

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

1(58)/2018

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

CHIȘINĂU 2018

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țibîrnă, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

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

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

COLEGIUL DE REDACȚIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexandru Eremia, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Aurel Grosu, prof. univ., Republica Moldova

Aurel Ivan, prof. univ., Iași, România

Bogdan Popa, prof. univ., București, România

Camelia Diaconu, prof. univ., București, România

Constantin Iavorschi, prof. univ., Republica Moldova

Constantin Spînu, prof. univ., Republica Moldova

Ecaterina Amosova, prof. univ., m. c. ANȘU, Kiev, Ucraina

Elena Stoica-Mustafa, prof. univ., București, România

Ghenadie Curocicchin, prof. univ., Republica Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof. univ., Republica Moldova

Gheorghe Rojnovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ian Toma, prof. univ., Washington, SUA

Ion Bahnarel, prof. univ., Republica Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ion Țibîrnă, prof. univ., Republica Moldova

Irinel Popescu, prof. univ., București, România

Liviu Grib, prof. univ., Republica Moldova

Marianna Karamanou, prof. univ., Creta, Grecia

Marin Burlea, prof. univ., Iași, România

Mihai-Leonida Neamțu, prof. univ., Sibiu, România

Minodora Mazur, prof. univ., Republica Moldova

Nicolae Costin, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Ninel Revenco, prof. univ., Republica Moldova

Norina Consuela Furna, prof. univ., Iași, România

Olga Cernetchi, prof. univ., Republica Moldova

Olga Tagadiuc, prof. univ., Republica Moldova

Ricard Cervera, prof. univ., Barcelona, Spania

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

Roger Levy, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf. cercet., Republica Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., Republica Moldova

Victor Vove, prof. univ., Republica Moldova

Vladimir Poleacov, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

Leonid Chișlaru, conf. univ., Republica Moldova

Angela Cracea, asist. univ., Republica Moldova

SECRETAR RESPONSABIL NUMĂRULUI

Minodora Mazur, prof. univ., Republica Moldova

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик МАН, Республика Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик МАН, Республика Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик МАН, Республика Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Георге Гидирим, проф., академик МАН, Республика Молдова

Теодор Фурдуй, проф., академик МАН, Республика Молдова

Георге Палади, проф., академик МАН, Республика Молдова

Ева Гудумак, проф., академик МАН, Республика Молдова

Михай Попович, проф., академик МАН, Республика Молдова

Владимир Хотиняну, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Николае Опопол, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Еремия Зота, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Ион Корчимару, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виорел Присакарь, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виктор Гикавий, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Александр Еремия, проф., Клуж-Напока, Румыния

Аурел Гросу, проф., Республика Молдова

Аурел Иван, проф., Ясы, Румыния

Богдан Попа, проф., Бухарест, Румыния

Камелия Диакону, проф., Бухарест, Румыния

Константин Яворски, проф., Республика Молдова

Константин Спыну, проф., Республика Молдова

Екатерина Амосова, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

Елена Стойка-Мустафа, проф., Бухарест, Румыния

Генадие Курочкин, проф., Республика Молдова

Георге Чиобану, проф., Республика Молдова

Георге Рожновану, проф., Республика Молдова

Ян Тома, проф., Вашингтон, США

Ион Бахнарел, проф., Республика Молдова

Ион Молдовану, проф., Республика Молдова

Ион Цыбырнэ, проф., Республика Молдова

Иринел Попеску, проф., Бухарест, Румыния

Ливью Грив, проф., Республика Молдова

Марианна Караману, проф., Крета, Греция

Марин Бурля, проф., Ясы, Румыния

Михай-Леонида Нямцу, проф., Сибиу, Румыния

Минодора Мазур, проф., Республика Молдова

Николае Костин, проф., Клуж-Напока, Румыния

Нинел Ревенко, проф., Республика Молдова

Норина Консуэла Фурна, проф., Ясы, Румыния

Олга Чернецки, проф., Республика Молдова

Олга Тагадюк, проф., Республика Молдова

Ричард Червера, проф., Барселона, Испания

Роберт Пьет ван Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Рожер Леви, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

Валентина Стратан, конф., Республика Молдова

Виктор Ботнару, проф., Республика Молдова

Виктор Вовк, проф., Республика Молдова

Владимир Поляков, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

Леонид Кышлару, конф., Республика Молдова

Анжела Крача, асист., Республика Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Минодора Мазур, проф., Республика Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

Stanislav Groppa, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Teodor Furdui, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Gheorghe Paladi, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Eva Gudumac, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Mihai Popovici, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Nicolae Opopol, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Eremia Zota, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Ion Corcimaru, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Viorel Prisacari, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Victor Ghicavii, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Grosu, prof., Republic of Moldova

Aurel Ivan, prof., Iasi, Romania

Bogdan Popa, prof., Bucuresti, Romania

Camelia Diaconu, prof., Bucuresti, Romania

Constantin Iavorschi, prof., Republic of Moldova

Constantin Spînu, prof., Republic of Moldova

Ecaterina Amosova, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ukraina

Elena Stoica-Mustafa, prof., Bucuresti, Romania

Ghenadie Curocicchin, prof., Republic of Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof., Republic of Moldova

Gheorghe Rojnovanu, prof., Republic of Moldova

Ian Toma, prof., Washington, USA

Ion Bahnarel, prof., Republic of Moldova

Ion Moldovanu, prof., Republic of Moldova

Ion Tibirna, prof., Republic of Moldova

Irinel Popescu, prof., Bucuresti, Romania

Liviu Grib, prof., Republic of Moldova

Marianna Karamanou, prof., Creta, Grece

Marin Burlea, prof., Iasi, Romania

Mihai-Leonida Neamțu, prof., Sibiu, Romania

Minodora Mazur, prof., Republic of Moldova

Nicolae Costin, prof., Cluj-Napoca, Romania

Ninel Revenco, prof., Republic of Moldova

Norina Consuela Furna, prof., Iasi, Romania

Olga Cernetchi, prof., Republic of Moldova

Olga Tagadiuc, prof., Republic of Moldova

Ricard Cervera, prof., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf., Republic of Moldova

Victor Botnaru, prof., Republic of Moldova

Victor Vove, prof., Republic of Moldova

Vladimir Poleacov, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

Leonid Chișlaru, conf., Republic of Moldova

Angela Cracea, asist., Republic of Moldova

EXECUTIV EDITOR OF NUMBER

Minodora Mazur, prof., Republic of Moldova

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Gregory Tsoucalas, Halil Tekiner, Konstantinos Markatos, Theodoros Papaioannou, Marianna Karamanou.* Eugenie în vechea cultură indiană a triburilor ariene. *Gregory Tsoucalas, Halil Tekiner, Konstantinos Markatos, Theodoros Papaioannou, Marianna Karamanou.* Eugenics in the ancient indian culture of aryan tribes. *Грегори Тсоукалас, Халил Текинер, Константинос Маркатос, Теодорос Папайоанну, Марианна Караману.* Евгеники в древнеиндийской культуре арийских племен. 10
- Diaconu Camelia, Iftimie Georgiana.* Afectarea pulmonară în vasculitele sistemice. *Diaconu Camelia, Iftimie Georgiana.* Pulmonary affection in systemic vasculitis. *Дьякону Камелия, Ифтимие Джорджиана.* Легочная повреждение в системных васкулитах. 13
- Vetрилă Snejana, Mazur-Nicorici Lucia, Grib Liviu, Mazur Minodora, Spinei Larisa.* Particularități și perspective de monitorizare a pacienților cu risc cardiovascular în asistența medicală primară. *Vetrila Snejana, Mazur-Nicorici Lucia, Grib Liviu, Mazur Minodora, Spinei Larisa.* Particularities and perspectives of monitoring patients with cardiovascular risk in the primary medical assistance. *Ветрилэ Снежана, Мазур-Никорич Лучия, Гриб Ливиу, Мазур Минодора, Спинеи Лариса.* Особенности и перспективы наблюдения пациентов с сердечно-сосудистым риском на этапе первичной медицинской помощи. 18
- Revenco Ninel, Croitoru Ana, Ușacov Inna.* Sindromul PANDAS la copii (caz clinic). *Revenco Ninel, Croitoru Ana, Ușacov Inna.* PANDAS syndrome in children (clinical case). *Ревенко Нинель, Кроитору Ана, Ушаков Инна.* Синдром PANDAS у детей (клинический случай). 23
- Munteanu Diana, Stamati Adela, Palii Ina, Revenco Ninel, Ușurelu Natalia, Vudu Lorina.* Complicațiile obezității la copii și adolescenți. *Munteanu Diana, Stamati Adela, Palii Ina, Revenco Ninel, Ușurelu Natalia, Vudu Lorina.* Complications of obesity in children and adolescents. *Мунтяну Диана, Стамати Адела, Ина Палий, Ревенко Нинел, Ушурелу Наталья, Вуду Лорина.* Осложнения ожирения у детей и подростков. 26
- Călcii Cornelia, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Sprincean Mariana, Lupușor Nadejda, Nanii Maria, Andreev Anastasia.* Factorii de risc predictivi pentru dezvoltarea epilepsiei la copii. *Calcii Cornelia, Hadjiu Svetlana, Revenco Ninel, Sprincean Mariana, Lupușor Nadejda, Nanii Maria, Andreev Anastasia.* Risk factors predicting development of epilepsy in children. *Кэлкий Корнелия, Хаджиу Светлана, Ревенко Нинел, Спрынчан Мариана, Лупушор Надежда, Наний Мария, Андреев Анастасия.* Факторы риска, предрасполагающие к развитию эпилепсии у детей. 31

- Chiriac Andrian, Palii Ina, Revenco Ninel, Gladun Sergiu, Golovin Boris, Glavan Ruxanda, Madonici Veaceslav, Morar Victoria, Eșanu Valeriu, Eșanu Veronica.* Managementul contemporan al diabetului zaharat la copii și adolescenți. *Chiriac Andrian, Palii Ina, Revenco Ninel, Gladun Sergiu, Golovin Boris, Glavan Ruxanda, Madonici Veaceslav, Morar Victoria, Esanu Valeriu, Esanu Veronica.* Modern management of diabetes mellitus in children and adolescents. *Кириак Андриан, Палий Ина, Ревенко Нинел, Гладун Сергей, Головин Борис, Главан Руксанда, Мадонич Вячеслав, Морар Виктория, Ешану Валериу, Ешану Вероника.* Современная организация медицинской помощи детям и подросткам с сахарным диабетом. 35
- Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Bejan Nadejda, Foca Silvia, Lupușor Nadejda, Călcii Cornelia, Tihai Olga, Revenco Ninel.* Particularitățile accidentului vascular cerebral la copii cu displazii ereditare ale țesutului conjunctiv. *Sprincean Mariana, Hadjiu Svetlana, Bejan Nadejda, Foca Silvia, Lupușor Nadejda, Calcii Cornelia, Tihai Olga, Revenco Ninel.* Peculiarities of stroke in children with hereditary dysplasia of connective tissue. *Спрынчан Мариана, Хаджиу Светлана, Бежан Надежда, Фока Силвия, Лупушор Надежда, Кэлкый Корнелия, Тихай Ольга, Ревенко Нинел.* Особенности инсульта у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани. 39
- Racoviță Stela, Sprincean Mariana, Moșin Veceslav, Hadjiu Svetlana, Barbova Natalia, Halabudenco Elena, Mișina Ana, Samoilenko Tatiana, Chesov Elena, Guțuleac Radu, Revenco Ninel.* Polimorfism clinic și variații citogenetice în infertilitatea masculină cauzată de sindromul Klinefelter. *Racovita Stela, Sprincean Mariana, Mosin Veceslav, Hadjiu Svetlana, Barbova Natalia, Halabudenco Elena, Misina Ana, Samoilenko Tatiana, Chesov Elena, Guțuleac Radu, Revenco Ninel.* Clinical and cytogenetic polymorphism in male infertility caused by Klinefelter's syndrome. *Раковицэ Стела, Спрынчан Мариана, Мошин Вячеслав, Хаджиу Светлана, Барбова Наталья, Халабуденко Елена, Мишина Ана, Самойленко Татьяна, Кесов Елена, Гуцуляк Раду, Ревенко Нинель.* Клинико-цитогенетический полиморфизм в мужском бесплодии, вызванный синдромом Клайнфелтера. 44
- Romanciuc Lilia, Revenco Ninel.* Semnele fenotipice și manifestările cardiovasculare la pacienții cu prolaps de valvă mitrală. *Romanciuc Lilia, Revenco Ninel.* Phenotypic features and cardiovascular manifestations at patients with mitral valve prolapsed. *Романчук Лилия, Ревенко Нинель.* Фенотипические признаки и сердечнососудистые проявления у пациентов с пролапсом митрального клапана. 49
- Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Călcii Cornelia, Olaru Tamara, Lupușor Nadejda, Feghiu Ludmila, Grîu Corina, Beniș Svetlana, Tihai Olga, Bejan Nadejda, Revenco Ninel.* Durerea de cap epileptică: o formă de convulsii la copii. *Hadjiu Svetlana, Sprincean Mariana, Calcii Cornelia, Olaru Tamara, Lupușor Nadejda, Feghiu Ludmila, Griu Corina, Benis Svetlana, Tihai Olga, Bejan Nadejda, Revenco Ninel.* Epileptic headaches: a form of seizures in children. *Хаджиу Светлана, Спрынчан Мариана, Кэлкый Корнелия, Олару Тамара, Лупушор Надежда, Фегиу Людмила, Грыу Корина, Бениш Светлана, Тихай Ольга, Бежан Надежда, Ревенко Нинел.* Эпилептическая головная боль: конвульсивная форма у детей. 53

- Ghicavii Victor, Stratu Ecaterina, Corețchi Ianoș.** Argumentarea necesității aprobării și susținerii programului național de cercetări științifice în domeniul medicamentului și dezvoltării industriei farmaceutice în Republica Moldova. **Ghicavii Victor, Stratu Ecaterina, Corețchi Ianos.** Argumentation of the necessity of approval and support of the national scientific program of research in the medicine domain, and of development of pharmaceutical industry in the Republic of Moldova. **Гикавий Виктор, Страту Екатерина, Корецки Янош.** Аргументы необходимости утверждения и поддержки национальной научной программы исследований в области лекарств и развития фармацевтической промышленности в Республике Молдова. 59
- Ucraințev Violetta, Țibîrnă Ion, Eșanu Loretta, Postoronica Svetlana.** Pancreatită cronică forma algică cu sindrom neuroastenic și afecțiuni asociate gastroduodenale. **Ucraințev Violetta, Țibirna Ion, Esanu Loretta, Postoronica Svetlana.** Chronic pancreatitis painful form with neurasthenic syndrome and associated gastroduodenal disorders. **Украинцев Виолетта, Цибырнэ Ион, Ешану Лоретта, Посторонка Светлана.** Хронический панкреатит болевой формы с неврастеническим синдромом и сопутствующие гастродуоденальные поражения. 63
- Bugai Rodica, Țibîrnă Ion.** Factorii genetici în pancreatologia contemporană. **Bugai Rodica, Țibirna Ion.** Genetic factors in contemporary pancreatology. **Бугай Родика, Цибырнэ Ион.** Генетические факторы в современной панкреатологии. 67
- Bugai Rodica, Țibîrnă Ion.** Mortalitatea și letalitatea prin boli digestive în populația Republicii Moldova în perioada anilor 2012-2016. **Bugai Rodica, Țibirna Ion.** Mortality and lethality of digestive diseases in the population of the Republic of Moldova in the period 2012-2016. **Бугай Родика, Цибырнэ Ион.** Смертность, вызванное желудочно-кишечными заболеваниями у населения Республики Молдовы в период 2012-2016 годов. 78
- Iavorschi Constantin, Șincarenco Irina.** Aspecte privind optimizarea și perspectivele reale ale abordărilor interdisciplinare de tratament și reabilitare a copiilor cu patologii respiratorii – purtători ai infecției tuberculoase latente (revista literaturii și materialele autorilor). **Iavorschi Constantin, Șincarenco Irina.** Aspects regarding optimization and real perspectives of the interdisciplinary approaches and rehabilitation of children with respiratory pathology – carriers of latent tuberculosis infection (literature review and authors materials) **Яворски Константин, Шинкаренко Ирина.** О возможностях оптимизации и реальных перспективах междисциплинарных подходов к лечению и реабилитации детей с респираторной патологией - носителей латентной туберкулезной инфекции (обзор литературы и собственные материалы). 84
- Dumitraș Vasile.** Aspecte medicale ale seismului. **Dumitras Vasile.** Medical aspects of earthquake. **Думитраш Василе.** Медицинские аспекты землетрясения 90
- Margine Leonid, Grejdean Tudor, Rusnac Ana.** Particularitățile de finanțare a sistemului de sănătate din Republica Moldova. **Margine Leonid, Grejdean Tudor, Rusnac Ana.** The financing peculiarities of the health system in Republic of Moldova. **Маржине Леонид, Греждиан Тудор, Руснак Ана.** Особенности финансирования системы здравоохранения в Республике Молдова. 94

