și de 1:100 la vârstnici [1].

Istoric

Din studiul lucrărilor publicate de Mannucci [14] se desprind câteva idei:

- în antichitate nu au existat descrieri care să poată fi atribuite entităților clinice de tromboză venoasă sau embolie pulmonară;

- nu au existat reprezentări artistice, picturi, sculpturi, ceramică în care să fie evidențiate semnele trombozei venoase;

- prima descriere apare într-un manuscris din secolul al XIII-lea în care este descris un tânăr pe nume Raoul din Normandia care prezenta un edem masiv al unui membru inferior septic cu ulceratii și fistule probabil o tromboflebită supurată. El este consultat de un chirurg al vremii și se indică un tratament conservator. Apoi este sfătuit să meargă să se roage la mormântul Sfântului Louis din catedrala Saint Louis. Acolo își acoperă rănile cu praful de pe mormânt, apoi se vindecă. Întâmplarea descrisă a avut loc în a. 1271, iar Raoul a mai trăit încă 11 ani. Datorită încărcăturii religioase întâmplarea a fost reținută și transmisă generațiilor următoare. Dincolo de aceasta o eventuală explicație științifică ar putea fi dată de prezența unor mucegaiuri cu rol antibiotic în praful de deasupra mormântului;

- primul caz documentat de asociere între tromboembolismul venos și cancer a fost raportat în a. 1866 de Armand Trousseau, în același an a fost evidențiată relația între tromboză și chirurgie de către Wells;

- Virchow în a. 1800 descrie triada: leziunea vasculară, staza și hipercoagulabilitatea ca factori esențiali în producerea tromboflebitei;

- în a. 1916 M. Clean a extras din ficat o substanță anticoagulantă pe care Howell a numit-o „heparină” de la cuvântul grec „hepar” – ficat, iar în a. 1925 Howell a arătat că pentru a acționa, heparina are nevoie de un cofactor numit antitrombină;

- în a. 1975 Kakkar propune utilizarea în profilaxia tromboembolismului venos a heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM);

- în a. 1976 se obține prima heparină fracționată prin fracționarea heparinei standard, iar în a. 1982 apare primul studiu clinic care demonstrează eficiența heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM) și separarea efectului antitrombotic de cel anticoagulant. Între anii 1978-2000 se descoperă noi heparine fracționate și sunt incluse în protocoalele de tratament ale diverselor boli (coronariene, neoplazii și în dializă).

Tratamentul tromboembolismului pulmonar constă din terapia intensivă a TEP care include:

1. Masajul cardiac extern (se obține ridicarea presiunii arteriale sistemice prin mărirea debitului cardiac, uneori este posibilă fragmentarea mecanică a trombului).

2. Terapia infuzională (cu monitorizarea arterioară administrării lichidelor și a presarcinii pentru ventricolul drept).

3. Optimizarea funcției contractile a cordului (Strofantin, Corglicon, digoxin).

4. Corijarea echilibrului acido-bazic (se obține prin sporirea oxigenării și administrării intravenoase a hidrocarbonatului de Na).

Tratamentul definitiv conservativ al TEP.

Anticoagulatele. Administrarea heparinei nefracționate în tratamentul TEP se asociază cu efect clinic marcat, la baza căruia stă restabilirea permeabilității vasculare, viteza și gradul căruia depinde de:

- mărirea emboliului;
- vârsta pacientului;
- patologiiile concomitente;
- gradul de organizare a trombului;
- gradul de dezvoltare a colateralelor cardio-pulmonare.

Heparina prezintă un amestec de lanțuri polizaharidice cu secvențe specifice, cu lungimi și greutate moleculare diferite având efect anticoagulant și acționează asupra trombinei prin intermediul AT III. Acestea – trombina, AT III și heparina formează un complex macromolecular cu trei sit-uri active [5,11,18].

- trombină – site serinic
- At III – site arginic
- Heparina – site lizinic.

În rezultat se produce o modificare conformațională la nivelul antitrombinei care determină o blocare rapidă a trombinei și a factorului X-lea, inhibă iar complexul AT III-heparină și următorii factori ai coagulării: II-a, X-a, IX-a, XI-a, și XII-a.

Fiecare din lanțurile polizaharidice cu greutate diferită din componența heparinelor interacționează specific cu factorii plazmatici ai coagulării și produc efecte diferite. Doar aproximativ 1/2 din moleculele heparinice au activitate anticoagulantă și doar o mică parte din lanțurile polizaharidice pot interacționa cu AT III și să determine efectul anticoagulant și anti-trombotic. AT III este o g_2 globulină plasmatică cu rol inactivator al factorilor coagulării (factor X - a, XI - a, VII - a, XII - a, trombină, kalikreină, plasmînă). Efectul este lent și de durată. În urma interacțiunii dintre heparină și AT III se produce modificarea acesteia. Ca rezultat se intensifică efectul inactivator asupra factorilor coagulării.

Efectele heparinei sunt:

- Creșterea permeabilității vasculare;
- Inhibă proliferarea celulelor musculare netede vasculare;
- Inhibă formarea osteoblastelor;
- Stimulează formarea osteoclastelor;
- Stimulează eliberarea lipoproteinlipazei din țesuturi;
- Hidrolizează trigliceridele plasmatic;
- Crește nivelul plasmatic al acizilor grași liberi.

În circulație heparina întâlnește o serie de proteine plasmatic de care se leagă, reducând activizarea sa. Prin legarea de macrofage heparina se depolimerizează și constituie un mecanism de eliminare. Scăderea concentrației plasmatic de heparină are loc și prin captarea celulelor endoteliale. Mecanismul lent de eliminare este cel renal.

Administrarea continuă de heparină duce la efect terapeutic major față de administrarea intermitentă.

Eficacitatea terapiei anticoagulante cu heparină este condiționată de:

- profilaxia trombozei secundare a arterei pulmonare, distal și proximal de embol ce evită riscul progresării modificărilor de perfuzie și mărește șansele restabilirii spontane a circulației sanguine în circuitul mic;
- heparina antagonizează substanțele biologice active (serotonină, histamină ș.a) înlăturând spasmul arteriolelor pulmonare și bronheolelor;
- evitarea progresării și răspândirii trombozei venoase profunde, care este sursă de embolizare a arterei pulmonare;
- permite realizarea mai rapidă a trombolizei de către mecanismele fiziologice ale organismului.

Administrarea heparinei este indicată înaintea stabilirii diagnosticului definitiv de TEP cu verificarea valorii timpului tromboplasmei activate (α PTT). Inițial se va administra o doză – bolus de 80 u/kg, urmată de administrarea continuă cu viteza de 18 u / kg /h. Dozele ulterioare de heparină se vor corecta în dependență de valoarea α PTT cu menținerea timpului prelungit (1,5-2 ori valoarea de control) ceea ce corespunde valorilor terapeutice de heparină. Valoarea α PTT trebuie verificată la 4-6 ore după doza-bolus și la 3 ore după fiecare corecție a dozelor sau o dată pe zi după ce s-a administrat doza țintă terapeutică de heparină.