- Loghin-Oprea Natalia.** Performanța criteriilor de clasificare a miopatiilor inflamatorii idiopatice ACR/EULAR 2017 în practica clinică. **Loghin-Oprea Natalia.** Performance of classification criteria of idiopathic inflammatory myopathi ACR/EULAR 2017 in clinical practice. **Логин-Опря Наталья.** Критерии классификации идиопатических инфламаторных миопатии ACR/EULAR 2017 в клинической практике. 98
- Ciobanu Elena, Croitoru Cătălina, Crițcaia Tatiana, Anghel Tamara.** Aspecte în utilizarea computerului de către tineri. **Ciobanu Elena, Croitoru Catalina, Critcaia Tatiana, Anghel Tamara.** Aspects in the use of the computer by young people. **Чобану Елена, Кроитору Кэтэлина, Крицкая Татьяна, Ангел Тамара.** Аспекты использования компьютера молодежью. 101
- Margine Leonid, Grejdean Tudor, Spînu Dorin.** Emigrarea studenților mediciști – pericol real pentru viitorul sistemului de sănătate din Republica Moldova. **Margine Leonid, Grejdean Tudor, Spînu Dorin.** Emigration of medical students – a real threat to the future of the health care system in Republic of Moldova. **Маржине Леонид, Греждын Tudor, Спыну Дорин.** Эмиграция студентов медиков – реальная угроза для будущего системы здравоохранения в Республики Молдова. 104
- Grejdean Tudor, Margine Leonid, Rusu Alexei, Badan Vlad.** Maladiile cronice - factor determinant în provocarea bolii cronice de rinichi. **Grejdean Tudor, Margine Leonid, Rusu Alexei, Badan Vlad.** Chronical diseases- the determinant factor that induces chronical renal diseases. **Греждын Tudor, Маржине Леонид, Русу Алексей, Бадан Влад.** Неспецифические хронические заболевания – ведущий фактор развития хронических почечных заболеваний. 108
- Negară Anatol, Grejdean Tudor, Margine Leonid, Șoric Gabriela, Badan Vlad.** Studiul dimensiunilor medico – sociale a persoanelor longevive. **Negara Anatol, Grejdean Tudor, Margine Leonid, Soric Gabriela, Badan Vlad.** The socio-medical dimensions studies of older people (80 years and over). **Негарэ Анатолий, Греждын Tudor, Маржине Леонид, Шорик Габриела, Бадан Влад.** Медико-социальные исследования пожилого населения. 111
- Chesov Elena, Bălan Greta, Ciobanu Nelly, Racoviță Stela, Crudu Valeriu.** Concordanța profilurilor de rezistență în cazurile secundare de tuberculoză versus cazurile index. **Chesov Elena, Balan Greta, Ciobanu Nelly, Racovita Stela, Crudu Valeriu.** Conformance of resistance profiles in cases of secondary tuberculoze versus index cases. **Кесов Елена, Балан Грета, Чобану Нелли, Раковица Стела, Крудю Валериу.** Соответствие профилей устойчивости в вторичных случае туберкулеза в отношении индексов случаев. 115
- Rotari Adrian, Spinei Larisa, Martalog Petru, Cenușa Florin, Rodoman Iulia.** Evaluarea comportamentului și abilităților cognitive a copiilor cu epilepsie ca criteriu al calității vieții. **Rotari Adrian, Spinei Larisa, Martalog Petru, Cenușa Florin, Rodoman Iulia.** Evaluation of cognitive abilities in children with epilepsy as a criterion of quality of life. **Ротарь Адриан, Спинеи Лариса, Марталог Петру, Ченуша Флорин, Родоман Юлия.** Оценка когнитивных способностей детей с эпилепсией как критерий качества жизни. 120

- Ciuntu Angela.** Factorul de creștere a țesutului conjunctiv în glomerulonefrită la copii. **Ciuntu Angela.** Connective tissue growth factor in glomerulonephritis in children. **Чунту Анжела.** Фактор роста соединительной ткани при гломерулонефрите у детей. 127
- Blăniță D., Hlistun V., Munteanu D., Kraskowski E., Böer R., Halabudenco E., Stratila E., Böer R., Halabudenco E., M., Barbova N., Ușurelu N.** Hipotiroidismul congenital și rolul screeningului neonatal în diagnosticul precoce în Republica Moldova. **Blanita D., Hlistun V., Мунтяну Д., Красковски Р., Халабуденко Е., Стратила Е., Бюер Р., Халабуденко Е., М., Барбова Н., Ушурелу Н.** Congenital hypothyroidism and the role of neonatal screening in early diagnosis of CH in the Republic of Moldova. **Бланица Д., Хлистун В., Мунтяну Д., Красковски Р., Халабуденко Е., Стратила М., Барбова Н., Ушурелу Н.** Врожденный гипотиреоз и роль neonatal screening в раннем диагнозе в Республике Молдова. 130
- Ciuntu Angela, Beniș Svetlana, Gavriluța Valeriu, Teaci Natalia.** Nefronoftizul juvenil la copil (caz clinic). **Ciuntu Angela, Beniș Svetlana, Gavriluța Valeriu, Teaci Natalia.** Nephronophthisis juvenile in child (clinical case). **Чунту Анжела, Бениш Светлана, Гаврилуца Валериу, Ткачь Наталья.** Ювенильный нефронофтиз у детей (клинический случай). 136
- Romanciuc Lilia.** Tahicardia paroxistică supraventriculară la copii: aspecte etiologice, patogenetice și clinice. **Romanciuc Lilia.** Supraventricular paroxysmal tachycardia: aspects of etiology, pathogenesis and clinic. **Романчук Лилия.** Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия у детей: аспекты этиологии, патогенеза и клиники. 138
- Turcu Oxana, Holban Ala, Rotari Aliona.** Tratamentul infecțiilor respiratorii acute la copii în contextual fenomenului de rezistență antimicrobiană. **Turcu Oxana, Holban Ala, Rotari Aliona.** Treatment of acute respiratory infections in children and phenomenon of antimicrobial resistance. **Турку Оксана, Холбан Ала, Ротарь Алёна.** Лечение острых респираторных инфекций у детей в контексте устойчивости к противомикробным препаратам. 143
- Sapojnic Nadejda, Bîtcă Angela, Carauș Alexandru, Carauș Mihaela.** Boala mitrală mixomatoasă: în căutarea unor soluții noi. **Sapojnic Nadejda, Bitca Angela, Caraus Alexandru, Caraus Mihaela.** Mucopolysaccharid mitral valve disease: looking for a new solutions. **Сапожник Надежда, Быткэ Анжела, Карауш Александру, Карауш Михаела.** Миксоматозная болезнь митрального клапана: поиск новых решений. 147
- Chihai Victoria.** Evaluarea eficacității tratamentului funcțional de reabilitare medicală a mâinii pentru pacienții cu artrita reumatoidă. **Chihai Victoria.** Evaluation of the effectiveness of functional rehabilitation treatment of the hand for patients with rheumatoid arthritis. **Кихай Виктория.** Оценка эффективности функционального реабилитационного лечения руки для пациентов с ревматоидным артритом. 153

Tăbîrță Alisa, Pascal Oleg, Tabirta Alisa, Pascal Oleg, Тэбырцэ Алиса, Паскал 157
Chihai Victoria. Evaluarea eficienței tratamentului de reabilitare medicală asupra statusului funcțional al pacienților cu amputații unilaterale transtibiale: studiu clinic, prospectiv.
Chihai Victoria. Evaluation of the efficiency of the treatment of medical rehabilitation on the functional status of patients with transtibial unilateral amputations: clinical, prospective study.
Олег, Кихай Виктория. Оценка эффективности лечения медицинской реабилитации на функциональном статусе больных с транстибиальным униатеральным ампутациям: клиническое, перспективное исследование.

Bitca Angela, Carauș Alexandru, Moiseeva Anna, Sapojnic Nadejda, Popescu Liuba, Carauș Mihaela, Lăcustă Alina, Dogotari Liliana. Efectele pleiotrope a denervării arterelor renale în hipertensiunea arterială rezistentă la tratament
Bitca Angela, Caraus Alexandru, Moiseeva Anna, Sapojnic Nadejda, Popescu Liuba, Caraus Mihaela, Lăcustă Alina, Dogotari Liliana. Pleiotrope effects of denaging renal arteries in treatment of the resistant arterial hypertension.
Быткэ Анжела, Карауш 163
Александру, Моисеева Анна, Сапожник Надежда, Попеску Люба, Карауш Михаела, Лэкустэ Алина, Доготарь Лилиана. Плейотропные эффекты денервирования ренальных артерии в артериальной гипертензии резистентная к лечению.

Moiseeva Anna, Carauș Alexandru, Sedaia Ecaterina, Bitca Angela, Carauș Mihaela. Combinații fixe de medicamente în continuum cardiovascular.
Moiseeva Anna, Caraus Alexandru, Sedaia Ecaterina, Bitca Angela, Caraus Mihaela. Fixed-dose combination therapy in the cardiovascular continuum.
Моисеева Анна, Карауш 167
Александру, Седая Екатерина, Быткэ Анжела, Карауш Михаела. Фиксированные комбинированные препараты в сердечно-сосудистом континууме.

Toncoglaz Maia, Cebanu Mariana, Mazur-Nicorici Lucia, Ciobanu Gheorghe. Crizele hipertensive în populația urbană prin prisma medicului de urgență.
Toncoglaz Maia, Cebanu Mariana, Mazur-Nicorici Lucia, Ciobanu Gheorghe. Hypertensive crisis in the urban population in the emergency medicine.
Тонкоглаз Майя, Чебану 172
Мариана, Мазур-Никорич Лучия, Чобану Георге. Гипертензивные кризисы у городской населения с точки зрения врача неотложной помощи.

Pînzaru Iurie. Seroprevalența Anti-HVE la angajații întreprinderilor de procesare a cărnii.
Pînzaru Iurie. Anti-HVE seroprevalence at employees of meat processing companies.
Пынзару Юрие. Анти-ХВЕ 178
серопревалентность у сотрудников мясоперерабатывающих предприятиях.

Pruteanu Rodica, Păun Gri-gore. Morbiditatea prin maladii respiratorii la copii
Pruteanu Rodica, Paun Gri-gore. Morbidity of respiratory diseases in children
Прутяну Родика, Пэун Гри- 182
горе. Заболеваемость респираторными заболеваниями у детей

Dumanschi Carolina, Ivanov Victoria. Simionov Lilia. Particularitățile indicilor ecocardiografici și a testului de efort la pacienți după angioplastia coronariană. *Dumanschi Carolina, Ivanov Victoria. Simionov Lilia.* Particularities of ecocardiographic indicators and of effort test of the patients after coronary angioplastia. *Думански Каролина., Иванов Виктория, Симионов Лилия.* Особенности эхокардиографических показателей и тест усилия у пациентов после коронарной ангиопластики. 185

Urechi Virgiliu. Evaluarea calității vieții la pacientele cu cancer de glandă mamara supuse tratamentului complex. *Urechi Virgiliu.* The assessment of quality of life in patients with mamary cancer with complex treatment. *Уреки Виржлиу.* Оценка качества жизни у больных раком молочной железы в комплексном лечении. 191

Urechi Virgiliu. Aspecte radiobiologice ale radioterapiei intracavitare în tratamentul cancerului de col uterin. *Urechi Virgiliu.* Radiobiological aspects of intracavitary radiotherapy in the treatment of column cancer. *Уреки Виржлиу.* Радиобиологические аспекты внутрикавитарной радиотерапии при лечении рака шейки матки. 195

VARIA

Daniela Bartos. Recenzie la teza de doctor habilitat în medicină a d-nei Lucia Mazur-Nicorici. Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic.

198

ARTICOLE DE SINTEZĂ

EUGENICS IN THE ANCIENT INDIAN CULTURE OF ARYAN TRIBES

**Gregory Tsoucalas¹, Halil Tekiner², Konstantinos Markatos³, Theodoros Papaioannou⁴,
Marianna Karamanou⁵.**

1. Lecturer (non tenure) of History of Medicine, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupoli, Greece

2. Assoc. Professor of History of Pharmacy and Ethics, School of Pharmacy, Erciyes University, Kayseri, Turkey.

3. Scientific Collaborator of History of Medicine, Medical School, University of Crete, Greece

4. Assoc. Professor of Biomedical Engineering, First Dept. of Cardiology, Hippokration Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

5. Assoc. Professor of History of Medicine, Medical School, University of Crete, Greece

Corresponding author: Assoc. Professor Marianna Karamanou, MD, PhD, History of Medicine, Medical School, University of Crete, Greece. Tel: +30697-3606804, mail:mariannakaramanou@yahoo.com

Rezumat. Eugenie în vechea cultură indiană a triburilor ariene.

În timpul anului 1500 î. Hr., triburile nomade ale poporului arian au migrat spre subcontinentul indian. Ei au crezut cu tărie în superioritatea lor asupra locuitorilor locali și au ridicat bariere sociale pentru a crea o rasă perfectă. Familia ideală și nașterea (maternitatea) unui fiu, pentru a continua prezența tatălui pe pământ, au fost de mare importanță. Unirea unui cuplu perfect, bărbat și soție, a fost sacră. Ayurveda, care înseamnă literalmente «cunoașterea vieții», a fost infiltrată în religie. Astfel, arienii și-au divinizat opiniile și eugenie au cucerit mintea lor, le-a ajutat să supraviețuiască și la sfârșit le-au condus la izolare, devenind condamnarea lor.

Cuvinte cheie: triburile Ariene, ayurveda, medicina vedică, eugenie, istoria medicinei.

Summary. Eugenics in the ancient Indian culture of Aryan tribes.

During 1500 BC the nomadic tribes of the Aryan people migrated to the Indian subcontinent. They strongly believed in their superiority above the local inhabitants, and raised social barriers to create a perfect race. The ideal family and the birth (motherhood) of a son, as an offspring to continue father's presence in earth, were of great importance. The union of a perfect couple, man and wife, was sacred. Ayurveda, which literally means "knowledge of life" was infiltrated in religion. Thus, Aryans divinised their views and eugenics conquered their minds, helped them to survive and at the end drove them to isolation, becoming their doom.

Key words: Aryan tribes, ayurveda, vedic medicine, eugenics, history of medicine.

Резюме. Евгеника в древнеиндийской культуре арийских племен.

В 1500 году до нашей эры кочевые племена арийского народа мигрировали на индийский субконтинент. Они твердо верили в свое превосходство над местными жителями и подняли социальные барьеры для создания идеальной расы. Идеальная семья и рождение (материнство) сына для продолжения присутствия отца на земле имели большое значение. Союз идеальной пары, мужчины и жены, был священным. Аюрведа, которая буквально означает «знание жизни», проникла в религию. Таким образом, арийцы ослушали свои взгляды, евгеники завоевали их умы, помогли им выжить и в конечном итоге привели их к изоляции, став их осуждением.

Ключевые слова: племена ариены, аюрведа, ведическая медицина, евгеника, история медицины.

Introduction.

The origin of the Indian system of medicine goes back thousands of years. From time immemorial religious and other teachings and philosophy of life propounded by the ancients of the Indian subcontinent were contained in the earliest sacred

books of unknown antiquity, called the Vedas, four in number, Rigveda, Samaveda, Yajurveda and Atharvaveda. The term "ayurveda" was given to the ancient Indian system of medical sciences, which literally means "knowledge of life", considered to be a branch of the fourth Veda, the Atharvaveda.

Huge information on the subject could be retrieved in Sanskrit documents. The teachings of Ayurvedic medicine have been pieced together through thorough studies of the ancient religious books and other medico-philosophical literature, but mostly from the writings of Charaka the Physician, and Sushruta the Surgeon around the 3rd century BC [1-2].

When the British invaded India in the early 17th century, they had showed a great interest towards the philosophical, religious and scientific perspectives included in the texts of the Sanskrit and Vedas tradition. Soon after, translations of those ancient documents were spread around Europe, mainly by the British, the Germans and the French. Those treatises, mostly by unknown scientific origin, illustrated a way of thinking in the history of medicine which was unknown until then, as a variety of information on the medical art in India during different cultural periods, spanning the almost 15 centuries, reflecting thus a period and place which were for the Europeans a terra nova [3].

The oldest documents of the Vedas, containing a collection of mainly religious texts which have formed the very foundation of the present day of Hindu religion and the Hindu way of life, accumulated vast knowledge from the perception of the great sages over hundreds of years and was propagated from one generation to the next by teacher to student in an unaltered fashion. They were handed down by philosophers-teachers to pupils by word of mouth throughout the ages. The teachers were enlightened sages called Rishis and their teachings are believed to be words of god expressed through them. In the Persian and Indian territories, lived a group of people called "Aryans". This term was used by the Indic inhabitants of the Vedic people in India and Persia as an ethnic label for themselves, and to refer to the noble class as well as to the geographic region known as Aryavarta. In the oldest religious documents of the Aryans, their culture was described, looking like a very organized civilization with their own language (proto-Indo-European in origin), yet their antiquity is to be ascertained [4].

Eugenics is a social mostly maleficent philosophy, which advocates the use of practices aiming to improve the genetic composition of the population. It originated from the Mendelian and Galtonian rules, and is now based on biomedical breakthroughs and genetic science [5-6]. Eugenics includes elements connected to almost every culture and ethnic group. Concerning India, rules of eugenics and improvement of the human species could be traced back to the ancient sacred documents of the Vedic cult. From the writings of Mahatma Gandhi (1869-1948) could be

inferred that Indians developed practices to deliver great energy to their fellow countrymen, in order to achieve a better state of body homeostasis. These rules appeared even stricter in Sanskrit documents and surprisingly in striking forms when compared to other civilizations, and rather obligatory in the terms of employment [6-9].

The Aryan superiority and religious connections

In the history of the first Aryan societies, social structures were based upon the harmonious union of a man with a woman-mother. They shared equal rights under a sacred union. A remarkable point of the emergence of the Aryan superiority at that early existence of the white race was the honor attributed to motherhood and monogamy. Thus faithful women were considered to be equal members within the family. One of the main principles of the civilization of the Aryan tribes was that this race had been privileged from a creator of a superior family, as far as beauty, purity and morality were concerned. In this type of Vedic family the child was regarded as a symbol of happiness as the Rigveda stated [9-11].

During the last period of the Aryan civilization, the people moved upon the shores of Yamuna, approaching that way to Ganges, by migrating from the central and west Asia. Unfortunately, this was the last living place of the Vedic civilization. Aryans did not actually conquer the Indian subcontinent, but they had a strong impact among the local tribes. They had perfected the Sanskrit language and gained respect. But on the other hand, they had set up social barriers between themselves and the other inhabitants. Disease, epidemics, turbulence with the locals (Indus River Civilization), even military conflicts and other hostilities, and the hostile nature of the area (Saraswati River was drying up, catastrophic floods) raised the mortality rates of the population. Furthermore their belief for superiority through a perfect union of man and woman, having as their main purpose healthy births and prosperous life, lead them further to social and territorial isolation. Their wish and desire to have numerous healthy children, forced them to turn towards the divine power. Vedic hymns, prayers and tributes to be heard by the god, testified their cult and despair just before the tribe's disappearance [12-13].

Eugenics, the perfect couple for an ideal family

Manu, the mystical sage-ruler of earth, the head of the mythical dynasties when the universe was born anew according to the ancient Indian cult, set up a number of significant issues regarding the concept of the perfect family. Intense verbalization and expressions included examples like: "a man, who leaves behind children incapable of achieving, looks

like a man who tries to get to the other side of a river with a broken boat". Thus not only a perfect family in appearance was necessary but the achievement of various attainments was also requisite. Marriage, the basis of a natural family, possessed great importance in ancient Indian social life, accompanied by its assorted concepts of morality [9, 13].

In the Vishnu Sutra's legacies, collections of ancient aphorisms about ancient sacred Indian laws, sexual intercourses were not permitted between persons of up to 6th degree of family relationship, and marriage was forbidden for a man with a woman who had red-coloured hair, or whose family did not have any male members, or has been struck by a disease like tuberculosis, epilepsy and leprosy. These explicitly stated written traditions survived over time and their perspectives continue to appear in the Indian literature of Puranas. In this context, the "Codes of Narada", imposed a premarital test to ensure men were married as virgins; their sperm would thus to have been strong, and women should be before the menarche, for exactly the same reason. The man with no seed was considered unworthy to have a wife, or even a woman. Concerning erotic affairs, adultery was considered to cause mingling of the classes and destruction of the species. Sexual intercourse within a married couple was only considered appropriate on specific days. It was believed that the unique days of fertility had been appearing between two periods of natural sterility. According to the highest universal principle, Brahman's tradition, the authenticity of the race was being protected from external interventions. Therefore, the union with inferior beings (other tribes, class demarcation) was an unforgivable mistake. The incessant quest for perfection among the ancient Indian tribes, drove them to isolation and decline [8-9,14].

Discussion

Around 1500 BC, hordes of the semi-barbarian, Sanskrit speaking nomad tribes called "Aryans" poured from Central Asia into north-west Indian sub-continent. Their predisposition towards a "pure" ideal race, and their lust for superiority, firstly gained both territorial and social benefits, but later on this was their doom [8].

Much of the origin of Ayurveda is steeped in mythology. The philosophy of natural sciences was set aside for a religious medicine to conquer people's minds. God's divine, soon became tribes' deification above other races. All other were inferior and unworthy. Even members of their tribes were out-casted in the case of deformities, misbehaviour and severe pathology. The family was the social unit, and a birth was of great importance, especially that of a son.

The culmination of the union between the man and the woman and the all important son in the Aryan's normative marked the significant shift in the woman-marriage-mother axis. The son depicts the perpetuation of the self. The man recreates himself through the shell of his son; an equation necessary for the preservation of both the population and the evolution of the race [8].

As every thriving civilization, Aryan nomadic tribes had a concept of man in his entirety physical, biological, psychological and, spiritual that from their early history became the basis for the study of medicine. Internal medicine, paediatrics, psychotherapy, otorhinolaryngology, general surgery toxicology, geriatrics, the science of virility, anatomy including dissection, physiology, aetiology and pathogenesis, climatology, pharmacology, and surgery, all accompanied by the grace of divine and its cult formed a rather advanced for the era medical frame. Such a therapeutic consciousness was a powerful bond to eugenics [2]. Erotic mood or coupling, affection and love were somehow pointless. The sperm and womb dualism was the only important temper even in their epic poems [14].

Medicine was a craft, under the patronage of gods, with Dyaus the sky god being their chief divinity. Theurgy was soon combined with archaic medicine, and a desire to please the gods in order to avoid disease was apparent. Unlike other civilizations, the earliest textual evidence of medicine was randomly inserted in the corpora of its principal religious literature. Thus eugenics as a main branch of their social behaviour acquired a sacred character [15-16].

Conclusion

Eugenics remains a controversial topic throughout history. Despite the Indo-Persian origins of the Aryan philosophy, rarely have the notions of eugenics in ancient India been studied. Aryans was the greatest example of eugenics' searchers in antiquity, and unfortunately they became the worst example in modernized European continent for the purity's mongers. However, their views stigmatized genetics, marriage and family planning. To cope with eugenics and the way to use it in theory and practice, is currently a matter of perspectives. The highest caution is required, a distance from religious superstition is needed and a scientific only approach is mandatory for our moral perishing to be avoided.

References

1. Crawford D. G., Thacker W. History of the Indian Medical Service, London, 1914, 2 vols., pp. 1600-1913.

2. Rao M. S. *The history of medicine in India and Burma*. Med Hist, 1968, 12(1), pp. 52-61.
3. Trautmann T. R. *Aryans and British India*. New Delhi: Yoda Press, 2004.
4. Chatterji S. K. *Iranianism*. Calcutta: The Asiatic Society, 1972.
5. Agarwal S. S. *Medical genetics in India, what needs to be done?* Indian J Med Res., 2009, 130(4), pp. 354-6.
6. Galton F. *Eugenics: Its Definition, Scope, and Aims*. Am J Sociology, 1904, 10(1), pp. 82.
7. Howell J. D. *The history of eugenics and the future of gene therapy*. J Clin Ethics., 1991, 2(4), pp. 274-8.
8. Romita F. *Precetti di eugenica: l'eugenica nell'India antica*. Pagine di Storia della Medicina, 1967, 6(5), pp. 83-93.
9. Majumdar R. C., Raychaudhury H. C., Datta K. *An Advanced History of India*. New Delhi: Macmillan, 1978.
10. Thapar R. *The historiography of the concept of "Aryan"*. India: Historical beginnings and the concept of the Aryan. New Delhi: National Book Trust, 2007.
11. Ganguly B. K. *The Rigveda Samhitā*. Calcutta: The Asiatic Society, 2004.
12. Irapta A. C. *Introduction to Asia: History, Culture, and Civilization*. Manila: Rex Bookstore Inc, 2005.
13. Shastri J. L. *The hymns of the Rigveda*. Delhi: Motilal Banarasidass Publishers Ltd, 1973.
14. Bharadwaj A. *Conceptions: Infertility and Procreative Technologies in India*. New York: Berghahn Books, 2016.
15. Zysk K. G. *Religious Medicine: The History and Evolution of Indian Medicine*. New Brunswick: Transaction Publishers, 1992.
16. Sigerist H. E. *A History of Medicine: Early Greek, Hindu, and Persian Medicine*. New York: Oxford University Press, 1987.

Figures

1. A map of languages spoken around 10th century BC, Trautmann T. R., Yoda Press, New Delhi, 2006.
2. A harmonic family, Kalyan Chalukyan temple sculpture, Alampur.
3. Wanderings of the Aryan Tribes, illustration from "The Illustrated History of the World", Ward Lock, ca 1880 AD
4. An early 20th-century depiction of Aryan tribes settling in agricultural villages in India, in proximity to Ganges river.

APECTAREA PULMONARĂ ÎN VASCULITELE SISTEMICE

Diaconu Camelia^{1,2}, Iftimie Georgiana²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România

²Clinica de medicină internă, Spitalul Clinic de Urgență, București, România

Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca nr. 8, București, România

Email: drcameliadiaconu@gmail.com

Rezumat

Vasculitele sistemice sunt un grup heterogen de afecțiuni rare, cu tablou clinic complex și variabil, caracterizate în principal de inflamația peretelui vascular, ce are ca și rezultat alterarea circulației în teritoriul respectiv și apariția ischemiei tisulare. Etiopatogenia este de obicei necunoscută, fiind caracterizate de un sindrom inflamator intens. Fără intervenție terapeutică rapidă, prognosticul vasculitelor este rezervat. Din punct de vedere al manifestărilor clinice, acestea sunt heterogene și polimorfe, putând debuta cu semne generale de tip febră, artralgii sau stare generală alterată și continua cu manifestări sistemice cum sunt ulcerele cutanate, erupțiile purpurice, iridociclită, glomerulonefrită etc. O categorie specială de manifestări clinice în vasculite, mai puțin bine cunoscute, sunt cele determinate de afectarea pulmonară. Manifestările pulmonare sunt mai frecvente în cadrul vasculitelor de vas mic, în special cele ANCA pozitive, și debutează inițial nespecific, cu fenomene de tip dispnee, sinusită, epistaxis, tuse sau astm bronșic. Din cauza frecvenței și semnificației prognostice, evaluarea clinică, funcțională și radiologică a aparatului respirator trebuie inclusă în algoritmul de diagnostic al pacienților cu vasculite, în special al celor cu ANCA.

Cuvinte-cheie: vasculite ANCA pozitive, dispnee, hemoptizie, infiltrat pulmonar nespecific.

Summary. Pulmonary affection in systemic vasculitis.

Systemic vasculitis is a heterogeneous group of rare diseases with complex and variable clinical picture, characterized mainly by inflammation of the vascular wall, resulting in alteration of circulation in the respective territory and appearance of tissue ischemia. Etiopathogenesis is usually unknown, characterized by an intense inflammatory syndrome. Without rapid therapeutic intervention, the prognosis of vasculitis is reserved. From the point of view of clinical manifestations, these are heterogeneous and polymorphic, with general signs of fever, arthralgia or altered general state and continue with systemic manifestations such as cutaneous ulcers, purpura eruptions, iridocyclitis, glomerulonephritis etc. A special category of clinical manifestations in less well-known vasculitis are those caused by lung damage. Pulmonary

manifestations are more common in small bowel vasculites, especially ANCA positive, and initially initially non-specific, with dyspnoea, sinusitis, epistaxis, cough, or bronchial asthma phenomena. Due to the frequency and significance of the prognosis, the clinical, functional and radiological assessment of the respiratory system should be included in the diagnostic algorithm for vasculitis patients, especially ANCA patients.

Key words: positive ANCA vasculitis, dyspnoea, haemoptysis, non-specific pulmonary infiltrate.

Резюме. Легочная паражение при системных васкулитах.

Системный васкулит - гетерогенная группа редких заболеваний со сложной и переменной клинической картиной, характеризующаяся главным образом воспалением сосудистой стенки, что приводит к изменению кровообращения на соответствующей территории и возникновению ишемии тканей. Этиопатогенез обычно неизвестен, характеризуется интенсивным воспалительным синдромом. Без быстрого терапевтического вмешательства, прогноз васкулита отрицательный. С точки зрения клинических проявлений они являются гетерогенными и полиморфными, с общими признаками лихорадки, артралгии или измененного общего состояния и продолжают с системными проявлениями, такими как кожные язвы, извержения пурпуры, иридоциклит, гломерулонефрит и т. д. Специальная категория клинических проявлений в менее известных васкулитах - это те, которые вызваны повреждением легких. Легочные проявления чаще встречаются у васкулитов малого кишечника, особенно АНКА-положительных, и изначально неспецифически, с одышкой, синуситом, носовым кровотечением, кашлем или бронхиальной астмой. Из-за частоты и значимости прогноза клиническая, функциональная и радиологическая оценка дыхательной системы должна быть включена в диагностический алгоритм для пациентов с васкулитом, особенно пациентов с АНКА.

Ключевые слова: васкулиты АНКА положительные, одышка, кровохарканье, неспецифический легочный инфильтрат.

Introducere

Vasculitele sistemice sunt un grup heterogen de afecțiuni rare, cu tablou clinic complex și variabil, caracterizate în principal de inflamația peretelui vascular, ce are ca și rezultat alterarea circulației în teritoriul respectiv și apariția ischemiei tisulare.

În vasculite apare un infiltrat inflamator leucocitar la nivelul peretelui vascular, ce poate determina fie scăderea progresivă a lumenului până la obstrucție totală, cu ischemie și necroză, fie slăbirea structurală a peretelui vascular, cu anevrism secundar și ulterior hemoragie.

Tabloul clinic și manifestările sunt foarte variate, dar există anumite situații sugestive care pot indica o vasculită sistemică: glomerulonefrită neexplicată, afectare pulmonară cu infiltrat inflamator neexplicată, purpura palpabilă, ischemie digitală, boală multisistemică neexplicată.

Clasificarea actuală a vasculitelor este clasificarea Chapel Hill 2012 (figura 1). Conform acesteia, vasculitele se împart în [1]:

1. Vasculite cu afectarea vaselor mari

Arterita Takayasu

Arterita giganto-celulară (ACG)

2. Vasculite cu afectarea vaselor medii

Poliarterita nodoasă (PAN)

Boala Kawasaki

3. Vasculite cu afectarea vaselor mici

Vasculite ANCA pozitive:

Poliangeita microscopică (PMA)

Granulomatoză cu poliangeită (GPA- fosta Wegener)

Granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (GPA- fostul sindrom Churg Strauss)

4. Vasculite prin complexe imune

Boala anti membrană bazală glomerulară

Vasculita crioglobulinemică

Vasculita cu IgA (fosta purpură Henoch Schonlein)

Urticaria hipocomplementemică

5. Vasculite cu afectarea vaselor de calibru variabil

Boala Behcet

Sindromul lui Cogan

6. Vasculitele cu etiologie probabilă

Vasculita crioglobulinemică asociată virusului hepatitic C

Vasculita asociată virusului hepatitic B

Aortita asociată sifilisului

Vasculita prin complexe imune asociată medicamentelor

Vasculita ANCA+ asociată medicamentelor

Vasculita asociată neoplaziilor

7. Vasculite asociate bolilor sistemice

Fără intervenție terapeutică rapidă, prognosticul vasculitelor este rezervat. Din punct de vedere al manifestărilor clinice, acestea sunt heterogene și polimorfe, putând debuta cu semne generale de tip febră, artralгии sau stare generală alterată și continua cu manifestări sistemice, cum sunt ulcerale cutanate, erupțiile purpurice, iridociclită, glomerulonefrită etc.

O categorie specială de manifestări clinice în vasculite, mai puțin bine cunoscute, sunt cele determinate de afectarea pulmonară. Manifestările

pulmonare sunt mai frecvente în cadrul vasculitelor cu afectarea vaselor mici, în special cele ANCA pozitive, și debutează inițial nespecific cu fenomene de tip dispnee, sinuzită, epistaxis, tuse sau astm bronșic.

În cele ce urmează, vom prezenta pe larg caracteristicile afectării pulmonare pentru fiecare tip de vasculită în parte.

Arterita giganto-celulară (arterita temporală sau boala Horton)

Este o vasculită granulomatoasă a aortei și ramurilor sale principale, cu predilecție pentru ramurile extracraniene ale arterei carotide. Afectează în special indivizii > 50 ani, mai mult femeile vârstnice (raportul femei/bărbați=3/1), adesea se asociază cu polimialgia reumatică [2]. Manifestările clinice sunt dominate de simptomatologia cerebrală și oftalmologică, modificările arterei temporale fiind sugestive: aceasta poate fi indurată, proeminentă, fără puls palpabil, dureroasă.

Afectarea aparatului respirator este mai puțin frecventă, în 9-31% din cazuri [3]. Pot apare: tuse, de obicei neproductivă, persistentă, asociată cu febră, care este manifestarea inițială; odinofagie, disfonie, durere toracică; revărsat pleural, pneumopatie interstițială – rareori.

Radiografia pulmonară poate releva: fibroză interstițială bazală în 16% din cazuri; infiltratele interstițiale sau nodulii pulmonari se datorează altei vasculite concomitente; anevrism al aortei toracice [4]. Biopsia pulmonară poate evidenția granuloame bronșice, vasculare, interstițiale.

Arterita Takayasu

Este o vasculită granulomatoasă a arterelor mari, elastice (arcul aortei și ramurile sale), caracterizată prin prezența leziunilor arteriale stenotice, ocluzive și anevrismale.

Clinic, din punct de vedere al manifestărilor pulmonare, pacienții pot prezenta dispnee, hemoptizii și durere tocacică din cauza dezvoltării hipertensiunii pulmonare prin afectarea arterelor pulmonare. Primul simptom poate fi dispneea de efort determinată de afectarea arterei pulmonare, care apare la aproximativ 56% din cazuri [5]. Mai pot apare revărsat pleural (5%), hemoragie pulmonară recurentă, cu insuficiență respiratorie severă și infiltrate pulmonare [5].

Afectarea pulmonară în arterita Takayasu poate fi frecvent subclinică, majoritatea pacienților neprezentând simptomatologie de tip respirator. Radiografia pulmonară poate evidenția fibroză interstițială bazală sau condensări pulmonare datorate hemoragiei. Angiografia evidențiază stenoza arterei pulmonare sau ocluzia uneia din ramurile sale, iar biopsia arată infiltrate granulomatoase în adventice, leziuni segmentare și dispariția arhitecturii vasculare normale, cu distrucția laminei elastice, tromboze, anevrisme, disecții.

Poliarterita nodoasă (PAN)

Este o vasculită necrotizantă focală și segmentară cu infiltrat inflamator compus în special din neutrofile, ce afectează vasele de calibru mediu. Modificările pot apare în orice organ, cele de la nivelul plămânului fiind cele mai rare. Frecvent se poate asocia cu virusul hepatitic B.

A fost descris un caz cu infiltrate interstițiale și

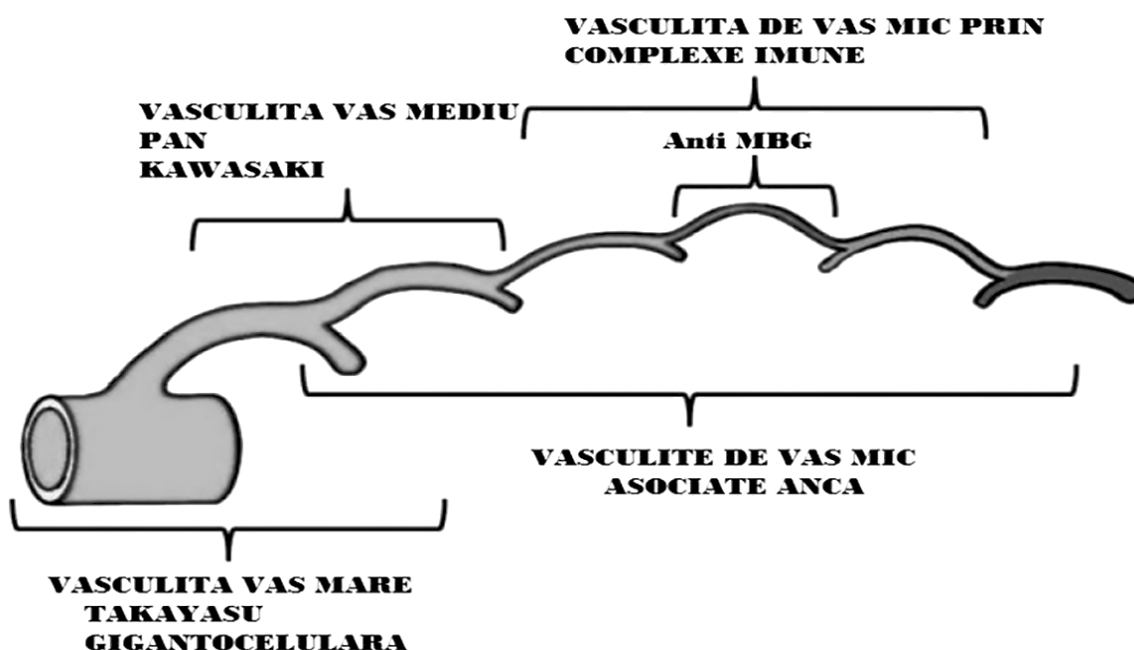


Fig. 1. Clasificarea de la Chapel Hill 2012.

alveolare difuze la radiografia pulmonară, la care biopsia pulmonară a evidențiat arterită necrotizantă a arterelor pulmonare musculare medii [6].