Pentru realizarea concentrației terapeutice constante s-au propus diverse nomograme. Mai jos redăm un tip de nomogramă bazată pe greutatea corporală.

Eficacitatea heparinoterapiei se mărește în asocieră cu dextranii cu masă moleculară mică (Reopoligluccin, Reomacrodex), care frânează activitatea adeziv-agregațională a elementelor figurate sanguine.

Tabelul 1
Normograma dozării heparinei sodice după greutatea corporală (după Hirsch și col)

Timpul apt	Ajustarea dozelor
< 35 s (< 1.2 timpul de control)	80 U/kg bolus; crește viteza administrării cu 4 U/kg/
35-45 s (1,2-1,5 timpul de control)	40 U/kg bolus; crește viteza administrării cu 2 U/kg/h
46-70 s (1,5-2,3 timpul de control)	Nu se ajustează
71-90 s (2,3 – 3,0 timpul de control)	Se reduce viteza de administrare cu 2 U/kg/h
> 90 s (>3,0 timpul de control)	Oprește administrarea timp de 1 h, ulterior reduce viteza de administrare cu 3 U/kg/h

Efectele adverse ale heparinoterapiei în tratamentul TEP sunt:

1. Risc de complicații hemoragice;
2. Lipsa efectului evident de liză a trombusului;
3. Efect profilactic insuficient de profilaxie a embolizării secundare.

Contraindicații la anticoagulante:

1. Insuficiență renală, insuficiență hepatică;
2. Hipertensiunea arterială, evoluție gravă cu dereglări severe ale circulației cerebrale;
3. Diateză hemoragică de orice etiologie;
4. Gravitate (pentru anticoagulante orale);
5. Hemoragie indiferent de sursă (cu excepția hemoptiziei din infarctul pulmonar);
6. Idiosincrazie la anticoagulante.

În tratamentul TEP trebuie de ținut cont de cantitatea de lichide administrate care trebuie să fie limitată la pacienții cu TEP masiv și submasiv, în special dacă s-a dezvoltat pe fonul insuficienței hemodinamice. TEP în unele cazuri poate duce desinestător la edem pulmonar. La a 5-7-a zi tratamentul cu infuzie continuă cu heparină este rațional de schimbat prin administrarea fracționată de 6-8 ori / 24 ore. La a 10-a zi de tratament se indică anticoagulante orale, fără micșorarea dozei de heparină. Scăderea dozei de heparină ce face treptat, fără mărirea intervalului dintre prize. După întreruperea completă a heparinei, se prelungeste administrarea anticoagulantelor indirecte, în doze suficiente pentru menținerea indexului protrombinic sub nivelul – 30-40%. Din cauza riscului dezvoltării trombocitopeniei induse de heparină este obligatorie monitorizarea numărului de trombocite în timpul tratamentului cu heparină, dar și cu HGMM.

HGMM au fost obținute prin fracționarea din heparina sodică de Johnson și Adreson în a. 1976 [11, 12]. Prin interacțiunea HGMM cu endoteliul vascular [12,13] se eliberează un inhibitor al coagulării – TFPI (tissue factor pathway inhibitor) [5].

TFPI acționează ca un inhibitor al proteazelor având acțiuni multiple.

1. inhibă factorul X-a;
2. inhibă elastaza;
3. inhibă tromboplastina tisulară;
4. inhibă activatorul trombocitelor și al macrofagelor;
5. stimulează factorii endogeni inhibitori ai coagulării.

Astfel, TFPI eliberat de endoteliul vascular sub acțiunea HGMM produce amplificarea efectului anti-trombotic (anti Xa) și prelungeste acțiunea acestuia și după ce concentrația sa dispăre din circulație. Aceasta poate fi explicația și pentru amplificarea efectului anti-trombotic după repetarea dozelor de HGMM.

HGMM sunt cel puțin la fel de efective ca și heparina nefracționată în ceea ce privește prevenirea recidivelor de TAP și cel puțin la fel de sigure ca risc de hemoragie majoră. Activitatea anti-X-a nu trebuie determinată de rutină la pacientul care primește HGMM, cu excepția pacienților cu insuficiență renală precum și la pacientele gravide. Timpul optim de determinare a activității anti-X-a este la 4 h după doza matinală, când valoarea acestuia este maximală. Valoarea de 0,6 – 1,0 UI/ml sugerează administrarea de două ori pe zi, iar valoarea de 1,0 – 2,0 UI/ml sugerează administrarea într-o singură priză în 24 h.

Tabelul 2

Regimul de administrare a HGMM și a fondaparinux pentru tratamentul TEP

	Doza	Intervalul
Enoxaparin	1,0 mg/kg sau 1,5 mg/kg	Fiecare 12 h O dată în zi
Tinzaparin	175 U/kg	O dată în zi
Fondaparinux	5 mg (masa corporală <50 kg) 7,5 mg (masa corporală 50-100 kg) 10 mg (masa corporală >100 kg)	O dată în zi

HGMM trebuie administrate cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, iar dozele acestora se vor corecta în dependență de nivelul anti-X-a (se v-a da preferință heparinei nefracționate, în special când clearanceul de creatinină < 30 ml/min), așa cum aceasta nu se elimină prin rinichi. La fel se v-a întâmpla și în cazul pacienților care prezintă risc major de hemoragie, la care se v-a da preferință heparinei nefracționate, astfel cum efectele acesteia pot fi rapid antagonizate prin administrarea sulfatului de protamină (1 mg de protamină neutralizează 100 UI heparină). În toate celelalte cazuri de TEP heparina nefracționată poate fi înlocuită cu HGMM, care se vor administra s.c în doze dependente de greutatea corporală. Redăm mai

jos regimuri de administrare a HGMM și a fondaparinux pentru tratamentul TEP.

Tromboliza în TEP (considerații generale)

Mai multe studii randomizate au demonstrat, că terapia trombolitică rezolvă rapid obstrucția trombotică și manifestă un efect benefic asupra parametrilor hemodinamici. În general, aproximativ 92% pacienți pot fi clasificați ca responsivi la terapia trombolitică în baza datelor clinice și îmbunătățirii electrocardiografice în primele 36 h de la inițierea terapiei [2]. Rezultatele maximale sunt observate în cazul când terapia a fost inițiată în primele 48 h de la debutul simptomelor, dar continuă să fie benefică chiar și la pacienții care prezintă simptome de 6-14 zile [2]. Terapia trombolitică comportă un risc sporit de hemoragie, în special în cazul pacienților cu predispoziție sau cei cu patologie asociată [4]. Studii recente au demonstrat, că frecvența hemoragiilor legate de terapia trombolitică descrește când pentru confirmarea diagnosticului de TEP sunt utilizate metode noninvazive, o strategie tot mai utilizată în ultimii ani [11].