La necropsie, Matsumoto et al. au evidențiat: în 7 cazuri - arterită cu afectarea arterelor bronșice, în 5 cazuri – afectare difuză alveolară bilateral, iar în 2 cazuri – fibroză interstițială [7].

Într-un studiu publicat în 2014 de Ivkovic et al., efectuat pe 120 de pacienți cu poliarterită nodoasă, 37 au prezentat fibroză interstițială, fiind mai severă bazal bilateral [8].

Boala Kawasaki

Denumită și sindrom adenopatic-cutaneo-mucos, apare în special la populația pediatrică, având prognostic favorabil. Afectează vasele medii, cu predilecție pentru arterele coronare.

Se pare că prevalența determinărilor pulmonare ar depinde de originea etnică. Un studiu pe 129 pacienți japonezi evidențiază la 14,7% din cazuri modificări radiografice pulmonare (pattern reticulo-micronodular, revărsat pleural, atelectazie) [9]. Un alt studiu retrospectiv pe 250 pacienți italieni nu arată nici un caz cu afectare pulmonară [10]. Recent, au fost raportate 3 cazuri cu noduli parenchimoși (infiltrate celulare predominant mononucleare în parenchim și pereții vasculari) [11]. Se suspectează asocierea afectării pulmonare din boala Kawasaki cu etiologia virală.

Vasculitele ANCA+

Sunt vasculite cu afectarea vaselor mici, având manifestări heterogene care fac dificilă împărțirea lor clară. Deși pot afecta aproape orice organ sau sistem, afectarea pulmonară și renală sunt cele mai frecvente.

Granulomatoza cu poliangeită (GPA – fosta granulomatoză Wegener)

Este o inflamație necrotizantă și granulomatoasă ce afectează în special vasele medii și mici, cu predilecție pentru tractul respirator superior și inferior. Glomerulonefrita necrotizantă este frecvent întâlnită.

Dintre criteriile de diagnostic ale *American College of Rheumatology* fac parte inflamația orală sau nazală (ulcere orale dureroase/rinoree purulentă sau sanguinolentă) și radiografie pulmonară anormală (prezența de noduli, infiltrate fixe sau cavități) [1].

La nivelul tractului respirator superior pot să apară: obstrucție nazală, rinoree purulentă sau sanguinolentă, sinuzită, otită, ulcere orale/nazale, perforația septului nazal cu deformarea “în șă” a nasului, care este sugestivă pentru diagnostic, afectare laringo-traheală (stridor, stenoză subglotică severă). Stenoză subglotică poate apare la 49% din pacienți în absența altor manifestări de boală [12].

Din punct de vedere al afectării pulmonare pot să apară: tuse, hemoptizie, dispnee; pleurezie, infiltrate pulmonare difuze sau nodulare, noduli pulmonari multipli, bilaterali, care în 1/2 cazuri se ulcerează și formează cavități. Pneumonia poate să apară în 40% din cazuri (cauză importantă de deces) [13]. Ocazional, poate apare stenoza arterei pulmonare.

Alveolita difuză hemoragică apare în 5-45% din cazuri, se manifestă cu tuse, dispnee, hemoptizie, anemie; uneori poate fi prima manifestare a bolii [13]. Radiografia pulmonară arată infiltrate alveolare bilaterale noi, plus scăderea hemoglobinei, care trebuie să alerteze asupra posibilității hemoragiei alveolare. Creșterea capacității de difuzie a CO și prezența siderofagelor în lavajul bronhoalveolar permit diagnosticul.

Radiografia pulmonară este frecvent modificată la acești pacienți și poate prezenta noduli unici sau multipli, cu margini bine sau slab definite, distribuiți difuz; 1/2 din noduli se excavează. Se mai pot evidenția opacități alveolare difuze datorate hemoragiei alveolare, atelectaziei și/sau pneumoniei obstructive prin stenoza bronșică și revărsate pleurale.

Pe investigația computer tomografică se pot evidenția modificări de tipul vaselor de sânge care “hrănesc” nodulii, artere pulmonare periferice cu formă stelată, mai mari decât bronhiile corespondente (“vasculitis sign”); nodulii pulmonari cu “semnul haloului”; stenoze laringeale sau traheo-bronșice; bronșiectazii, atelectazii, îngroșări septale interlobulare, noduli pleurali, adenopatii hilare/mediastinale.

Labiospiee se evidențiază necroză parenchimoasă, vasculita, inflamație granulomatoasă, caracterizată printr-un infiltrat compus din neutrofile, limfocite, histiocite, plasmocite, eozinofile și microabcese neutrofile.

Granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (GEPA-fostul sindrom Churg-Strauss)

Este o inflamație eozinofilică, necrotizantă și granulomatoasă, care afectează frecvent tractul respirator și vasculita necrotizantă care lezează vasele mici și medii, asociată cu astm bronșic și eozinofilie. Prezența anticorpilor ANCA este asociată cu afectarea renală de tip glomerular.

Din criteriile de diagnostic ale *American College of Radiology* fac parte astmul bronșic (istoric de wheezing sau raluri sibilante), infiltrate pulmonare fugace (migratorii sau tranzitorii, vizibile radiografic), istoric de durere la nivelul sinusurilor paranasale, cu opacifierea radiologică a acestora.

Clinic, prezintă 3 faze: faza prodromală - manifestări alergice, rinită, polipoză, astm cu debut tardiv (peste 30 de ani); sindrom Loeffler

cu pneumonită și gastroenterită eozinofilică; faza vasculitică – aproximativ la 7-8 ani după faza de prodrom, cu afectare pulmonară de tip hemoragii alveolare sau pleurezie, la care se adaugă afectarea renală, neurologică sau cutanată.

Radiografia pulmonară poate evidenția infiltrate pulmonare tranzitorii, fără distribuție lobară sau segmentară; noduli pulmonari, opacități reticulo-nodulare difuze; adenopatii hilare și revărsate pleurale. Biopsia poate sugera vasculita necrotizantă, infiltrat cu eozinofile sau granuloame extravasculare.

Poliangeita microscopică (PMA)

Este o vasculită necrotizantă cu minime depozite imune sau cu lipsa acestora, ce afectează predominant vasele mici. Capilarita pulmonară și glomerulonefrita necrotizantă sunt frecvent întâlnite.

Debutul este de obicei supraacut, cu glomerulonefrită rapid progresivă și hemoragii alveolare. Peste 50% din cazuri au afectare pulmonară [14]. Alveolita hemoragică difuză este cea mai frecventă manifestare; poate avea forme ușoare până la hemoragii masive. Alveolita cronică persistentă poate determina boală pulmonară obstructivă. Mai rar apare pleurezie sau fibroză interstițială.

Vasculita asociată IgA (fosta purpură Henoch-Schonlein)

Este o vasculită sistemică ce afectează vasele mici, caracterizată prin asocierea dintre leziunile cutanate purpurice, artrită, glomerulonefrită mezangială cu IgA și dureri abdominale. Este mai frecventă la copii, dar apare și la adolescenți și adulți tineri, vârsta mai mare fiind asociată cu un prognostic mai rezervat. Se pare că factorul precipitant incriminat ar fi infecțiile de tract respirator superior, în special cele cu Streptococ.

Rareori dă afectare pulmonară clinic semnificativă, din cauza alterării membranei capilare alveolare prin depozitele de IgA. Cea mai severă este hemoragia pulmonară, potențial fatală. La adulți, purpura Henoch-Schonlein poate fi manifestarea unui cancer pulmonar.

Histopatologic, poate să apară leucocitoclazie cu necroză fibrinoidă difuză și distrugeri de neutrofile și fragmente leucocitare cu aspect de "praf nuclear".

Crioglobulinemia mixtă esențială (vasculita crioglobulinemică)

Este o vasculită sistemică ce afectează predominant vasele mici. Apare depunerea de complexe imune la nivelul peretelui vascular de tipul crioprecipitatelor, care sunt imunoglobuline ce precipită la temperaturi scăzute și se redizolvă la încălzire. Acest tip de vasculită se poate asocia cu virusul hepatitic C.

Înalt sugestivă pentru diagnostic este triada compusă din purpura palpabilă, fatigabilitate și

artralгии.

Afectarea pulmonară este ușoară sau moderată, cu tuse, dispnee de efort, astm, pleurezie. Extrem de rar apare afectare pulmonară severă, datorită alveolitei hemoragice. Radiografia pulmonară poate evidenția fibroză pulmonară interstițială, leziuni cavitare sau îngroșări pleurale.

Concluzii

- Afectarea pulmonară, cu un spectru larg de manifestări clinice și imagistice, este frecventă în vasculitele cu ANCA și mai rară în celelalte vasculite.
- Manifestările radiologice sunt nespecifice și, de aceea, interpretarea lor trebuie făcută în contextul datelor clinice, de laborator și histopatologice.
- La pacienții cu vasculite care prezintă simptome pulmonare în timpul tratamentului imunosupresiv trebuie exclusă o infecție pulmonară.
- Din cauza frecvenței și semnificației prognostice, evaluarea clinică, funcțională și radiologică a aparatului respirator trebuie inclusă în algoritmul de diagnostic al pacienților cu vasculite, în special al celor cu ANCA.

Bibliografie

1. Jennette J. C., Falk R. J., Bacon P. A. et al. 2012 *Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. *Arthritis&Rheumatism*, 2013, 65(1), pp. 1-11.
2. Gonzales G., Vazquez-Rodriguez Tr. *Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic*. *Arthritis Rheum*, 2009, 61, 1454.
3. Larson T. S., Hall S., Hepper N. G., Hunder G. G. *Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis*. *Ann Intern Med*, 1984, 101, pp. 594-7.
4. Michet B. A., Arend W. P., Hunder G. G. *Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis*. *J Rheumatol*, 1996, 23(1), pp. 106-11.
5. Neidhart B., Kosek R., Bachmann L., Stey C. *Exertional dyspnoea as initial manifestation of Takayasu's arteritis: a case report and literature review*. *BMC Pulmonary Medicine*, 2001, 1, 3.
6. Nick J. et al. *Selection in Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153, pp. 450-3.
7. Matsumoto T., Homma S., Okada M., Kuwabara N., Kira S., Hoshi T., Uekusa T., Saiki S. *The lung in polyarteritis nodosa: a pathologic study of 10 cases*. *Hum Pathol*, 1993, 24(7), pp. 717-24.
8. Ivkovic et al. *A retrospective study concerning pulmonary affection in vasculitis*. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2014.
9. Umezawa T., Saji T., Matsuo N., Odagiri K. *Chest x-ray findings in the acute phase of Kawasaki disease*. *Pediatr Radiol*, 1989, 20(1-2), pp. 48-51.

10. Falcini F., Cimaz R., Calabri G. B., Picco P., Martini G., Marazzi M. G., Simonini G., Zulian F. *Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients*. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20, pp. 421-6.
11. Voynow J. A., Schanberg L., Sporn T. et al. *Pulmonary complications associated with Kawasaki disease*. J Pediatr, 2002, 140, pp. 786-7.
12. Langford C. A., Sneller M. C., Hallahan C. W., Hoffman G. S., Kammerer W. A., Talar-Williams C., Fauci A. S., Lebovics R. S. *Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis*. Arthritis Rheum, 1996, 39(10), pp. 1754-60.
13. Schwartz M. I., Brown K. K. *Small vessel vasculitis of the lung*. Thorax, 2000, 55, pp. 502-10.
14. Falk R. J., Gross W. L., Guillevin L., Hoffman G. *Granulomatosis with polyangiitis Wegener's: an alternative name for Wegener's granulomatosis*. Arth Rheum, 2011, 63, 863.

PARTICULARITĂȚI ȘI PERSPECTIVE DE MONITORIZARE A PACIENȚILOR CU RISC CARDIOVASCULAR ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ

**Vetрилă Snejana – dr. șt. med, conf. univ.,
Mazur-Nicorici Lucia – dr. șt. med, conf. univ.,
Grib Liviu – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Mazur Minodora – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Spinei Larisa – dr. hab. șt. med., prof. univ.**

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Medicină internă, Disciplina de cardiologie, Catedra Medicină internă –
semiologie, Catedra de management și psihologie.**

Rezumat

Bolile cardiovasculare prin mortalitate în Republica Moldova depășesc nivelul mediu global aproape de două ori pe parcursul ultimilor 10 ani. Prevenția primară include identificarea persoanelor cu risc crescut prin depistarea factorilor biologici de risc și cei asociați cu stilul de viață. Scopul cercetării: Evaluarea particularităților și barierelor în monitorizarea pacienților cu risc cardiovascular înalt de către medicul de familie. Material și metode: Am desfășurat un studiu, transversal prin chestionarea unui eșantion compus din 207 medici de familie. Rezultate: Peste ½ din medicii de familie activează în zona urbană – 134 (64,7%), în zona rurală – 67 (32,4%) și 6 (2,9%) – în suburbii. Am constatat, că ¾ din eșantion desfășoară activitatea în instituții medicale publice – 158 (76,3%), 45 (21,7%) - în centre medicale autonome și 4 (1,9%) medici sunt angajați în instituții medicale private. Experiența profesională a relevat o medie de 25,8±1,05 (i.v. 1,0-55,0) ani, iar media pacienților examinați a constituit 161,0±17,0 (i.v. 100-200) pacienți pe săptămână. Concluzii: Rezultatele studiului au conturat un decalaj între ceea ce medicii cunosc și ce întreprind în supravegherea pacienților cu risc cardiovascular - cunosc măsurile de identificare și evaluare a riscului prin instrumente 99,4% medici, știu să interpreteze rezultatele - 92,2%, au demonstrat abilități în acest sens- 61,3%, iar acționează conform recomandărilor actuale numai 60,9% din eșantionul de cercetare. Barierele în implementarea unei prevenții în funcție de gradul de risc sunt multiple - pe de o parte timpul este insuficient pentru promovarea stilului de viață sănătos, pe de altă parte non complianța pacienților la sfaturile medicale.

Cuvinte-cheie: risc cardiovascular, asistența medicală primară, prevenție, competențe.

Summary. Particularities and perspectives of monitoring patients with cardiovascular risk in the primary medical assistance.

Cardiovascular mortality in the Republic of Moldova exceeded the global average level almost twice over the last 10 years. Primary prevention includes identification of high-risk individuals by assessment of biological and lifestyle risk factors. Purpose: Evaluation of the particularities and barriers in the monitoring of patients with cardiovascular risk by family doctors. Materials and methods: We conducted a selective transversal study by questioning a sample of 207 family doctors. Results: Over ½ of family doctors activates in the urban area - 134 (64.7%), in rural areas - 67 (32.4%) and 6 (2.9%) - in suburbs. We found that ¾ of the sample are performing activity in public medical institutions - 158 (76.3%), 45 (21.7%) - in autonomous medical centers and 4 (1.9%) doctors are employed in private medical institutions. The professional experience revealed an average of 25.8 ± 1.05 (1.0-55.0) years, and the average of the examined patients was 161,0 ± 17,0 (100-200) patients per week. Conclusion: Family doctors in 99.4% know the measures for identifying

and assessing the cardiovascular risk by tools, know to interpret the results - 92.2%, demonstrated skills in this sense of 61.3% doctors and act according to the current recommendations 60.9% of the research sample. Was identified multiple barriers in the cardiovascular prevention - not enough time for the promotion of healthy life style, on the other hand –non adherence of patients to medical advice.

Key words: cardiovascular risk, primary medical assistance, prevention, skills.

Резюме. Особенности и перспективы наблюдения пациентов с сердечно-сосудистым риском на этапе первичной медицинской помощи.

Смертность связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Республике Молдова за последние 10 лет превысила средний мировой показатель почти в два раза. Первичная профилактика включает своевременную идентификацию факторов риска, связанных с образом жизни и биологическими изменениями, с целью выявления лиц с повышенным риском. Цель исследования: Оценка особенностей и барьеров в наблюдении за пациентами с сердечно-сосудистым риском со стороны семейных врачей. Методы и материалы: Мы провели выборочное трансверсальное исследование, опросив 207 семейных врачей. Результаты: Более ½ семейных врачей работают в городской местности - 134 (64,7%), в сельской местности - 67 (32,4%) и 6 (2,9%) - в пригородах. Было обнаружено, что ¾ опрошенных осуществляют деятельность в государственных медицинских учреждениях - 158 (76,3%), 45 (21,7%) - в автономных медицинских центрах, а 4 (1,9%) врачей работают в частных медицинских учреждениях. Профессиональный опыт в среднем составляет $25,8 \pm 1,05$ (1,0-55,0) года, а среднее количество обследуемых составило $161,0 \pm 17,0$ (100-200) пациентов в неделю. Выводы: Знают меры по выявлению риска и его оценку с помощью инструментов - 99,4% врачей, знают интерпретировать результаты - 92,2%, продемонстрировали навыки в этом отношении - 61,3% врачей и действуют согласно данным рекомендациям 60,9% опрошенных. Препятствия на пути предотвращения риска в зависимости от его степени – множественны, с одной стороны, времени недостаточно для рекомендации по здоровому образу жизни, с другой стороны пациенты недостаточно соблюдают врачебные рекомендации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, первичная медицинская помощь, профилактика, навыки.

Introducere. Bolile cardiovasculare reprezintă o problemă stringentă atât medicală, cât și socio-economică, întrucât acestea se plasează constant pe primul loc printre cauzele de deces în populație [1]. Mortalitatea prin boli cardiovasculare în Republica Moldova depășește nivelul mediu global aproape de două ori pe parcursul ultimilor 10 ani [2]. Factorii de risc cardiovascular reprezintă variabile asociate care invocă un risc crescut de boală, iar cunoașterea, identificarea timpurie și controlul lor asigură succesul programelor de prevenție, atât la nivel individual, cât și populațional. Dislipidemia și hipertensiunea arterială rămân cei mai răspândiți factori modificabili de risc, iar reducerea lor sporește prevenția cardiovasculară [8].

Obiectivele generale ale prevenției cardiovasculare primare prevăd reducerea mortalității și morbidității printre persoanele cu risc absolut crescut și instruirea persoanelor cu risc scăzut pentru promovarea modului de viață sănătos. Pentru aceasta sunt necesare instrumente precise și adecvate de evaluare a riscului cardiovascular disponibile de rutină, accesibilitate la consiliere și tratament, asigurarea continuității îngrijirilor și accesul pacienților la tratament indiferent de statutul social sau economic. Prevenția la nivel individual cuprinde depistarea oportună a factorilor biologici de risc și cei asociați cu stilul de viață în scopul identificării persoanelor cu risc cardiovascular înalt [9].

Scopul cercetării. Evaluarea particularităților și

barierelor în monitorizarea pacienților cu risc cardiovascular înalt de către medicul de familie.

Material și metode. Am desfășurat un studiu descriptiv selectiv, transversal pe un eșantion compus din 207 medici de familie, vârsta medie a subiecților constituind $51,2 \pm 0,93$ (i.v. 27-72) ani, raportul F: B de 6:1, cu predominarea femeilor. Instrumentul de cercetare a constituit un chestionar compus din 25 de itemi, inclusiv 18 – referitor atitudinea și abilitățile medicilor în domeniul managementului pacienților cu risc cardiovascular, 3 întrebări sunt în baza studiului de caz clinic și 7 - de ordin general. Pentru prelucrarea datelor am utilizat programul statistic SPSS 20.

Rezultate. Prin analiza datelor obținute am constatat, că peste jumătate din lotul de studiu activează în zona urbană – 134 (64,7%), urmași de cei din zona rurală – 67 (32,4%) și doar 6 (2,9%) de medici activează în regiunile suburbane. Referitor la experiența profesională am determinat o medie de $25,8 \pm 1,05$ (i.v. 1,0-55,0) ani și examinează în mediu $161,0 \pm 17,0$ pacienți pe săptămână.

Prin analiza răspunsurilor am constatat, că fiecare medic deține informație privitor la ponderea pacienților hipertensivi și cu devieri în lipidogramă din populația adultă din circumscripția pe care o supraveghează. Am redat datele despre dislipidemii și HTA în dependență de locul practicii medicale în figura 1.

Din imagine desprindem, că ponderea pacienților aflați la evidență cu HTA este nesemnificativ mai

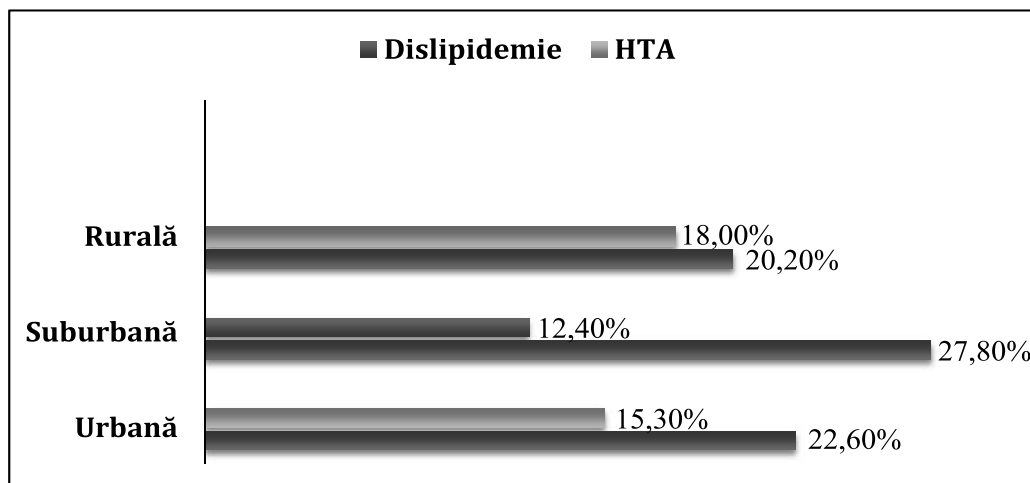


Fig. 1. Valoarea medie a pacienților cu HTA și dislipidemie aflați la supravegherea medicilor de familie în dependență de locul practicii (%).

mare în zona suburbană - 27,8%, urmată de cea urbană - 22,6% și rurală - 20,2% pacienți pe lista de circumscripția medicilor de familie.

În aceeași ordine de idei am continuat cercetarea cu evaluarea supravegherii unui alt factor de risc - hipercolesterolemia. În țara noastră circa o treime din populație (29,4%) are colesterolul total ridicat (≥ 5 mmol/l). Din analiza figurii 1 reiese, că la evidența medicilor se află între 12,4% și 18,0% persoane cu dislipidemie, cu diferențe între zonele urbane, suburbane și rurale ($p > 0,005$). Se pare, că medicii din zona rurală sunt mai vigilenți cu acest factor de risc, deoarece datele furnizate sunt mai aproape de numărul persoanelor cu această problemă de sănătate.

Am propus medicilor de familie spre rezolvare un caz clinic - pacient cu risc cardiovascular înalt, iar rezultatele au fost prelucrate și analizate prin prisma competențelor în controlul factorilor de risc cardiovascular.

Fiind ghidați de celebra ilustrare a competențelor medicale într-o piramidă am decis să contrapunem rezultatele cercetării proprii cu principiul propus de Miller [5] (figura 2).

Așa cum conceptualizează imaginea aspectele esențiale ale competenței clinice, am utilizat rezultatele obținute prin rezolvarea cazului clinic de către medici. La baza piramidei „cunosc” am plasat proporția medicilor care au cunoștințe despre evaluarea riscului prin instrumente - 99,4%, „a știe cum” necesită mai multă competență clinică decât cunoașterea singură și este reprezentată de 92,2% medici, care au demonstrat, că știu să interpreteze rezultatele. „Arătați cum” reprezintă mai mult o funcție comportamentală decât o funcție cognitivă și a constituit 61,3% din eșantion, iar evaluarea la nivelul ”acționez” a demonstrat o competență clinică - 60,9% cazuri.

Pentru a urmări gradul respectării ghidurilor de

către medicii de familie în dependență de experiența în domeniu, am divizat lotul de studiu în două subgrupe: cu experiența până la 5 ani și ≥ 5 ani și am analizat rezultatele (figura 3).

Rata medicilor care au selectat conduita diagnostică conform recomandărilor actuale a fost mai mare în grupul cu experiența < 5 ani - 87,5% versus 57,1% medici care practică medicina ≥ 5 ani. Se urmărește diferență în selectarea tratamentului optimal: ponderea celor cu experiență < 5 ani este mai mare 81,3% versus 57,1% medici care practică medicina mai mult de 5 ani.

Analizând obstacolele în aplicarea practică a cunoștințelor medicilor am evidențiat factori responsabili de acest fenomen, o problemă comună în atingerea scopurilor la supravegherea pacienților cu risc CV, atât la noi în țară, cât și în studiile altor țări, fiind

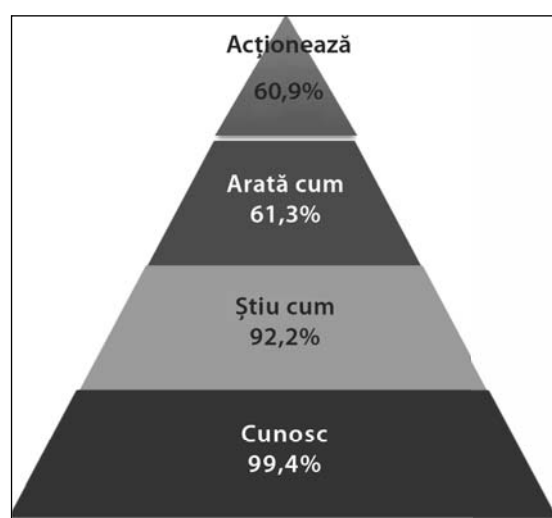


Fig. 2. Interpretarea abilităților medicilor de familie în supravegherea pacienților cu risc cardiovascular pe baza piramidei lui Miller (%).

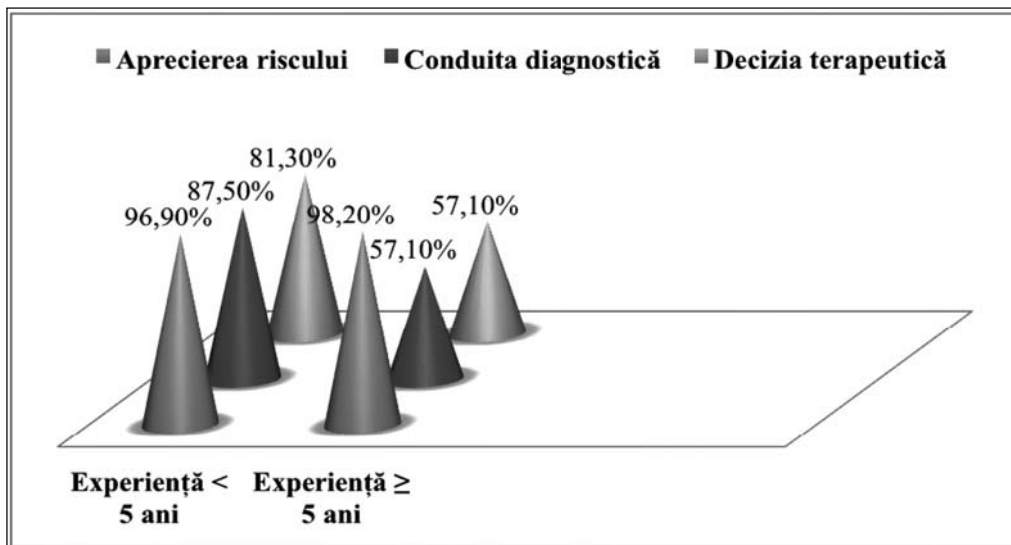


Fig. 3. Distribuția conduitei optime a medicilor în dependență de anii de experiență medicală (%).

timpul insuficient pentru a oferi recomandări pacienților (figura 4).Medicii de familie din țara noastră percep deficitul de timp în 59,9% cazuri, date apropiate cu studiul SUA – 52,2%, însă semnificativ mai evident comparativ cu datele emise de studiul ESC– 23,0% medici.

O dificultate importantă în realizarea măsurilor de control al factorilor de risc cardiovascular este complianța joasă la recomandări (figura 5).Datele din diagramă demonstrează că indiferent de aria geografică problema complianței este declarată de medici ca o barieră, iar situația în țara noastră este asemănătoare cu SUA 70,1% și 73,3% medici, respectiv, comparativ cu UE unde doar 36,6% de medici percep ca un obstacol în supravegherea pacienților cu risc CV.

Există o serie de condiții, care ar putea crește complianța pacienților: medicamente compensate, administrarea într-o singură priză, reducerea numărului

de medicamente, emiterea notițelor pentru pacient, consilierea pacientului și a membrilor familiei acestora, distribuirea materialelor ilustrative privind modul sănătos de viață etc.[4]. O soluție medicală care vizează acest compartiment este și terapia ”polypill”, un preparat, care conține doze fixe de diferite medicamente, care au ca scop reducerea factorilor de risc [3]. Aceste rezultate sunt promițătoare pentru Republica Moldova, unde bariere principale sunt atât costul relatat de 64,8% respondenți, cât și complexitatea utilizării – notat de 63,2% medici de familie.

Discuții.

Asamblarea Organizației Mondiale a Sănătății a adoptat în 2013 un cadru global comprehensiv pentru accelerarea eforturilor naționale de abordare a bolilor netransmisibile, care include 25 de indicatori și 9 ținte globale, una dintre ele fiind reducerea relativă cu 25% a prevalenței tensiunii arteriale crescute. Rezultatele

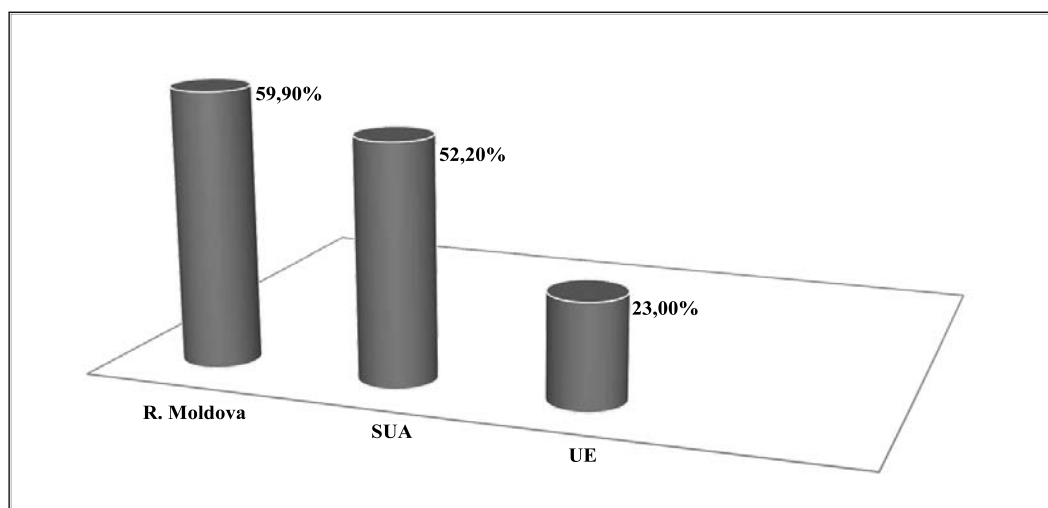


Fig. 4. Deficitul de timp pentru promovarea modului sănătos în diferite țări.

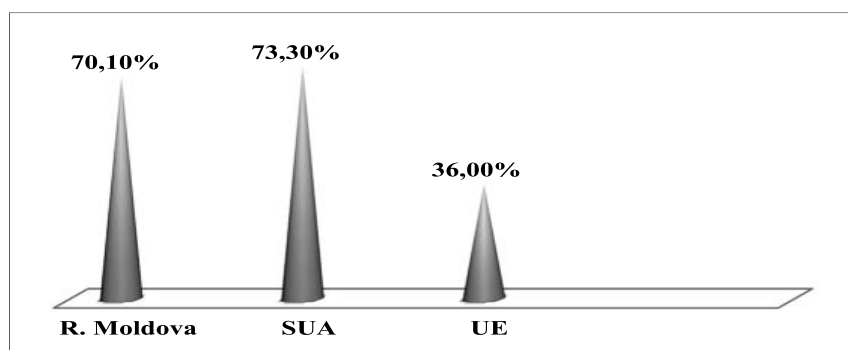


Fig. 5. Rata medicilor care consideră complianța la tratament o barieră importantă în controlul riscului CV în diferite arii geografice (%).

studiului propriu a profilat un tablou, care redă o multitudine de aspecte ce vizează supravegherea pacienților cu risc cardiovascular de către medicii de familie în țara noastră. Este de remarcat, că medicii de familie au demonstrat, că prestează un volum mare de servicii îndreptate spre identificarea și evidența persoanelor cu risc cardiovascular, totuși controlul lor este tergiversat de o serie de bariere [4]. Astfel am pus în evidență obstacole relaționate cu organizarea serviciului medical, unele deficiențe în abilitățile medicilor și bariere condiționate de pacienți.

Concluzii:

1. Rezultatele studiului au conturat un decalaj între ceea ce medicii cunosc și ce întreprind în supravegherea pacienților cu risc cardiovascular - cunosc măsurile de identificare și evaluare a riscului prin instrumente în 99,4%, știu să interpreteze rezultatele - 92,2%, au demonstrat abilități în acest sens- 61,3%, iar acționează conform recomandărilor actuale numai 60,9% din eșantionul de cercetare.

2. Barierele în implementarea unei prevenții în funcție de gradul de risc sunt multiple -pe de o parte timpul este insuficient pentru promovarea stilului de viață sănătos, pe de altă parte pacienții sunt non complianți la sfaturile medicale.

Bibliografie:

1. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M., Leal L., Luengo Fernandez R., Gray: European Cardiovascular Disease Statistics, 2008.

2. Republic of Moldova: Profile of Health and Well-being, 2016.

<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/republic-of-moldova-profile-of-health-and-well-being-2016>.

3. Castellano J., Fuster V., Jennings C. et. al. *Role of the polypill for secondary prevention in ischemic heart disease*. European Journal of Preventive Cardiology, 2017.

4. Cortes-Beringola A., Fitzsimons D., Pelliccia A. et. al. *Planning secondary prevention: Room for improvement*. European Journal of Preventive Cardiology, 2017.

5. Neil Jackson, Alex Jamieson, Anwar Khan. *Assessment in Medical Education and Training*. A practical guide, 2007.

6. Fernando Rodríguez-Artalej, Eliseo Guallar, Claudio Borghi et. al. *Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA)*. BMC Public Health, 2010, 10, p. 382.

7. Graham I. M., Stewart M., Hertog M. G. *Cardiovascular Round Table Task Force: Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil., 2006, 13, pp. 839-845.

8. Haynes R. B. *Improving patient adherence: state of the art, with special focus on medication taking for cardiovascular disorders*. Burke L. E., Okene I. S., eds. Patient Compliance in Health Care Research: American Heart Association Monographs Series.

9. Jennings Catriona, Astin Felicity. *A multidisciplinary approach to prevention*. European Journal of Preventive Cardiology, 2017.

SINDROMUL PANDAS LA COPII**(Caz clinic)****Revenco Ninel^{1, 2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.,****²Croitoru Ana - medic rezident pediater,****²Ușacov Inna - medic rezident pediater****¹ Departamentul Pediatrie, USMF « Nicolae Testemițanu»****² IMSP Institutul Mamei și Copilului****Rezumat**

Sindromul PANDAS este un sindrom ce include un subgrup de copii la care tulburările obsesiv-compulsive sau ticurile sunt exacerbate de infecția cu streptococul β -hemolitic grup A. *Material și metode.* Pacientul A în vârstă de 11 ani, se internează în secția de Reumatologie, cu acuzele: durere în articulația talocrurală dreaptă, prezența ticurilor motorii (mișcări involuntare din membre, clipiri frecvente), ticuri vocale, slăbiciune generală, obosește repede. *Rezultate.* Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale). Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creșterea reactanților de fază acută, cu proteina C- reactivă de 5 μ g/ml. Analizele imunoserologice sunt negative pentru titrul ANA, anti-ADNdc, ANCA MPO și PR3, sunt pozitive pentru antistreptolizina O (816 UI/mL). Rezultat pozitiv s-a constatat și pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul faringelui – streptococul β -hemolitic grup A. Radiografia convențională a articulațiilor coxofemorale, talocrurale, precum și electromiografia nu au detectat modificări patologice. La EEG (electroencefalografie) s-a constatat activitate bioelectrică generală corticală, ce corespunde vârstei copilului, prezența frecventă a K-complexelor și vertex potențialelor paroxistic modificate, sugestive în labilitate emoțională sporită. *Concluzii.* Prin faptul că sindromul PANDAS a apărut în literatura de specialitate recent (anii 1990-1998), datele despre acest sindrom sunt în continuă cercetare.