Tabelul 3

Regimuri trombolitice utilizate în tromboembolismul pulmonar

Streptokinaza	250 000 UI ca doză de încărcare primele 30 min, urmate de 100 000 UI/h timp de 12-24 h Regim accelerat: 1,5 mln UI timp de 2 h
Urokinaza	4400 UI/kg drept doză de încărcare timp de 10 min, Urmate de 4400 UI/kg timp de 12-24 h Regim accelerat: 3 mln UI timp de 2 h
Alteplaza	100 mg timp de 2 h sau 0,6 mg/kg timp de 15 min (doza maximală 50 mg)

Efectele adverse ale terapiei cu trombolitice sunt:

1. Pericol de embolizare repetată;
2. Neeficacitate în caz de tromb vechi, organizat;
3. Pericol de hemoragie;
4. Restabilirea accelerată a permeabilității circuitului mic doar în faza inițială.

Contraindicații la trombolitice:

1. Traumatism craniu cerebral recent, accidente cerebrovasculare;
2. Hemoragie activă;
3. Aneurism arterial;
4. Ulcer gastric;
5. Intervenții chirurgicale (în perioada de 1 lună);
6. Neoplazie vasculară cerebrală;
7. Hemoragii recente, modificări grave în hemostază;
8. Hipertensiune arterială severă, rezistentă la tratament (TAs >200 mm.Hg, Tad >110 mm. Hg).

Tratamentul TEP la gravide

Tratamentul TEP la gravide se bazează în principal pe heparine – fie nefracționată fie, HGMM care nu trec bariera placentară și nici în lapte nu se depistează concentrații semnificative. Tratamentul cu heparină se v-a administra pe toată perioada sarcinii. Antagoniștii vit. K trec bariera placentară și cauzează embriopatii mai ales în primul trimestru al sarcinii. Acestea pot provoca hemoragii fetale și neonatale la fel ca și rupturi placentare. Administrarea warfarinei poate duce la anomalii de dezvoltare a SNC în orice trimestru de graviditate. Managementul nașterii necesită atenție deosebită și cere o colaborare strânsă între medicul obstetrician și anesteziștii. După naștere tratamentul cu heparină poate fi înlocuit la necesitate cu antagoniștii de vit. K. Tratamentul anticoagulant se v-a face cel puțin trei luni după naștere. Antagoniștii vit. K pot fi administrați chiar la femeile care alăptează.

Tratamentul anticoagulant de durată și profilaxia secundară

Tratamentul anticoagulant de durată la pacienții cu TEP are drept scop prevenirea recurențelor fatale și nefatale ale tromboembolismului venos. Un studiu recent [10] a demonstrat, că până la 20% din recidive pe parcursul primelor 3 luni după evenimentul trombotic inițial s-a înregistrat la pacienții cu tromboza venelor gambei, care nu au beneficiat de terapie anticoagulantă profilactică. Alte studii [9,14] în care durata terapiei anticoagulante a fost redusă la 4-6 săptămâni comparativ cu durata convențională de 3-6 luni s-au soldat cu o sporire a recurențelor tromboembolismului venos. Cancerul activ reprezintă un factor de risc major pentru recidivele de embolism venos, cu o frecvență de aproximativ 20% pe parcursul primelor 12 luni de la evenimentul trombotic inițial [8,19]. În cazul pacienților cu TEP și cancer, primele 3-6 luni se vor administra HGMM, ulterior terapia anticoagulantă v-a continua fie cu antagoniștii de vit. K, fie cu HGMM pe termen nelimitat până când cancerul v-a fi considerat tratat. În general, antagoniștii de vitamina K prezintă eficacitate înaltă în prevenirea recidivelor tromboembolice, dar nu elimină riscul și după întreruperea tratamentului. Astfel că, durata tratamentului anticoagulant la fiecare pacient în parte reprezintă o balanță între riscul posibil de recidivă trombotică după întreruperea tratamentului și riscul de hemoragie dacă acesta este continuat. Încă un factor care dezavantajează tratamentul cu anticoagulante orale este necesitatea de a monitoriza INR.

Metodele chirurgicale de tratament a TEP

1. Embolectomia pulmonară chirurgicală:
 - prima operație cu succes realizată încă în a. 1924;

- tradițional embolectomia pulmonară este rezervată pacienților cu TEP cu risc înalt ce necesită resuscitare cardiovasculară. Deasemenea este potrivită și la pacienții la care sunt prezente contraindicațiile absolute pentru tromboliză sau când aceasta a eșuat;

- se recomandă la pacienții cu foramen ovale deschis și la cei cu trombi intracardiaci.

2. embolia percutanată prin cateter și fragmentarea trombului:

- considerată o metodă alternativă de tratament chirurgical în cazul pacientului cu TEP cu risc înalt, când tromboliza este absolut contraindicată sau a eșuat;

- tehnica necesită abilitate și este utilă doar în arterele mari așa cum fragmentarea trombului în ramurile mici poate leza structurile mai delicate cu risc de perforație.

Filtrele venoase

Înteruperea venei cave inferioare ca metodă de prevenire a TEP a fost propusă de către Trousseau încă în a. 1868. Filtrele permanente asigură protecție pe tot parcursul vieții, totuși acestea sunt asociate cu complicații și sechele tardive. O complicație precoce este tromboza locală – 10% pacienți. Mai frecvent sunt complicațiile tardive precum tromboza venoasă profundă la 20% pacienți și sindromul post-trombotic la 40% pacienți. Ocluzia venei cave afectează aproximativ 22% pacienți la 5 ani după instalarea filtrului și 33% la 9 ani, indiferent de tipul și durata terapiei anticoagulante utilizate. Aprecierea exactă risc/beneficiu în cazul filtrelor venoase este dificil de apreciat așa cum majoritatea studiilor care au vizat acest aspect sunt incomplete. La moment utilizarea sistematică a filtrelor venoase la pacienții cu TEP nu se recomandă. Pe de altă parte utilizarea acestora poate fi argumentată în cazurile când este absolut contraindicată terapia anticoagulantă și când este prezent riscul major de recidivă trombembolică, ca de exemplu perioada imediată după intervenție chirurgicală neurologică sau altă chirurgie majoră. Deasemenea se vor lua în calcul și la femeile gravide care au dezvoltat tromboză extinsă câteva săptămâni înainte de naștere. Însă cum numai poate fi reluată terapia anticoagulantă filtrele trebuie îndepărtate.

Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) reprezintă o complicație serioasă a heparinoterapiei (incidența HIT în cazul heparinei nefracționate variază de la 1 la 3% și de aproximativ 1% la pacienții care primesc HGMM). Tipul II de HIT reprezintă o complicație mediată imun prin intermediul Ig G orientată împotriva factorului plachetar 4-heparina. Mai frecvent HIT se dezvoltă între ziua 5-14 după inițierea tratamentului cu heparină sau mai degrabă în cazul

readministrării. Paradoxal, în ciuda trombocitopeniei moderate sau chiar severe, pacienții cu HIT prezintă risc crescut de evenimente trombembolice arteriale sau venoase [16].