Cuvinte-cheie: sindrom PANDAS, copii.

Summary. PANDAS syndrome in children (clinical case).

PANDAS syndrome is a syndrome that includes a subset of children to which obsessive-compulsive disorder or tics are exacerbated by infection with the beta-hemolytic Streptococcus. *Material and methods.* Patient A, 11 years old, was hospitalized at Department of Rheumatology, with pain in the right talocrural joint, presence of motor tics (involuntary movements in limbs, frequent blinking), vocal tics, general weakness, quick tiredness. *Results.* The child has been clinically and paraclinically examined (laboratory and instrumental investigations). Preliminary results of laboratory investigations highlighted the increase of acute phase inflammatory markers with the C-reactive protein 5 μ g / ml. Immunoserological analyzes are negative for ANA, antiADNdc, ANCA MPO and PR3, positive for antistreptolysin O (816 IU / mL). A positive result was also found for the bacterial cultures taken in the pharynx - β -hemolytic streptococcus group A. Conventional radiography of coxofemoral, talocrural joints and electromyography did not detect pathological changes. At EEG (electroencephalography), there was general cortical bioelectric activity corresponding to the age of the child, the frequent presence of K-complexes and the vertex of the paroxysmal potential suggestive of increased emotional lability. *Conclusions.* Because PANDAS syndrome has appeared in recent literature (1990-1998), the information of this syndrome is constantly being investigated.

Key words: PANDA Syndrome, children.

Резюме. Синдром PANDAS у детей (клинический случай).

Синдром PANDAS - это синдром, который включает подмножество детей, у которых обсессивно-компульсивное расстройство или тики усугубляется заражением бета-гемолитической группой стрептококков. *Материал и методы.* Пациент А, 11 лет, поступает в отделение ревматологии с болью в правом локтевом суставе, наличие моторики (непроизвольные движения в конечностях, частые мигания), вокальные тики, общая слабость, устает быстро. *Результаты.* Ребенок проходил клиническую и параклиническую обследование (лабораторные и инструментальные обследование). Предварительные результаты лабораторных анализов выявили увеличение острофазовых показатели воспаления с С-реактивным белком 5 мкг / мл. Иммуносерологические анализы отрицательны для ANA, antiADNdc, ANCAMPO и PR3, положительные для антирептолизина О (816 МЕ / мл). Был также найден положительный результат для бактериальных культур, взятых с глотки - β -гемолитической стрептококковой группы А. Обычная рентгенография тазобедренных и голеностопных суставов, а также электромиография не выявили патологических изменений. При ЭЭГ (электроэнцефалография) наблюдалась общая корковая биоэлектрическая активность, соответствующая возрасту ребенка, частое присутствие К-комплексов и вершина пароксизмального потенциала, указывающая на повышенную эмоциональную лабильность. *Выводы.* Поскольку синдром PANDAS появился в недавней литературе (1990-1998), данные об этом синдроме постоянно исследуются.

Ключевые слова: синдром PANDAS, дети.

Introducere. Sindromul PANDAS (**P**ediatric **A**utoimmune **N**europsychiatric **D**isorders **A**sociated with **S**treptococcal **I**nfections - Tulburări neuropsihiatrice autoimune pediatrice asociate cu infecția streptococică) este un sindrom ce include un subgrup de copii la care tulburările obsesiv-compulsive sau ticurile sunt exacerbate de infecția cu streptococul β -hemolitic grup A [1,2,6,8,9]. Incidența și prevalența sindromului PANDAS nu sunt cunoscute, deoarece este un sindrom rar întâlnit și studiile sunt încă în proces de cercetare [1]. În anul 1998 Swedo a descris primele 50 de cazuri a sindromului PANDAS [6]. Acest sindrom afectează în special copii cu vârsta 5-12 ani [1]. Vârsta de debut pentru ticuri este 6,3 ani și pentru tulburările obsesiv-compulsive este 7,4 ani [1, 6]. Raportul băieți : fete este de 4,7:1 pentru copii până la 8 ani și de 2,6:1 pentru copii mai mari de 8 ani [6]. Factorul infecțios major în sindromul PANDAS este streptococul β -hemolitic grup A [1,2,3,4,5,6]. Alți factori infecțioși pot fi: mycoplasma pneumoniae, stafilococ, virusul Epstein Bar, virusul Herpes simplex [2].

Patogeneza sindromului PANDAS este mediată imun: infecția antecedentă cu streptococul β -hemolitic de grup A conduce la formarea Ac antineuronali care cauzează disfuncție neuronală. Teoria autoimună susține că Ac îndreptați împotriva infecției streptoco-

cice reacționează încrucișat cu structurile neuronale din SNC. S-a constatat că în PANDAS are loc afectarea ganglionilor bazali (o acumulare de corpi neuronali din cadrul sistemului nervos periferic: nucleul caudat, putamen, globus pallidus, nucleul subtalamic al diencefalului, substanța neagră a mezencefalului).

Rolul ganglionilor bazali: 1. Reglarea inițierii și finalizării mișcărilor; 2. Reglarea tonusului muscular; 3. Reglarea unor procese cognitive, cum ar fi atenția, memoria, planificarea; 4. Împreună cu sistemul limbic- reglarea comportamentelor emoționale [1,2,10].

Criteriile de diagnostic pentru sindromul PANDAS sunt:

1. Debutul pediatric;
2. Prezența tulburărilor obsesiv-compulsive și/sau a ticurilor;
3. Asocierea cu infecția streptococică;
4. Debutul abrupt, neobișnuit al simptomelor sau un ciclu remitent-recurent al severității bolii. Simptomele explodează în severitate peste noapte, atingând deprecierea maximă de la 24 la 48 de ore. Între episoade simptomele de obicei scad în mod semnificativ și ocazional se rezolvă complet.
5. Asocierea cu alte simptome neuropsihiatrice.

Cele mai comune sunt:

- anxietatea severă de separare;

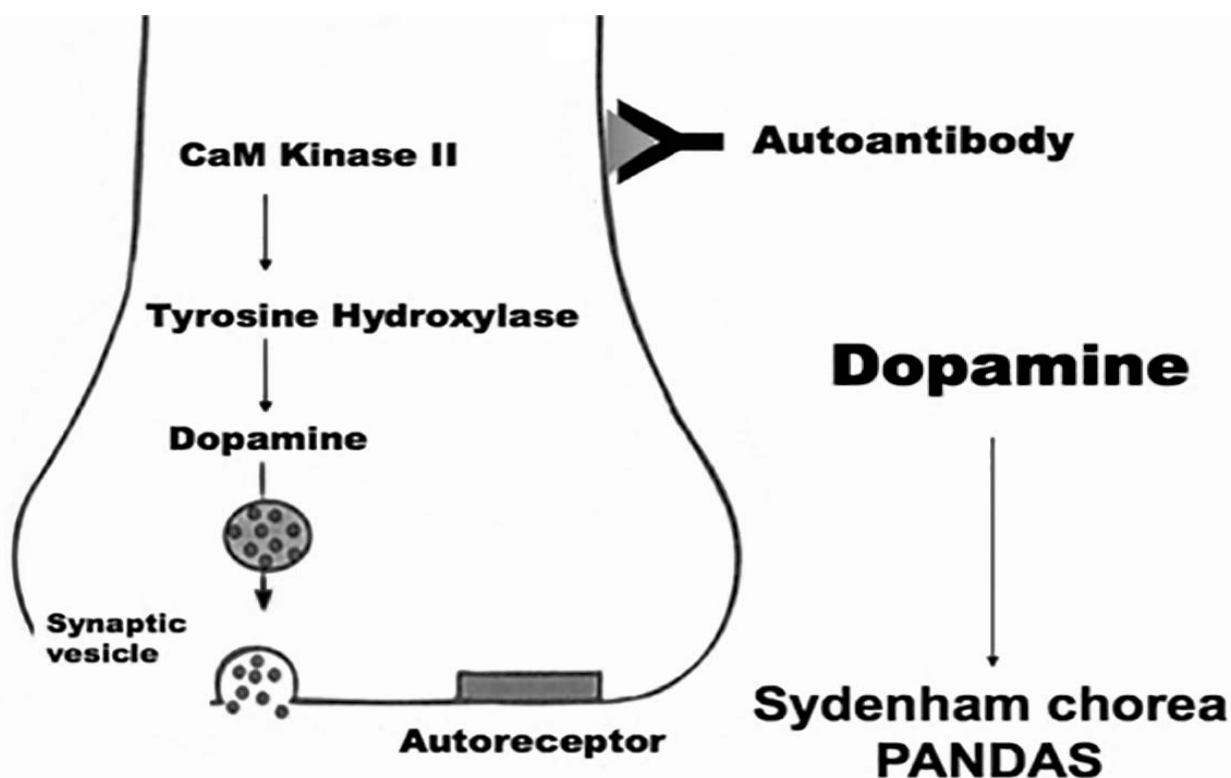


Fig.1. Simplificarea ilustrării unui potențial mecanism patogenic al semnalizării celulelor neuronale mediate de anticorpi în coreea Sydenham și PANDAS. Anticorpul antineuronal (IgG) se poate lega de receptori (triunghi albastru) de pe suprafața celulelor neuronale și declanșează cascada de semnalizare a CaMKII, hidroxilazei tirozinei și eliberarea dopaminei, ceea ce poate duce la excesul de dopamină și la manifestările coreei Sydenham, PANDAS [2].

- anxietatea generalizată, care poate progresa până la episoade de panică;
- hiperactivitate motorică, mișcări anormale, sentiment de neliniște;
- anomalii senzoriale, hipersensibilitatea la lumină sau sunete +/- halucinații vizuale sau auditive;
- dificultăți de concentrare și pierderea abilităților academice, în special la matematică și în spațiul vizual;
- frecvența urinară crescută și un nou debut de umezire a patului;
- iritabilitate, uneori cu agresivitate și labilitate emoțională, se poate ivi și apariția bruscă a depresiei, cu gânduri de suicid;
- dereglarea scrisului de mână [6,7].

Cu scop de diagnostic se utilizează: analiza generală a sângelui, testul de depistare rapidă a antigenului Streptococului beta hemolitic grup A, frotiu faringian + testul de sensibilitate la antibiotic, teste pentru determinarea Ac antistreptococi (Antistreptolizina O (ASL-O), antidezoxiribonucleaza B (anti DNA-aza B), antistreptokinaza, antihiialuronidaza), ANA test, Ig G, Ig A, Ig M, RMN, EEG, Cunningham Panel (anti-dopamine receptor D1, anti-dopamine receptor D2L, anti-Lysoganglioside GM1, anti tubulin, CaM Kinase II level) [1, 2,9].

Diagnosticul diferențial al sindromului PANDAS se efectuează cu corea Sydenham, sindrom Tourette [10].

Tratament. Conform ultimului ghid revizuit în tratamentul sindromului PANDAS sunt incluse 3 compartimente: I etapă- Intervențiile comportamentale și psihiatrice; II etapă- Utilizarea terapiei imunomodulatoare; III etapă- Tratamentul și prevenirea infecțiilor [3,4,5].

I etapă- Intervențiile comportamentale și psihiatrice include terapia comportamentală cognitivă, instruirea părinților și tratamentul medicamentos: Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (Fluoxetine, sertraline, fluvoxamine, clomipramine); pentru anxietate- benzodiazepine, depresie-antidepresive [3,8].

II etapă- Utilizarea terapiei imunomodulatoare include cacteriuseveritateabolii:

1. Ușoară, simptomele persistă: antiinflamatoare-nesteroidiene, corticosteroizi orali;
2. Moderată la severă: corticosteroizi orali sau i/v;
3. Severă: imunoglobulinai/v, plasmafereză, corticosteroizii/v, rituximab [4].

III etapă- Tratamentul și prevenirea infecțiilor include tratamentul antimicrobian primar al infecției streptococice: penicilină i/m sau oral, amoxicilină; în cazul reacțiilor adverse se recomandă macrolide, cefalosporine (cephalexin, cefadroxil, clindamycin, azithromycin sau clarithromycin) [5,8].

Material și metode. Pacientul A în vârstă de 11 ani se internează în Clinica de Reumatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu acuzele: durere în articulația talocrurală dreaptă, prezența ticurilor motorii (mișcări involuntare din membre, clipiri frecvente), ticuri vocale, slăbiciune generală, obosește repede. Durata bolii de 4-6 luni caracterizată prin ticuri motorii (mișcări involuntare în membre, clipiri frecvente), ticuri vocale periodice, labilitate emoțională, anxietate, fatigabilitate, artralgiile periodice la nivel coxofemural, genunchi, talocrural, mers șchiopătat. Din antecedente patologice: angine frecvente, confirmarea prezenței streptococului b-hemolytic grup A. Pacientul primește Clonazepam de 2 luni, a urmat câteva ședințe la psiholog.

Rezultate. Copilul a fost examinat clinic și paraclinic (investigații de laborator și instrumentale). Rezultatele preliminare ale analizelor de laborator au evidențiat creșterea reactanților de fază acută cu proteina C- reactivă de 5 μg/ml. Analizele imunoserologice sunt negative pentru titrul ANA, antiADNdc, ANCA MPO și PR3, sunt pozitive pentru antistreptolizina O (816 UI/mL). Rezultat pozitiv s-a constatat și pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul faringelui- streptococul b-hemolytic grup A. Radiografia convențională a articulațiilor coxofemorale, talocrurale, precum și electromiografia nu au detectat modificări patologice. La EEG (electroencefalografie) s-a constatat activitate bioelectrică generală corticală ce corespunde vârstei copilului, prezența frecventă a K-complexelor și vertex potențialelor paroxistic modificate sugestive în labilitate emoțională sporită.

Discuții. Cazul clinic descris mai sus s-ar putea include în sindromul PANDAS prin prezența criteriilor de diagnostic: debutul pediatric (vârsta 11 ani, gen masculin), prezența tulburărilor obsesiv-compulsive și/sau a ticurilor (ticuri vocale, motorii), asocierea cu infecția streptococică (rezultat pozitiv pentru culturile bacteriene prelevate la nivelul faringelui- streptococul b-hemolytic grup A), debutul abrupt și neobișnuit al simptomelor, asocierea cu alte simptome neuropsihiatrice (anxietate, labilitate emoțională, hiperactivitate motorică).

Concluzie. Prin faptul că sindromul PANDAS a apărut în literatura de specialitate recent (anii 1990-1998), datele despre acest sindrom sunt în continuă cercetare.

Bibliografie.

1. Michael E. Pichichero. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A Streptococci. 2017.
2. Graziella Orefici, Francesco Cardona, Carol J. Cox, Madeleine W. Cunningham. Pediatric Autoimmune Neuro-

psychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS). 2016.

3. Margo Thienemann, Tanya Murphy, James Leckman, Richard Shaw, Kyle Williams, Cynthia Kappahn, Jennifer Frankovich, Daniel Geller, Gail Bernstein, Kiki Chang, Josephine Elia, Susan Swedo. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part I—Psychiatric and Behavioral Interventions*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017, 27(7), p. 566–573.

4. Jennifer Frankovich, Susan Swedo, Tanya Murphy, Russell C. Dale. *Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part II—Use of Immunomodulatory Therapies*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017, 27(7), p. 574–593.

5. Michael S. Cooperstock, Susan E. Swedo, Mark S. Pasternack, Tanya K. Murphy. *For the PANS/PANDAS Consortium, Clinical Management of Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome: Part III—Treatment and Prevention of Infections*. Journal of child and adolescent psychopharmacology, 2017, 27(7), p. 594–606.

6. Swedo S. E., Leonard H. L., Garvey M., Mittleman B., Allen A.J., Perlmutter S., Lougee L., Dow S., Zamkoff

J., Dubbert B. K. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases*. The American Journal of Psychiatry, 1998, vol. 155, Issue 2, p. 264-271.

7. Susan E. Swedo, Jacob Sedlitz, Paul Grant. *Clinical Presentation of Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections in Research and Community Settings*. Journal Child and Adolescent Psychopharmacology, 2015, 25(1), pp. 26-30.

8. Francesca Chiarello, Silvia Spitoni, E.Hollander, Marco Matucci Cernic, Stefano Pallanti. *An expert opinion on PANDAS/PANS : highlights and controversies*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2017, vol. 21, p. 91-98.

9. Hesselmark E., Bejerot S. *Biomarkers for diagnosis of Pediatric Acute Neuropsychiatric Syndrome (PANS) - Sensitivity and specificity of the Cunningham Panel*. J Neuroimmunol., 2017, 15(312), pp. 31-37.

10. Chiara Spinello, Giovanni Laviola, Simone Macri. *Pediatric Autoimmune Disorders Associated with Streptococcal Infections and Tourette's Syndrome in Preclinical Studies*. Front Neurosci, 2016, 10, 310.

COMPLICAȚIILE OBEZITĂȚII LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

Diana Munteanu^{1,2}- doctorand,

Adela Stamatii²- dr. șt. med., conf. univ., Ina Palii²- dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Ninel Revenco²- dr. hab. șt. med., prof. univ., Natalia Ușurelu²- dr. șt. med., conf. cerc.,

Lorina Vudu¹- dr. șt. med., conf. univ.

¹Catedra Endocrinologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu,”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

În ultimele decenii, obezitatea constituie cea mai frecventă patologie cronică la copiii și adolescenții, afectând fiecare grupă de vârstă. Constituind o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos, obezitatea mai este însoțită de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului lipidic, proteic și glucidic și de o serie de comorbidități ca diabet zaharat tip2, riscuri cardiovasculare, insulinorezența, hepatice și gastrointestinale, complicații neurologice, psiho-sociale, ortopedice, pulmonare, reproductive, hormonale și chiar oncologice.

Cei 100 copii participanți în cercetare au fost testați în vederea identificării markerilor biochimici, hormonal și denotă o afectare asociată obezității. Drept rezultat, se constată o netă predominare a suferinței psihologice, valori constant crescute ale tensiunii arteriale, afectarea statutului lipidic, prezența sindromului de apnee în somn. S-a observat prezența diverselor tulburări cauzate de surplusul ponderal la majoritatea copiilor incluși în studiu.

Cuvinte cheie: obezitate, copii, factori de risc.

Summary. Complications of obesity in children and adolescents

In the last decades, obesity is the most common chronic pathology in children and adolescents, affecting each age group. Being a chronic nutritional disorder characterized by increased body weight due to adipose tissue, obesity is accompanied by the disruption of obvious links of lipid, protein and carbohydrate metabolism and a series of comorbidities such as type 2 diabetes, cardiovascular risks, insulin resistance, hepatic and gastrointestinal disorders, neurological, psychosocial, orthopedic, lung, reproductive, hormonal and even oncological complications. The 100 children participating in the research were tested to identify the biochemical, hormonal markers that indicate an obesity related disorder. As a result, there is a net predominance of psychological suffering, constantly elevated blood pressure, lipid status, sleep apnea syndrome. Various disorders caused by weight gain have been detected in most of the children enrolled in the study.

Key words: obesity, children, risk factors.

Резюме. Осложнения ожирения у детей и подростков

В последние десятилетия, ожирение является наиболее распространенной хронической патологией у детей, которое затрагивает все возрастные группы. Будучи хроническим расстройством пищевого статуса, характеризуется увеличением веса за счет жира, ожирение сопровождается очевидными нарушениями липидного обмена, белкового и углеводного обменов и ряд сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые риски, инсулинорезистентность, поражение печени и желудочно-кишечного тракта, неврологические осложнения, психосоциальные, ортопедические, респираторные, репродуктивные, гормональные и даже рак.

100 детей, участвующих в исследовании, были протестированы, чтобы определить биохимические маркеры, гормональные нарушения, связанные с ожирением. В результате существует явное преобладание психологических расстройств, повышенное артериальное давление, нарушение состояния липидного статуса, наличие апноэ во время сна. Было отмечено наличие различных заболеваний, вызванных избыточным весом у большинства детей, включенных в исследование.

Ключевые слова: ожирение, дети, факторы риска.

Introducere

Obezitatea este o afecțiune complexă, multifactorială, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos, cu consecințe negative asupra sănătății fizice, mentale și reducerea duratei de viață. La nivel global, creșterea prevalenței obezității printre copii și adolescenți este una din cele mai alarmante probleme de sănătate publică, având amploarea unei pandemii, după raportul OMS 2016 se consideră boala secolului XXI [11].

Conform consensurilor actuale, definirea cazului de obezitate pe baza indicelui de masă corporală ($IMC = \text{greutatea în kilograme} / \text{înălțimea în m}^2$) s-a adoptat și la copil. În baza noii definiții a obezității din cadrul ghidului clinic realizat în cadrul Societății Europene de Endocrinologie "Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention" (27 ianuarie 2017), IMC tinde să definească și gradul de severitate a bolii. Astfel, un IMC a cărui valoare se situează între percentile 85-95 definește supraponderalul, un IMC între percentile 95-99 definește obezitatea, iar un IMC peste percentile 99 sau un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ caracterizează obezitatea severă [11].

Literatura de specialitate și studiile efectuate au semnalat o dublare a prevalenței obezității la copil în lume în ultimii 30 ani, atât în țările dezvoltate puternic industrializate, cât și în cele în curs de dezvoltare. După datele OMS în prezent pe glob sunt 12,7 mln. copii obezi, se presupune că în 2020 numărul acestora va crește până la 60 mln [3].

Situația este îngrijorătoare deoarece își pune amprenta asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor adult, având în vedere că, în majoritatea cazurilor, copilul supraponderal va deveni un adult cu obezitate, cu toate riscurile și complicațiile pe care aceasta le implică.

Scopul studiului constă în evaluarea factorilor de risc asociați excesului ponderal în perioada copilăriei.

Material și metode

A fost realizat un studiu observațional prospectiv care a cuprins 100 de copii supraponderali, care s-au adresat la secția consultativă a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova. Au fost apreciați parametrii antropometrici: înălțime, greutate, circumferința abdominală (CA), circumferința șoldurilor, $IMC(\text{greutatea}/\text{înălțimea}^2)$. Pacienții au fost selectați în baza următoarelor criterii: vârsta copiilor 6-18 ani, copii cu $IMC >$ percentila 85%, copii cu $CA >$ percentila 85%, copii cu obezitate primară, lipsa retardului mental, acordul de a participa la studiu. Grupul control a constituit 100 copii cu greutatea normală. Fiecare copil a completat chestionarul care prevedea informații despre obiceiurile alimentare, activitatea fizică, aspecte psiho-sociale, precum relațiile cu cei apropiați, anturajul familial, evaluarea respectului de sine.

Pacienții incluși în studiu au fost testați în vederea aprecierii valorilor presiunii arteriale, parametrilor metabolismului glucidic, statutului hormonal (TSH, fT4, fT3, Ac anti TPO, Ac anti TG) și indicatorilor biochimici precum colesterol, trigliceride, HDL, LDL.

Rezultate și discuții

Copiii implicați în studiu, dintre care 65 fete și 35 băieți, au avut vârste cuprinse între 6-18 ani (vârsta medie: $12,47 \pm 2,458$ ani) cu $IMC >$ percentila 95, raportul fete: băieți fiind de 1:2, cu participarea liber conștientă. La evaluarea acestor copii s-au constatat prezența diverselor afecțiuni, apărute drept consecință a excesului ponderal.

Consecințe psiho-sociale

În baza analizei chestionarelor completate de copii incluși în studiu, s-a constatat că copiii obezi au avut mai frecvent semne de suferință psihologică decât copiii non-obezi, aceștia simțindu-se adesea inferiori în relațiile cu semenii. Printre devierile emoționale s-au evidențiat prezența sentimentului izolării

față de colegi prin interrelații defectuoase, cum ar fi insulte, tachinări. Din cei 100 de copii chestionați, 84% exprimau diverse afectări ale stării emoționale, manifestate prin alterarea relațiilor sociale – 25%, reducerea respectului de sine – 85%, nemulțumire legată de siluetă – 73%, tulburări de comportament alimentar (bulimie – 6%).

Prezintă interes datele în cadrul unei meta-analize publicate în 2016 „Consecințele psihologice ale obezității la copii: comorbidități psihiatrice și metode de prevenire”. Astfel, anxietatea și depresia sunt manifestări frecvent întâlnite printre copii supraponderali, fiind în corelație directă cu IMC [2,13]. Numeroase studii raportează asocierea între ADHD și obezitatea la copii [1,13,16]. Excesul ponderal în copilărie este asociat cu alterarea relațiilor sociale, reducerea respectului față de sine, nemulțumire legată de siluetă, iar fetele sunt mai des afectate decât băieții [17]. Tulburările de comportament alimentar sunt mai frecvent întâlnite în rândul fetelor cu exces ponderal, care dezvoltă destul de frecvent afecțiuni psihopatologice precum bulimia și anorexia nervoasă, acestea având adeseori consecințe dramatice în timp [20,26].

Sindromul de apnee în somn și tulburările respiratorii nocturne, manifestate clinic prin: sforăit, amigdale hipertrofiate și vegetații adenoide, somnolență în timpul zilei și efecte negative asupra capacității de învățare și memorare. În cadrul prezentului studiu a fost constatat că în 28% de cazuri motivul principal de îngrijorare a părinților copiilor supraponderali a fost repetarea epizoadelor de apnee în somn, iar în 21% de cazuri aceștia sufereau de vegetații adenoide și amigdale hipertrofiate.

Într-un studiu realizat pe un grup de copii supraponderali s-a observat că 46% dintre aceștia prezentau apneea în somn [6]. Cercetarea prin polisomnografie a unui grup de copii cu obezitate severă programați pentru chirurgie bariatrică denotă o asociere de 55% a apneei în somn și diverselor tulburări de somn [18]. Un studiu populațional recent ce a inclus 400 de copii cu vârste între 2-8 ani relevă că obezitatea a fost cel mai semnificativ factor de risc pentru apneea în somn, iar pentru fiecare unitate de IMC ce depășește percentila 95% riscul de apnee în somn crește cu 12% [28]. Apneea în somn din cadrul obezității la copii se asociază cu deficite cognitive și de comportament [6]. Somnolența drept consecință a apneei în somn este un simptom frecvent întâlnit în rândul copiilor supraponderali aflați în perioada prepubertară [6]. Episoadele de hipoxemie din cadrul apneei în somn asociate obezității la copii condiționează vasoconstricție pulmonară și hipertensiune arterială pulmonară [24].

Astm bronșic: Din totalul de 100 copii examinați 7% (5 băieți și 2 fete) sufereau de astm bronșic cu exa-

cerbări frecvente. În cadrul unui studiu populațional de cohortă realizat pe copii supraponderali din statul Arizona s-a observat că creșterea IMC a fetițelor cu vârste cuprinse între 6-11 ani un risc crescut de a dezvolta astmul bronșic [5].

Complicații și condiții cardiovasculare și metabolice. Obezitatea la copii este asociată cu mulți factori de risc cardiovascular, în general, întâlniți și la adulți.

Hipertensiune arterială. Valori crescute ale presiunii arteriale ce depășesc parametrii corespunzători vârstei analizate în conformitate cu tabele percentilice s-au constatat la 29% (21 băieți și 8 fete) din cei 100 de copii cercetați. În 26% valorile tensiunii arteriale majorate se asociază cu indexul HOMA-IR crescut $\geq 3,0$.

Relația obezității la copii și hipertensiunea arterială a fost examinată în cadrul mai multor cercetări, astfel într-un studiu european de cohortă valori crescute ale tensiunii arteriale (TA) prezentau circa 35,4% din copii supraponderali [15]. Mecanismele probabile ale hipertensiunii legate de obezitate includ rezistența la insulină, retenția de sodiu, creșterea activității sistemului nervos simpatic, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și modificarea funcției vasculare [17]. Activitatea sistemului nervos simpatic este crescută în obezitate, în special, activitatea simpatică a rinichilor și a mușchilor scheletici. Motivele probabile pentru supraactivarea sistemului nervos simpatic în obezitate includ hiperinsulinemia și/sau rezistența la insulină; creșterea leptinei, adiponectinei sau a altor adipokine. Hipertensiunea arterială în cadrul obezității este asociată cu retenția renală de sodiu [31]. Motivele probabile prin care rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia pot crește tensiunea arterială includ un efect antinatriuretic al insulinei, creșterea activității sistemului nervos simpatic, răspunsuri exagerate la vasoconstrictorii endogeni, afectarea transportului cationic al membranei vasculare, afectarea vasodilatației endoteliale și proliferarea musculaturii netede vasculare sub influența insulinei [30].

Profil lipidic modificat și risc aterogenic crescut. Statutul lipidic al celor 100 copii examinați a exprimat diverse devieri, astfel în 27% se constată valori majorate ale colesterolului, valorile LDL > 150 mg/dl, iar HDL < 35 mg/dl și 29% cu valori crescute ale trigliceridelor > 150 mg/dl.

Într-un studiu ce a inclus 228 de adolescenți (vârste cuprinse între 11 și 17 ani), IMC a fost corelat pozitiv cu trigliceride, TA sistolică, TA diastolică, IMC și raportul talie/șold, după ajustarea pentru vârstă, sex și înălțime. În aceeași populație, IMC a fost corelat cu TA sistolică, puls, ritm cardiac, IMC și raportul talie/șold [19]. Ateroscleroza este un proces

care începe încă din primii ani de viață [11]. Într-un studiu de 204 de necropsii efectuate pe persoane tinere în vârstă de 2-39 ani, Berenson et al. au raportat că IMC, TA sistolică și diastolică și concentrațiile serice ale colesterolului total, trigliceridelor, LDL-C și HDL-C au fost puternic asociate cu extensia leziunilor din aorta și arterele coronare [30].

Steatoza hepatică nonalcoolică. În lotul total de 100 copii examinați, în 34% de cazuri s-a determinat prezența valorilor crescute ALT ≥ 40 U/L, iar la USG o creștere a dimensiunii ficatului cu 7-10%, corelându-se cu IMC crescut ≥ 28 kg/m².

Steatoza hepatică nonalcoolică afectiune cel mai adesea asimptomatică, reprezintă un factor de risc în decompensarea funcției hepatice (frecvență mare a cirozei hepatice și a carcinomului hepatic), agravarea tulburărilor cardiovasculare [15].

Boala de reflux gastroesofagian. Din lotul total de 100 de copii cu obezitate 56% prezentau diverse simptome digestive precum: greață, disconfort sau dureri în epigastru. La efectuarea FGDES în 27% de cazuri s-a constatat prezența bolii de reflux gastroesofagian. Un studiu realizat pe 264 de copii ce prezentau simptome ale prezenței gastroesofagian, s-a observat că 58% de copii sufereau de obezitate, comparativ cu 22% din grupul de control [29].

te sunt prezentate în tabelul 1. Din punct de vedere fiziopatologic, aceste boli pot fi grupate în două: -efecte datorate creșterii în dimensiune și greutate a masei adipoase, unde intră modificările de mecanică osteoarticulară, apnee în somn prin adipozitatea perifaringiană; -efecte datorate modificărilor metabolice induse de țesutul adipos. În această categorie pot fi descrise alte două subtipuri de modificări: modificări induse de secreții ale țesutului gras sau de transformarea secrețiilor hormonale în alte secreții; modificări induse prin reglajele legate de unitatea operațională hormon (ligand)-receptor, din care cea mai cunoscută este rezistența la insulină apărută prin fenomenul *down regulation*.

Concluzie

La cohorta de copii obezi moldoveni printre complicațiile cele mai frecvente generate de obezitate sunt suferința psihologică, valori constant crescute ale tensiunii arteriale, afectarea statului lipidic, prezența sindromului de apnee în somn, acestea sunt în asociere cu indicii HOMA-IR crescut ≥ 3 și IMC ≥ 28 kg/m. Gravitatea complicațiilor survenite atribuie obezității și supraponderabilității importante valențe medicale și sociale, în timp ce elucidarea factorilor predispozanți în timp util va permite preîntâmpinarea complicațiilor metabolice.

Tabelul 1.

Riscurile induse de obezitate la copii

Metabolice	Insulinorezistență, Diabet zaharat tip2, alterarea toleranței la glucoză, sindrom metabolic
Cardiovasculare	Hipertensiune arterială, hipertrofie ventriculară stângă, dislipidemie, ateromatoză precoce
Hepatică	Steatoză hepatică nonalcoolică
Ortopedice	Dureri lombare, luxații de șold, epifizioliza capului femural (la băieții obezi), genu varum, tibia vara, picior plat
Psihologice	Depresie, tulburări de comportament alimentar, reducerea stimei de sine, izolare socială, dificultăți de învățare.
Endocrinologice și genitale	Tulburări menstruale și sindrom de ovar polichistic
Pulmonare	Sindrom de apnee în somn, exacerbarea astmului bronșic
Renale	Proteinurie

Numeroase afecțiuni au fost descrise în contextul obezității la copii și adolescenți. Cele mai frecven-

Bibliografie

- Anderson S. E., Cohen P., Naumova E. N., Must A. *Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160(3), pp. 285–291. [PubMed]
- Anderson S. E., He X., Schoppe-Sullivan S., Must A. *Externalizing behavior in early childhood and body mass index from age 2 to 12 years: longitudinal analyses of a prospective cohort study.* BMC Pediatr, 2010, 10:49. [PMC free article] [PubMed]
- Atabek M. E., Vatansev H., Erkul I. *Oxidative stress in childhood obesity.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17, pp. 1063–8. [PubMed]
- Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bao W., Newman W. P., Tracy R. E., Wattigney W. A. *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults.* The Boalusa Heart Study. N Engl J Med, 1998, 338, pp. 1650–6. [PubMed]
- Beuther D. A., Weiss S. T., Sutherland E. R. *Obesity and asthma.* Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174, pp. 112–119. [PMC free article][PubMed]
- Beebe D. W. *Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review.* Sleep, 2006, pp. 1115-1134. [PubMed]
- Bjornelov S., Nordahl H. M., Homen T. L. *Psychological factors and weight problems in adolescents. The role of eating problems, emotional problems and personal-*