Câțiva factori pot influența frecvența HIT:

- tipul de heparină (heparina nefracționată > HGMM > fondaparinux);

- tipul de pacient (chirurgical > terapeutic);

- sexul (femei > bărbați).

Profilaxia trombozei venoase profunde

Măsurile profilactice de rutină sunt recomandate la bolnavii din grupa cu risc moderat și crescut (datele statistice clinice actuale denotă că tromboprofilaxia este neglijată în 70-80%, chiar dacă ea are indicație evidentă).

1. Întrebuințarea ciorapului elastic. Ciorapul elastic este aplicat de la gleznă până la coapsă. Produce presiune de 18 mm Hg la nivelul gleznei și de 8 mm Hg la nivelul coapsei, accelerând fluxul venos de întoarcere. Nu se recomandă ca metodă de profilaxie solitară.

2. Cizmele elastice. Cizmele elastice realizează o presiune intermitentă de 35 mm Hg la nivelul gleznei și de 20 mm Hg la nivelul coapsei ce dublează fluxul venos față de cel realizat de ciorapul elastic. Utilizarea este recomandată în neurochirurgie, după prostatectomie radicală și chirurgie de reconstrucție a genunchiului.

3. Terapia cu doze mici de Heparină. Dozele obișnuite sunt de 5000 heparină s.c. la intervale de 8-12 ore. Prima doză se va administra cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale, iar tratamentul se va continua aproximativ 7 zile, până la mobilizarea completă a bolnavului. Tratamentul nu pretinde monitorizarea coagulării.

4. Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM). Regimul de doze depinde de caracterele biologice ale preparatului, de categoria de risc în care se încadrează preparatul, de prezența elementelor de contraindicație ș.a.

5. Cumarină în doză mică. Doza inițială este 10 mg cumarină, care se va continua cu o doză 2 mg/zi per os. Dozele ulterioare se titreză conform timpului protrombinic TP (raportul TP bolnav/martor = 1,5 – 2, raportul TP bolnav /INR = 2-3). Cumarinele se recomandă bolnavilor cu risc tromboembolic crescut. Trombostop doza de încărcare este 4-6 mg, timp de 3-4 zile, după care se va trece la administrarea dozei de menținere 1-2 mg/zi sub controlul TP.

6. Montarea filtrului în vena cavă inferioară – se aplică un filtru similar cu o mică plasă – în lumenul venei cave inferioare care va bloca deplasarea trombilor către plămân din membrele inferioare și bazin.

O variantă specială este filtrul Greifenfeld cu o structură conică care previne obstrucția completă a venei cave (chiar dacă se umple complet cu trombi). Scade incidența TEAP la pacienții cu risc mare la 2-5%. Dezvoltarea insuficienței venoase cronice după introducerea lui este foarte rară ($\approx 5\%$). Dezavantajul este prețul ridicat.

De reținut!

1. Anticoagularea cu heparină nefracționată, HGMM sau fondaparinux ar trebui inițiată fără întârziere la pacienții cu TEP confirmat precum și la cei cu TEP suspectat până la confirmarea diagnosticului.

2. În cazul pacienților care comportă risc sporit de hemoragie sau cei cu disfuncție renală severă, pentru tratamentul anticoagulant inițial se va da preferință HGMM sau fondaparinux s.c și nu heparinei i.v.

3. Terapia trombolitică prezintă tratamentul de primă linie la pacientul cu TEP cu risc înalt care prezintă șoc cardiogen și/sau hipotensiune arterială persistentă cu doar câteva contraindicații absolute.

4. Utilizarea de rutină a terapiei trombolitice la pacienții fără risc major nu este recomandată dar poate fi luată în vedere la pacienții cu TEP risc intermediar numai după excluderea condițiilor cu risc de hemoragie.

5. Terapia trombolitică se va evita la pacienții cu TEP cu risc redus.

Bibliografie

1. Anderson D.R., O'Brien, B.J., Levine M.N., Roberts R., Wells P.S., Hirsh J. *Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty*. Ann Intern Med 1993; 119: 1105-12.

2. Bauer K.A., et al. *Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery*. N Engl J Med 2001; 345: 1305-10.

3. Bergqvist D., Nilsson B., Hedner U. et al. *The effects of heparin fragments of different molecular weights on experimental thrombosis and haemostasis*. Thromb Res 1985; 38: 589-601.

4. Cada D., Levin T., Baker D. *Fondaparinux sodium*. Hospital Pharmacy, 2002; 37 (7): 737-747.

5. Chairperson A.T., Perrier A., Konstantinides S., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal. 2008; 29: 2276-2315.

6. Cojocaru V., *Tromboembolia arterei pulmonare (TEP) în: Pîrgaru V., Șandru S., Actualități în anestezie și terapie intensivă sistemul cardiovascular și sângele*. 2007; 257-279.

7. Eriksson B.I., et al., *Fondaparinux compared with*

enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. N.Engl J Med. 2001; 345: 1298-304.

8. Fegan C.D. *Tinzaparin as an antithrombotic: an overview*. Hosp Med 1998; 59:145-8.

9. Hiatt W.R., *Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease*. J Vasc Surg. 2002; 36: 1283-1291.

10. Hirs J., Dalen J.F., Guyatt G. *The Sixth ACCP. Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis*, CHEST 2001; 119: 1s-2s.

11. Hirsh J., Raschke R., Warkentin T.E., et al. *Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety*. Chest, 1995; 108 (4): 2585-2755.

12. Kalodiki E., Nicolaides An. *Low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis*, in: *New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient*. Philadelphia, 1997: 609-619.

13. Knoll –Clivarine –*Basic Scientific Information*, 1995.

14. Mannucci P.M., Poller L. *Venous Thrombosis and anticoagulant therapy*-Historical Review, BJ Hematology, 2001; 114: 258-270.

15. Nediglea I. *Heparinele fracționate în terapia intensivă – necesități și obțiuni terapeutice*. J SPATI, 2001; 2: 67-69.

16. Nediglea I., *Principii de tratament anticoagulant*. 2005; 200.

17. Nicolaides A.N., *Venous Thromboembolism – European Congress statement*. Internațional Angeology. 1992; 11.

18. Torbicki A.C., Perrier A., Konstantinides S et al. *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal. 2008; 29: 2276-2315.

19. Walsh M.E.J., Terdiman P.S. *Screening-ul cancerului colorectal. Aplicații clinice*. JAMA, 2003; (2): 157-163.

Rezumat

În articol sunt prezentate informații actuale din literatura de specialitate privind tratamentul și profilaxia tromboembolismului pulmonar.

Cuvinte-cheie: Tromboembolism pulmonar, tratament, profilaxie.

Summary

The article presents current information from the speciality literature regarding the treatment and prevention of pulmonary thromboembolism.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, treatment, prevention.

Резюме

Статья включает обзор литературы по специальности в которой представлены современные данные по профилактике и лечению легочной тромбоземболии.

Ключевые слова: Тромбоземболия легочной артерии, лечение, профилактика.

TEZELE DE DOCTOR ÎN MEDICINĂ ŞI DOCTOR HABILITAT SUSȚINUTE PE PARCURSUL ANULUI 2012

Farmacologie, farmacologie clinică

Corecția farmacologică a dereglărilor metabolice la bolnavii cu steatohepatită non-alcoolică.

Autor: Ludmila David.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar Victor Ghicavîi.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar Ion Butorov.

Noutatea și originalitatea studiului: Tratamentul SHNA este una dintre problemele actuale ale medicinei contemporane deoarece nu a fost stabilită o schemă terapeutică definită și argumentată din punct de vedere patogenic. În baza cercetărilor efectuate am dovedit posibilitatea majorării eficacității tratamentului SHNA.

Particularități farmacologice ale sorbantului *Medicas E* și asocierii lui cu oxigenobaroterapia.

Autor: Elena Bodrug.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Veaceslav Gonciar.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Leonid Lîsîi.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a constatat capacitatea adsorbantului nou *Medicas E* de a ameliora evoluția intoxicațiilor acute cu Amitriptilină, Propranolol, Isoniazidă și Digoxină. Cărbunii activi n-au determinat modificări esențiale ale tabloului sângelui periferic și parametrilor biochimici, fapt ce denotă inofensivitatea utilizării lor.

Chirurgie

Particularitățile de diagnostic și tratament laparo-endoscopic a formelor complicate de colecistită acute.

Autor: Ala Suman.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar Gheorghe Ghidirim.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar Anatol Ghereg.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat un studiu complex referitor la diagnosticul și tratamentul laparoscopic și endoscopic al CCAC. S-au cercetat cauzele, incidența și evoluția proceselor inflamatorii ale veziculei biliare. S-au reliefat unele aspecte de ordin terminologic al colecistitei calculoase acute complicate.

Valorile diagnostic-curative ale laparoscopiei în colecistita și pancreatita acută.

Autor: Ion Ciutac.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar Gheorghe Ghidirim.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat un studiu complex și de profunzime cu aplicarea colecistolitostomiei laparoscopice în evaluarea rezultatelor tratamentului colecistitei acute la bolnavii din grupa de risc, precum și impactul pozitiv în evoluția pancreonecrozei prin aplicarea metodelor miniinvazive laparoscopice propuse în faza precoce a bolii.

Rezultatele intervențiilor seriate și într-o singură etapă în tratamentul ocluziilor neoplazice de colon.

Autor: Gheorghe Zastavnițchi.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Igor Mișin.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Nicolae Ghidirim.

Noutatea și originalitatea științifică: Prin determinarea concentrației de hidroxiprolină în peretele colonului, în studiul experimental a fost demonstrată capacitatea neafectată a proceselor reparatorii în condiții de colon ocluziv, ceea ce reprezintă argument teoretic în favoarea aplicării anastomozelor primare în condiții de colon ocluziv. În condiții experimentale au fost determinate particularitățile de vindecare a anastomozelor în condiții de ocluzie intestinală (vindecare per secundam) și argumentate aspectele tehnice de aplicare a anastomozelor primare. În premieră au fost stabilite particularitățile metabolismului colagenului în peretele colonului ocluziv neoplazic prin determinarea concentrației de hidroxiprolină, fiind demonstrată capacitatea de vindecare nealterată a colonului ocluziv neoplazic. A fost stabilit complexul de criterii optime pentru selecția pacienților cu ocluzii neoplazice de colon pentru diverse modalități de finalizare a intervenției chirurgicale seriate și într-o singură etapă. Au fost elaborate aspectele tehnice ale intervențiilor seriate și într-o singură etapă în condiții de colon ocluziv neoplazic. În premieră a fost determinat rolul marcării nodurilor limfatici santinelă în condiții de colon ocluziv neoplazic pentru stadializarea mai exactă conform criteriului N. A fost determinată durata de supraviețuire de facto și pronosticată conform metodei Kaplan-Meier a pacienților cu ocluzii neoplazice de colon în dependență de stadiul tumorii și volumul rezecției, aceasta fiind analogică cu rezultatele obținute în cazul pacienților operați în mod electiv.

Mucosectomia endoscopică și disecția endoscopică submucoasă în tratamentul formațiunilor displazice și neoplazice a mucoasei tractului digestiv.

Autor: Viorel Istrate.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Gheorghe Ghidirim.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră s-au studiat caracteristicile electrice, fizico-chimice, agresivitatea tisulară a soluțiilor pentru LS, s-au elaborat, brevetat și implementat în practică metode noi de rezecție a NV dificile și de închidere endoscopică a defectelor mari de mucoasă după ME, s-au elaborat criteriile de aplicare a variantei tehnice a ME conform localizării și caracteristicilor leziunii, metodic s-au studiat factorii clinici, de laborator, endoscopici responsabili pentru complicații în ME, sunt determinate discrepanțele dintre forceps-biopsie și histologia finală după ME.

Managementul non-operator și minim-invaziv al leziunilor traumatiche închise ale organelor abdominale parenchimotoase.

Autor: Radu Gurghiș.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Gheorghe Rojnovanu.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră în Republica Moldova a fost implementată tactica non-operatorie de tratament a leziunilor închise ale organelor parenchimotoase, demonstrându-se posibilitatea și eficiența aplicării TNO și la politraumatizați. Prin aplicarea TNO la traumatizații cu integritate neurologică compromisă s-a demonstrat că dereglarea de conștiință nu este un criteriu absolut de evitare a TNO. Laparoscopia ca modalitate de argumentare a reușitei aplicării TNO la politraumatizații inconștienți cu prognostic destul de rezervat a sporit rata de rezolvare nonoperatorie a leziunilor de ficat și splină cu 18,1%.

Rolul hemodiafiltrării în tratamentul insuficienței renale.

Autor: Natalia Cornea.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Adrian Tănase.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul a permis demonstrarea, pentru prima dată în Republica Moldova, a rolului HDF în tratamentul pacienților cu IRA și IRC.

Medicină socială și management

Optimizarea activității serviciului de neurologie și neurochirurgie prin aplicarea tehnologiilor informaționale.

Autor: Andrei Uncuța.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar Constantin Ețco.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar Mihai Gavrițiu.

Noutatea și originalitatea științifică: În scopul realizării obiectivelor propuse, au fost analizați indicatorii principali de activitate a INN în condițiile implementării SIM pentru identificarea problemelor majore; argumentate direcțiile de dezvoltare a SIM și formele organizatorice noi de prestare a asistenței medicale populației; studiată concepția lucrătorilor medicali referitor la eficiența aplicării SIM; determinată opinia pacienților privind calitatea asistenței medicale prestate.

Tehnologii telemedicale în sistemul educațional și de sănătate.

Autor: Oleg Lozan.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Consultanți științifici: doctor habilitat, profesor universitar, Ion Ababii.

doctor habilitat, profesor universitar, Constantin Găindric.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în Republica Moldova a fost efectuat un studiu complex al problemei implementării tehnologiilor telemedicale și a diferitor metode de învățământ medical la distanță prin videoconferințe și bazat pe Web – toate domenii de pionierat în cercetarea și practica națională. Au fost studiate aspectele manageriale, juridice, sociologice și didactice de gestionare a aplicațiilor telemedicale, precum și beneficiile implementării tehnologiilor telemedicale, conceptele și planurile de acțiuni strategice de realizare.

Tendențele mortalității cauze de deces în Republica Moldova anii 1965-2010.

Autor: Olga Penina.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Dumitru Tintiu.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Gheorghe Paladi.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată sunt analizate schimbările de lungă durată ale mortalității în Moldova în baza unor indicatori corect evaluați; sunt elaborate evaluările alternative ale indicatorilor de mortalitate, bazate pe corectarea evaluărilor oficiale, ce țin cont de problemele subînregistrării deceselor la vârstele infantilă și avansată; pentru prima dată a fost utilizată metoda de clasificare dublă a posteriori a cauzelor de deces în scopul reconstituirii continuității seriilor statistice ale decedaților pentru Republica Moldova; sunt determinate particularitățile generale și cele specifice ale dinamicii mortalității și legătura lor cu evenimentele social-economice și politice pentru a doua jumătate a secolului XX și începutul secolului XXI; sunt stabilite cauzele de deces și grupele de vârstă ce determină valorile scăzute ale speranței de viață în Republica Moldova față de indicatorii respectivi din țările de vest.

Aspecte medico-sociale ale sănătății copilului orfan în Republica Moldova.

Autor: Irina Malanciuc.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Tudor Grejdianu.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Domnica Ginu.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în Republica Moldova au fost studiate aspectele medico-sociale ale sănătății și dezvoltării copiilor orfani, aflați în îngrijire rezidențială; fundamentate noțiunile: "copil orfan biologic", "copil orfan social", "abandon"; au fost analizați factorii și cauzele orfanajului social, circumstanțele producerii abandonului; a fost elaborat și fundamentat sistemul de măsuri de colaborare intersectorială pentru prevenirea orfanajului social și a consecințelor îngrijirii rezidențiale a copilului.

Boli interne

Particularități clinico-hemodinamice și funcționale ale rinichilor în ciroză hepatică

Autor: Lilia Vlasov.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Sergiu Matcovschi.

Noutatea și originalitatea științifică: A constatat în determinarea valorilor plasmatiche ale ET-1, PGE-2, dozarea enzimelor urinare la pacienții cu ciroză hepatică, evaluarea indicilor de rezistență și de pulsilitate pe arterele renale în dependență de scorul Child-Pugh al cirozei hepatice, de factorii precipitanți ai complicațiilor renale.

Neurochirurgie

Navigarea ultrasonografică intraoperatorie în tratamentul chirurgical al tumorilor intracerebrale.

Autor: Vasile Galearschi.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Vasile Zapuhlîh.

Noutatea și originalitatea științifică: S-au efectuat cercetări științifice orientate spre determinarea eficacității reperajului sonografic pentru optimizarea tratamentului chirurgical al pacienților cu tumori intracerebrale.

Neurologie

Migrena cronică și tulburările vegetative asociate (studiu epidemiologic, clinico-neurofiziologic și terapeutic).

Autor: Stela Odobescu.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Consultanți științifici: doctor habilitat, profesor universitar, Stanislav Groppa,
doctor habilitat, profesor universitar, Victoria Lacusta.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată a fost stabilită prevalența migrenei episodice și cronice în RM; a fost demonstrat că la pacienții cu migrenă cronică există particularități specifice ale manifestărilor clinice, profilului vegetativ, ale reglării vegetative în sistemul cardiovascular și ale stării funcționale a sistemului trigeminal; a fost realizat în premieră tratamentul nonfarmacologic placebo-controlat al pacienților cu migrenă cronică prin stimulare electrică transcraniană.

Chirurgie pediatrică

Diagnosticul diferențial și tratamentul chirurgical etiopatogenic individual adaptat al sindromului de colostază cronică la copil.

Autor: Gavril Boian.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Eva Gudumac.

Noutatea și originalitatea științifică: Estimează valoarea informativ-diagnostică a metodelor de examinare clinico-paraclinică generală și loco-regională, demonstrând prioritatea atitudinii etiopatogenic individual adaptate în diagnosticul și tratamentul SCC la copil.

Pediatrie

Sindromul de insuficiență cardiacă la copii cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară arterială: particularități fiziopatologice, clinico-evolutive, terapeutice și prognostice.

Autor: Ina Palii.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Petru Stratulat.
doctor habilitat, conferențiar universitar, Eleonora Vataman.

Noutatea și originalitatea științifică: Sunt în premieră elucidate mecanismele fiziopatologice (activarea neuroendocrină, citokinele proinflamatorii și stresul oxidativ) implicate în evoluția sindromului de ICC pe fundal de MCC și HTPA de diferit grad. Problema științifică soluționată în teză: Excelarea mecanismelor fiziopatologice respective a permis identificarea căilor posibile de corecție a sindromului de ICC asociat cu HTPA în scopul ameliorării prognozei, evidențierea predictorilor severității.

Artrita juvenilă idiopatică: particularitățile clinico-evolutive, ale sistemelor endogene de oxidare/antioxidare, oxidului nitric și eficacitatea managementului curativ.

Autor: Angela Drușca.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Nineli Revenco.

Noutatea și originalitatea științifică: Aprecierea importanței clinice și diagnostice a determinării scorurilor radiologice – Steinbrocker și Sharp în AJI, identificarea factorilor de prognostic favorabil și nefavorabil al evoluției AJI; determinarea rolului stresului oxidativ în patogenia AJI. Problema științifică importantă soluționată în teză. A fost elucidat rolul stresului oxidativ și NO în patogenia AJI. Preparatul antioxidant a influențat pozitiv asupra indicilor prooxidanți și a stopat evoluția leziunilor articulare.

Aprecierea variabilității ritmului cardiac și eficacitatea betablocantelor la copiii cu tulburări funcționale cardiace și prolaps de valvă mitrală.

Autor: Lilia Romanciuc.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Nineli Revenco.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Aurel Grosu.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră s-a purces la evaluarea și interpretarea caracteristicilor clinico-hemodinamice și vegetative ale copiilor cu PVM, la care s-a operat determinarea parametrilor spectrali și statistici de VRC prin Holter-monitoring ECG. S-a testat impactul medicației cu un beta-blocant cardioselectiv – bisoprolol – asupra parametrilor de VRC.

Aspecte clinico-evolutive și factorii de risc în hipertensiunea arterială la copii.

Autor: Lucia Pîrțu.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Marcu Rudi.

Noutatea și originalitatea științifică: A constat în faptul că pentru prima dată în RM s-au studiat factorii de risc în HTA la copii în funcție de zona geografică și mediul de trai. În procesul de investigație a fost inclusă o categorie de copii cu valori tensionale superioare admisibile pentru vârstă, considerate ca stare fiziologică, dar care în timp au risc înalt de a dezvolta HTA. Au fost evidențiate particularitățile clinico-anamnesticale ale bolii, prezența comorbidităților, stabilirea indicilor de prognostic în afectarea organelor-țintă.

Oncologie și radioterapie

Managementul diagnosticului precoce și optimizarea screeningului multilateral în cancerul de prostată.

Autor: Cornel Iurcu.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Victor Cernat.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Anatol Mustea.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în R.M. au fost studiate aspecte de diagnostic precoce și optimizarea screeningului în cancerul prostatei. Au fost studiate particularitățile diagnostic diferențial și clinico-diagnostice ale neoplasmelor prostatei. S-au determinat metodele optimale pentru diagnosticul precoce și de screening în cancerul de prostată la bărbații după 50 de ani.

Aspecte clinico-genetice ale cancerului tiroidian.

Autor: Rodica Mîndruța-Stratan.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Nicodim Belev.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Gheorghe Țîbîrnă.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în Republica Moldova au fost studiate aspectele epidemiologice, caracteristicile clinico-instrumentale și de diagnostic patomorfologic al carcinomului tiroidian non-medular; a fost menționată și studiată entitatea nozologică de carcinom tiroidian non-medular familial, a fost descris și sistematizat grupul de pacienți și membrii familiilor lor, afectați de carcinom tiroidian non-medular.

Stomatologie

Tratamentul complex în reabilitarea pacienților cu parodontite marginale cronice.

Autor: Sergiu Ciobanu.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Gheorghe Nicolau.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost evaluată situația epidemiologică a APM, inclusiv a PMC, în Republica Moldova în ansamblu în decurs de 17 ani (1990-2007) și în special în cele 3 zone geografice în perioada anilor 2000 –2008. Au fost determinați și unii indici în evoluția APM. Ca rezultat al acestui studiu, au fost evidențiate formele clinice ale PMC la persoane sub 30 de ani, ceea ce denotă o “întinerire” a PMC, urmată de o pierdere timpurie a dinților. Au fost studiate modificările patomorfologice în PMC. S-au determinat microorganismele parodontopatogene. A fost instituit, elaborat și implementat algoritmul tratamentului complex în reabilitarea pacienților cu PMC în baza tratamentului inițial (conservator), chirurgical, protetic, și tratamentul de menținere. A fost propus un nou remediu antiinflamator în tratamentul local al PMC (MD 2855 G2 din 2005.09.30). A fost elaborată și aprobată o nouă metodă de regenerare tisulară ghidată (RTG), utilizând un biomaterial osteogenic modern - compoziția nano-structurală colagen-apatită - LitAr. A fost introdusă metoda computerizată de evaluare în dinamică a densității (densitometria) osului alveolar în general și, în special, în zona amplasării materialului de adădire. Au fost elaborate și propuse noi scheme (individualizate) de tratament pre- și postoperatoriu. În baza rezultatelor proprii și ale experienței clinicilor parodontologice la nivel internațional, a fost propus un nou concept de asistență parodontologică în Republica Moldova, al cărui scop fiind reabilitarea pacienților cu PMC.

Sporirea eficienței tratamentului chirurgical al osteomielitei posttraumatice ale mandibulei.

Autor: Mihail Radzichevici.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Dumitru Șcerbatiuc.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost studiată frecvența și caracterul apariției osteomielitei posttraumatice a mandibulei la pacienți în baza datelor secției Chirurgie OMF a CNȘPMU; s-a apreciat eficiența utilizării diferitor metode în tratamentul complex al pacienților cu osteomielită posttraumatică a mandibulei. Semnificația teoretică: s-au determinat germenii microbieni mai frecvent implicați în procesul inflamator și sensibilitatea lor la antibiotice cu recomandarea utilizării antibioticelor optime în tratamentul complex al osteomielitei posttraumatice a mandibulei.

Evaluarea compuşilor coordinațivi ai zincului și vanadiului la stimularea proceselor osteoregenerative în țesuturile parodontale și la utilizarea implanturilor din titan.

Autor: Gheorghe Granciu.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Aurelian Gulea.

doctor habilitat, conferențiar universitar, Pavel Godoroja.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată s-a efectuat un studiu complex, multiplanic de cercetare, ceea ce a permis detalizarea patogenezei parodontitei marginale cronice elucidarea schimbărilor metabolice la nivelul țesutului și celulelor osoase și obținerea unei orientări terapeutice mai precise la utilizarea remediilor osteoregeneratoare noi, ce au la bază compuși coordinațivi ai metalelor de tranziție.

Igienă

Evaluarea igienică a condițiilor instruirii în școlile profesionale din industria ușoară și argumentarea măsurilor de asanare a lor.

Autor: Mariana Tutunaru.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Nicolae Opopol.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost studiată starea de sănătate în relație cu factorii mediului ocupațional așa ca: planurile de studii și orele lecțiilor, condițiile de instruire și habituale, starea alimentației și statutul nutrițional. Efectuarea sondajelor printre eleve a permis acumularea datelor referitor la aprecierea

gradului de complexitate al disciplinelor predate, aprecierea anturajului familial și statutului social, comportamentul alimentar, riscant.

Estimarea igienică a stării de sănătate a copiilor în relație cu calitatea apei potabile.

Autor: Vladimir Bernic.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Friptuleac Grigore.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Stratulat Petru.

Noutatea și originalitatea științifică a studiului actual se deosebește prin complexitatea investigațiilor și a problemelor elucidate într-o nouă direcție de cercetare în sănătatea publică, ce vizează „diagnosticul igienic” al relațiilor existente dintre factorii de mediu și starea de sănătate a populației. În premieră, pentru republică, a fost estimată relația cauză-efect dintre compoziția chimică a apei potabile și indicii stării de sănătate a copiilor. A fost estimat riscul de îmbolnăvire a copiilor care folosesc în scop potabil apă cu diferită compoziție chimică.

Cardiologie și reumatologie

Elasticitatea arterială și indicii hemodinamicii centrale: evaluare și concepte patofiziologice de interdependență.

Autor: Nicolae Ciobanu.

Gradul științific: doctor habilitat în medicină.

Noutatea și originalitatea științifică: În premieră s-a evaluat caracterul corelării indicilor elasticității arterelor periferice mari și mici cu parametrii geometrici și funcționali ai cordului la pacienții cu disfuncție diastolică sau sistolică, precum și influența diferitor formule de tratament. Valoarea aplicativă a lucrării: Este demonstrată importanța dereglărilor elasticității arteriale în dezvoltarea dereglărilor hemodinamice, care pot redresa prin intermediul tratamentului hipolipemiant și antihipertensiv.

Spectrul anemiilor în lupusul eritematos sistemic la femei.

Autor: Elena Samahvalov.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Minodora Mazur.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Ion Corcimaru.

Noutatea și originalitatea științifică: De pe pozițiile unui studiu analitic au fost evaluate în ansamblu tabloul clinic și paraclinic la pacienții cu LES și anemie. O inițiativă de premieră a fost evaluarea activității bolii după un instrument specific pentru diagnosticul anemiei – SLAM. Lucrarea a delimitat și specificat spectrul anemiilor prezente în evoluția LES atât prin utilizarea indicilor clasici – hemoglobină, hematocritul, ferul seric, feritina, cât și unor teste mai noi – eritropoietina. Problema științifică importantă soluționată în teză. Au fost evidențiate tipurile anemiilor la pacienții cu lupus eritematos sistemic. A fost elucidat rolul eritropoietinei în patogenia anemiei bolii cronice.

Antagonist al receptorilor versus inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei II: impactul asupra interrelației insulinorezistență-disfuncție diastolică în hipertensiunea arterială esențială.

Autor: Diana Sasu.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Alexandru Carauș.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost evaluată acțiunea unui ARAII nou Eprosartan asupra: funcției diastolice, insulinorezistenței. A fost estimat impactul asupra interrelației insulinorezistență – disfuncție diastolică în HTA esențială.

Ortopedie și traumatologie

Tratamentul chirurgical în complexul de recuperare a bolnavilor cu sechele cicatriceale în regiunea locomotorului.

Autor: Octavian Cirimpei.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Ion Marin.

Consultant științific: doctor habilitat, conferențiar universitar, Antoși Nicolae.

Noutatea și originalitatea științifică: În scopul realizării obiectivelor propuse, au fost studiate manifestările cicatriciale postcombustionale la locomotor și eficiența tratamentului chirurgical în dependență de localizarea acestora. În premieră țesuturile expandate tradițional au fost supuse tratamentului adjuvant cu lumină polarizată policromată incoerentă, apoi examinate histologic și prin microscopie electronică.

Obstetrică și ginecologie

Aspectele evolutiv-clinice și optimizarea conduitei sarcinii și nașterii la gravidele cu hepatita B cronică.

Autor: Irina Castraveț.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Olga Cernetchi.

Consultant științific: doctor habilitat, profesor universitar, Victor Pîntea.

Noutatea și originalitatea științifică: Studiul realizat a permis, pentru prima dată în RM, stabilirea rolului HVBC în aprecierea complexă a evoluției sarcinii și nașterii.

Deficitul de fier ca factor de risc în dezvoltarea hipogalactiei.

Autor: Aldiabat Mohammad.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Valentin Friptu.

Noutatea și originalitatea științifică: Constă în stabilirea caracteristicilor specifice ale parametrilor hematologici și endocrini, la sfârșitul trimestrului trei de sarcină, ce determină dezvoltarea hipogalactiei primare în perioada postpartum; în baza studiului integral al indicatorilor sistemului endocrin și hematologic, s-a stabilit rolul anemiei feriprive în dezvoltarea hipogalactiei; pentru prima dată, a fost dovedită eficiența lactogenică a tratamentului complex al anemiei feriprive cu fier și acid folic în timpul sarcinii și perioadei postpartum.

Epidemiologie

Evaluarea particularităților epidemiologice ale infecției HIV asociate cu hepatitele virale B și C.

Autor: Vladimir Guriev.

Gradul științific: doctor în medicină.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră au fost obținute rezultate originale privind morbiditatea prin hepatitele virale parenterale B și C la persoanele infectate cu HIV în dependență de localitate, gen, ocupație și vârstă. Au fost determinate și evaluate particularitățile virusologice și statusul imun la aceste categorii de persoane infectate, inclusiv gradul de influență a hepatitelor virale B și C asupra evoluției infecției cu HIV. Semnificația teoretică: Rezultatele obținute au permis de a evidenția noi particularități epidemiologice, virusologice și imunologice ale infecției HIV asociate cu HVB și HVC în teritoriu hiperendemic pentru aceste infecții.

Dermatologie și venerologie

Sifilisul latent recent și diagnosticul diferențial cu reacțiile serologice fals pozitive.

Autor: Oleg Tabuica.

Gradul științific: doctor în medicină.

Conducător științific: doctor habilitat, profesor universitar, Gheorghe Mușet.

Noutatea și originalitatea științifică: Optimizarea diagnosticului serologic al sifilisului latent permite stabilirea promptă a diagnosticului și, pe de altă parte, evitarea tratamentului nejustificat la pacienții cu RSFP, ceea ce va îmbunătăți nivelul asistenței medicale. Utilizarea testului imunoblot cu aprecierea IgM la pacienții cu serorezistență a optimizat diagnosticul serologic la acest contingent de pacienți și conduita lor terapeutică ulterioară.

Anesteziologie și reanimare**Clinica și terapia intensivă a sindromului HELLP și a complicațiilor lui.****Autor:** Viorica Coșpormac.**Gradul științific:** doctor în medicină.**Conducător științific:** doctor habilitat, profesor universitar, Victor Cojocaru.**Consultant științific:** doctor habilitat, profesor universitar, Olga Cernetchi.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost determinați factorii de risc în declanșarea sindromului și a complicațiilor lui; au fost stabilite evoluția clinică a sindromului HELLP și corelația dintre dezechilibrele metabolismului hidro-electrolitic, acido-bazic și gazos cu gradul de severitate și perioada perinatală ale sindromului HELLP. S-au demonstrat repercusiunile nocive ale microangiopatiei diseminate asupra hemostazei la pacientele cu sindromul HELLP.

Președintele CNAA, academician Valeriu Canțer

Рекомендации для авторов!

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 mărimea 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 primite 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 tabelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografii, 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 (мнению, предложению, 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;
 - c) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - d) 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. Ștefan 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 – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciochină**, 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 – **Ion Iliciuc**, profesor universitar, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Virnav, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Ion Moldovanu**, profesor universitar, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, doctor în medicină, 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. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Oleg Barbă**, director

14. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

15. Centrul Health Forever International.

Adresa juridică: MD 2024, Chișinău, str. A. Doga, 24.

Reprezentant – **Mihai Ciocanu**, 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 28.11.2012

Format 60x84/8

Coli de tipar 39,5

Tiraj 150 ex.

Comanda 89

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8