- ity traits: the Young-HUNT study. *Soc Psychiatry Psychiatri Epidemiol*, 2011, 46(5), pp. 353–362. [PubMed]
8. Castro-Rodriguez J. A., Holberg C. J., Morgan W. J., Wright A. L., Martinez F. D. *Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163, pp. 1344–1349. [PubMed]
9. Cortese S., Isnard P., Frelut M. L. et al. *Association between symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and bulimic behaviors in a clinical sample of severely obese adolescents. Int J Obes*, 2007, 31(2), pp. 340–346. [PubMed]
10. Dawson J. D., Sonka M., Blecha M. B., Lin W., Davis P. H. *Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: The Muscatine Offspring Study. J Am Coll Cardiol*, 2009, 53, pp. 2273–9. [PMC free article] [PubMed]
11. Dennis M. Styne, Silva A. Arslanian. *Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3), pp. 709–757.
12. Duarte C. S., Sourander A., Nikolakaras G. et al. *Child mental health problems and obesity in early adulthood. J Pediatr*, 2010, 156(1), pp. 93–97. [PMC free article] [PubMed]
13. Dubnov-Raz G., Perry A., Berger I. *Body mass index of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Neurol*, 2011, 26(3), pp. 302–308. [PubMed]
14. Franklin J., Denyer G., Steinbeck K. S., Caterson I. *Obesity and risk of low self-esteem: a statewide survey of Australian children. Pediatrics*, 2006, pp. 2481–2487. [PubMed]
15. Flynn M. A., McNeil D. A., Maloff B. et al. *Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. Obes Rev*, 2006, suppl. 1, pp. 7–66. ISSN 1467-7881.
16. Gibson L. Y., Byrn S. M., Blair E., Davies E. A., Jakobi P., Zubrick S. R. *Clusters of psychological symptoms in overweight children. Aust N Z J Psych*, 2008, 42, pp. 118–125.
17. Guerdjikova A. I., McElroy S. L., Kotwal R., Stanford K., Keck P. E. Jr *Psychiatric and metabolic characteristics of childhood versus adult-onset obesity in patients seeking weight management. Eat Behav*, 2007, 8(2), pp. 266–276. [PubMed]
16. Gozal D., Kheirandish-Goza L. *Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. Pediatric*, 2009, 123(1), pp. 13–18. [PubMed]
17. Hall J. E. *The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension*, 2003, 41, pp. 625–33. [PubMed]
18. Kalra M., Inge T., Garcia V. et al. *Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. Obesity Research*, 2005, 13, pp. 1175–1179. [PubMed]
19. Kim J., Bhattacharjee R., Kheirandish-Goza L., Khalyfa A., Sans Capdevila O., Tauman R. et al. *Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. Int J Pediatr*, 2010, 2010:846098. [PMC free article][PubMed]
20. Khalife N., Kantomaa M., Glover V. et al. *Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are risk factors for obesity and physical inactivity in adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(4), pp. 425–436. [PubMed]
21. Kotchen T. A. *Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Am J Hypertens*, 2010, 23, pp. 1170–8. [PubMed]
22. Kim J., Bhattacharjee R., Kheirandish-Goza L., Khalyfa A., Sans Capdevila O., Tauman R. et al. *Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. Int J Pediatr*, 2010, 2010:846098. [PMC free article][PubMed]
23. Lebow J., Sim L. A., Kransdorf L. N. *Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. J Adolesc Health*, 2015, 56(1), pp. 19–24. [PubMed]
24. l'Allemand D., Wiegand S., Reinehr T., Müller J., Wabitsch M., Widhalm K. et al. *Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16, pp. 1672–9. [PubMed]
25. Lebow J., Sim L. A., Kransdorf L. N. *Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. J Adolesc Health*, 2015, 56(1), pp. 19–24. [PubMed]
26. Marcus C. L., Curtis S., Koerner C. B., Joffe A., Serwint J. R., Loughlin G. M. *Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. Pediatric Pulmonology*, 1996, pp. 176–183. [PubMed]
27. Polixenia Stancu. *Non-Alcoholic Fatty: Curr HealthSci J*, 2014, 40(3), pp. 170–176.
28. Rancourt D., mCullough M. B. *Overlap in eating disorders and obesity in adolescence. Curr Diabet Rep*, 2015, 15(10). [PubMed]
29. Redline S., Tishler P. V., Schluchter M., Aylor J., Clark K., Graham G. *Risk factors for sleep disordered breathing in children; associations with obesity, race, and respiratory problems. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 159(5), pp. 1527–1532. [PubMed]
30. Sugerma H. J., DeMaria E. J., Felton W. L. et al. *Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. Neurology*, 1997, 49, pp. 507–11.
31. Tauman R., Gozal D. *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, A perspective and future directions. Progress in Cardiovascular Diseases*, 2009, 51(5), pp. 434–451. [PubMed]
32. Vaz M., Jennings G., Turner A., Cox H., Lambert G., Esler M. *Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. Circulation*, 1997, 96, pp. 3423–9. [PubMed]

FACTORII DE RISC PREDICTIVI PENTRU DEZVOLTAREA EPILEPSIEI LA COPII

Cornelia Călcii^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ.,
Svetlana Hadjiu^{1,2} – dr. hab. șt. med., conf. univ.,
Ninel Revenco – dr. hab. șt. med., prof. univ.^{1,2}, șef Departament Pediatrie,
vice-director știință IMSP IMC,
Mariana Sprincean – dr. șt. med.², conf. univ.,
Nadejda Lupușor – medic neuropediatru¹,
Nanii Maria – student¹,
Andreev Anastasia – student¹

¹ Departamentul Pediatrie, IP USMF “Nicolae Testemițanu”,
² Laboratorul Neuropediatrie, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Epilepsia este o afecțiune neurologică cronică legată de o predispoziție de a genera crize epileptice recurente, cu manifestări și cauze variate. Conform OMS, în lume, aproximativ 10,5 milioane de copii sub 15 ani suferă de epilepsie. Stabilirea riscului de dezvoltare a maladiei în funcție de asocierea unui șir de factori-predictori ar fi un element important pentru managementul acestei afecțiuni. Astfel, analiza interrelației dintre un șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din perioada post-natală ar fi importantă pentru stabilirea riscului în dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică.

Cuvinte-cheie: factori de risc, copii, epilepsie.

Summary. Risk factors predicting development of epilepsy in children.

Epilepsy is a chronic neurological disorder linked to a predisposition to recurrent seizures, with various clinical features and causes. WHO reports a rate of 10.5 million children under 15 years with epilepsy. Establishing the risk of developing the epilepsy by associating a number of factors – predictors is an important element in management of this disease. Risk factors studied was perinatal encephalopathy, febrile seizures, heredity, maternal hypertension, craniocerebral trauma, CNS infections. They are important for development of epilepsy in small children.

Key words: risk factors, children, epilepsy.

Резюме. Факторы риска, предрасполагающие к развитию эпилепсии у детей.

Эпилепсия – это хроническое нервное заболевание, связанное с предрасположенностью к появлению повторяющимися эпилептическими припадками, вызванными разными факторами и которые характеризуются различными проявлениями. Согласно ВОЗ в мире примерно 10,5 миллионов детей в возрасте до 15-ти лет страдают эпилепсией. Основной элемент для менеджмента эпилепсии является своевременное определение различных предрасполагающих факторов риска в развитии данного заболевания. Таким образом анализ взаимосвязи между перечисленными факторами: наследственная предрасположенность, течение перинатального периода (в том числе и роды), а также наличие инфекции ЦНС, черепно-мозговые травмы в постнатальном периоде были бы очень важными для определения риска в развитии эпилепсии в малом возрасте.

Ключевые слова: факторы риска, дети, эпилепсия.

Introducere. Epilepsia este o afecțiune a sistemului nervos central care are un impact considerabil asupra sănătății publice, întâlnindu-se la persoanele de orice vârstă, sex și localizare geografică. Conform unor estimări, actualmente în lume circa 50 milioane de oameni suferă de epilepsie[1].

Cu scop de reducere a probabilității de dezvoltare a epilepsiei se sugerează elaborarea unor metode matematice, care permit determinarea unui șir de factori-predictori cu rol în prognozarea individualizată a dezvoltării maladiei și elaborarea ulterioară a măsurilor eficiente de profilaxie.

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării propuse am ales ca protocol metodologic efectuarea unui studiu analitic caz-control care a inclus 108 copii cu epilepsie cu vârstele cuprinse între 1-36 luni (vârsta medie 18,5±1,2 luni). Copiii au prezentat diverse tipuri de convulsii, de etiologie variată, spitalizați în secția de neuropsihiatrie și epileptologie. Metoda standard de intervievare a mamei și copilului a dat posibilitatea de a extrage factorii predispozanți de apariție a epilepsiei, iar transferul de informație a fost efectuat din documentația medicală. Pentru elucidarea precondițiilor și a factorilor cu rol în manifestarea

clinică a epilepsiei s-a cercetat anamneza eredocolaterală, factorii care ar fi putut acţiona în perioada prenatală, perinatală și postnatală. În cadrul analizei au fost comparați diverși factori și precondiții cu aprecierea riscului atribuibil (RA) și riscul probabilităților (RP) cu ierarhizarea ulterioară a acestora. Lotul martor a inclus 108 copii, fără accese convulsive, "condiționat sănătoși" (vârsta medie 16,4±1,4 luni).

Studiul anamnezei eredocolaterale joacă un rol important în examinarea copiilor cu epilepsie. Unele date sugerate de cercetătorii turci (Ali Cansu et al.) indică un risc sporit de dezvoltare a epilepsiei la pacienții cu rude bolnave (4,75 ori mai mare comparativ cu grupul de control).

În lotul I de studiu antecedentele heredocolaterale de epilepsie au fost evidențiate în 17 cazuri (15,7±2,5%), iar în grupul de control accese convulsive au fost întâlnite doar în 3 cazuri (2,8±1,59%), $p < 0,01$. Din datele expuse în Tabelul 1 se determină că anamneza eredocolaterală agravată contribuie la majorarea de 6,54 de ori a riscului de dezvoltare a maladiei (95% ÎÎ, 1,9930 – 26,5436, RA=84,7%) comparativ cu lotul de control.

Un alt factor important care ar asocia dezvoltarea epilepsiei sunt convulsiile febrile în anamneză, precedând accesesele afebrile. Astfel, în lotul I am remarcat 19 cazuri (17,6 ±3,5%) de convulsii febrile (în special convulsii febrile complexe), iar în lotul de control - doar în 2 cazuri (1,86±1,31%), $p < 0,001$.

Astfel, convulsiile febrile pot majora probabilitatea de dezvoltare a maladiei de 11,31 ori (95% ÎÎ, 2,5652 – 49,9060), RA=91,2%.

Un alt aspect important i-a revenit studiului *evoluției sarcinii*, deoarece unele patologii ale mamei suferite pe parcursul gravidității pot servi ca niște condiții pentru dezvoltarea mai multor maladii la copil, printre care se numără și epilepsia. Ne-am axat pe așa factori cum ar fi infecțiile suferite de mamă, gestozele, în special cele tardive (preeclampsia, eclampsia), hipertensiunea arterială, sângerările vaginale. Datele au fost obținute din carnetele perinatale ale mamelor copiilor din lotul I de studiu, precum și din relatările verbale ale acestora.

Hipertensiunea arterială pe parcursul sarcinii a fost întâlnită la 22 de mame (20,4±3,88%) în lotul de studiu, iar în lotul de control – în 2 cazuri (1,9±1,30%), $p < 0,001$. Hemoragiile vaginale s-au remarcat în lotul de studiu la 28 de mame (25,9±4,22), iar în lotul de control au fost determinate în 8 cazuri (7,4±2,52%), $< 0,001$. Astfel, hipertensiunea arterială ar putea majora de 13,56 ori posibilitatea de manifestare clinică a epilepsiei la copiii născuți de la aceste mame (95% ÎÎ, 3,1011–9,2773), RA=92,6%, iar hemoragiile vaginale ar putea majora de 4,38 proba-

bilitatea de dezvoltare a epilepsiei (95% ÎÎ, 1,8907–10,1235), RA=77,2% .

Din datele evaluate, „per vias naturales” s-au născut 88 copii (81,4±3,7%), iar restul – 20 copii (18,5±3,7%,) au fost născuți prin operație cezariană, dintre care 15 (13,9±3,33%) – prin operație cezariană de urgență. În lotul de control pe cale naturală s-au născut 103 copii (95,4±2,02%), $p > 0,05$. Prin operație cezariană de urgență au fost născuți 3 copii (2,8±1,58%), $p > 0,05$. La copiii care s-au născut pe cale naturală, forcepsul a fost utilizat în 3 cazuri (2,7±1,5%,), iar asistența nașterii prin vacuum aspirație a fost realizată în 22 cazuri (20,4±3,88%). Pentru copiii din lotul de control utilizarea forcepsului în decursul nașterii a fost în 1 caz (0,9±0,9%), $p > 0,05$. Utilizarea vacuum aspirației a fost menționată în 5 cazuri (4,6±2,02%), $p > 0,05$. Prezența cefalică la naștere a fost relatată la 79 copii (73,1±4,25%) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost prezentă în 93 cazuri (86,1±3,33%), $p < 0,05$. Prezența pelviană a fost relatată la 7 copii (6,5±2,37%) din lotul de studiu, iar în lotul de control a fost întâlnită la 2 copii (1,9±1,3%), iar prezența facială a fost descrisă la 1 copil (0,9±0,9%), $p < 0,05$.

Un alt factor important studiat a constituit afectarea perinatală hipoxic-ischemică a creierului copilului. În stadiul II al acesteia, în tabloul clinic sunt descrise convulsiile, ca element important, care pot contribui la formarea unui focar epileptogen cu dezvoltarea ulterioară a epilepsiei. Afectarea hipoxic-ischemică a fost divizată în 3 grade după Sarnat și Sarnat: I, II, III.

Astfel, analizând datele cartelelor de ambulator, a extraselor din secțiile specializate, encefalopatia hipoxic-ischemică gradul I a fost apreciată la 8 copii (7,41±2,52%), EHIP de gradul II – la 23 copii (21,3±3,93%), EHIP de gradul III – la 10 copii (9,26±2,79%) ($\chi^2 = 10.43$ gl.=1).

În perioada postnatală au fost evaluați 2 factori cu rol în dezvoltarea acceselor epileptice la copiii de vârstă mică: traumatismele cranio-cerebrale și infecțiile SNC (meningitele, encefalitele). Din relatările verbale ale părinților, 28 copii (25,9%) din grupul de studiu au suferit accidente de cădere de la înălțime (din cărucioare, din pat ș.a.). Doar în 7 cazuri (6,49%, $p < 0,01$) aceștia au fost consultați de neurochirurg, care a stabilit diagnosticul de traumatism cranio-cerebral. În lotul II părinții au menționat accidente similare în 8 cazuri, printre care documentate au fost doar 2 cazuri (1,86%). Pentru comparație au fost analizate doar cauzele argumentate de neurochirurg. Astfel, rezultatele obținute evocă faptul că, traumatismele

cranio-cerebrale ar putea mări de 3,67 ori (95% Î, 9,7454 – 18,1022), RA=72,8% probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei.

Referindu-ne la infecțiile SNC suportate după naștere, am determinat că meningoencefalite au fost diagnosticate la 19 copii (17,6±3,66%), multe dintre ele survenind ca consecință a infectării hematoamelor intracerebrale – 11 copii (10,1%). Meningoencefalitele survenite din alte cauze au fost atestate la 9 copii (8,34%). În lotul II de studiu a fost raportat doar un singur caz de meningită (0,9%, p<0,001). Astfel, infecțiile SNC ar crește probabilitatea de dezvoltare a epilepsiei de 22,84 ori (95% II, 2,9986 – 174,0101), RA=95,6% .

Una dintre problemele medicinei contemporane este profilaxia și diagnosticul timpuriu al maladiilor. De regulă, adresarea survine atunci când mecanismul patogenic al maladii este deja instalat, iar evoluția clinică a bolii are tendință de progresare, cu dezvoltarea ulterior și a rezistenței medicamentoase. În acest caz, unele metode de prognozare a riscului de dezvoltare a epilepsiei pot contribui la prevenirea dezvoltării maladii. Cu scop de eficientizare a procesului de estimare a riscului în dezvoltarea epilepsiei, au fost elaborate modelele de prognostic pentru apariția acceselor epileptice.

Prognozarea prin mijloacele modelării matematice reprezintă o direcție nouă de cercetare în acordarea asistenței medicale. Se deschid astfel noi orizonturi pentru optimizarea managementului acestor copii, în special pentru prognozarea evoluției maladii (asociere a retardului neuropsihic, rezistenței medicamentoase ș.a.).

Prognosticul maladii necesită, în primul rând, stabilirea interrelației dintre factorii care contribuie la majorarea sau reducerea nivelului de răspândire a maladii. Din această cauză, noi am evaluat pentru început rezultatele interdependenței lor cantitative, pentru a prognoști riscul de dezvoltare a epilepsiei.

Astfel, a fost obținută viziunea integrativă a probabilității riscului de dezvoltare a maladii, în funcție de asocierea unui șir de factori - predictorii.

Cu ajutorul metodei regresiei logistice multiple, pas cu pas, a fost efectuată analiza interrelațiilor unui șir de factori: predispoziția ereditară, evoluția perioadei perinatale (inclusiv și a nașterii), prezența infecțiilor SNC și a traumatismelor cranio-cerebrale din perioada postnatală. Pentru fiecare predictor a fost determinat indicatorul raportului probabilităților și intervalul de încredere (95%).

Datorită acestei metode de analiză matematică, dintre toate legăturile asociative au fost selectate doar cele semnificative din punct de vedere statistic (tabelul 1).

Exemplificăm pe cazuri concrete metodologia estimării probabilității riscului de dezvoltare a maladii, folosind modelul matematic.

Exemple

1. Fetiță C.N., 2 ani și 3 luni, cu diagnosticul clinic: Epilepsie criptogenă (neidentificată), accese polimorfe, zilnice, rezistente la tratament. Din anamneză a fost stabilit că copilul s-a născut prin extracție vacuum, la naștere – EHIP II, ulterior fiind diagnosticată cu o hemoragie periventriculară, complicată cu o meningită în perioada postnatală

$$y = -13,31 + (3,861 \cdot 1) + (4,311 \cdot 1) + (2,377 \cdot 1) = -2,761,$$

$$\text{corespunzător } P = \frac{2,72^{2,761}}{1 + 2,72^{2,761}} = 0,94 \text{ sau } 94\%.$$

Substituind valoarea coeficienților logit de regresie în formulele modelului matematic, a fost estimată probabilitatea riscului de dezvoltare a maladii la pacientul în cauză, risc care s-a încadrat în limitele intervalului de încredere egal cu 94%.

Concluzii

1. Modelele predictive elaborate pot fi aplicate în practica medicală cu scop de reducere a riscului de

Tabelul 1.

Factorii de prognostic al riscului pentru dezvoltarea epilepsiei la copiii de vârstă mică

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acțiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861x 1	3,861 x 0
Infecții ale SNC postnatale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Intervenția cezariană urgentă	1,909	- 1,909 x 1	-1,909 x 0
Vacuum extracție	2,377	2,377 x1	2,377 x0
Traumatism cranio-cerebral	3,505	3,505 x1	3,505 x0
Constanta matematică (β_0)		-13,31	

Tabelul 2.

Factorii de prognostic al riscului de dezvoltare a epilepsiei la bolnava C.N.

Predictori	Coeficientul regresiei logistice (β_i)	Expunerea la acţiunea factorului de risc	
		prezentă	absentă
EHIP II	3,861	3,861 x 1	3,861 x 0
Vacuum extracţie	2,377	2,377 x 1	2,377 x 0
Infecţii ale SNC post-natale	4,311	4,311 x 1	4,311 x 0
Constanta matematică (β_0)	-13,31		

dezvoltare a epilepsiei prin evaluarea foarte atentă a acestor copii, în special în cazul prezenţei factorilor predictivi şi la asocierea unor fenomene paroxistice fruste, care trebuie să fie diferenţiate de convulsii.

2. Metodele matematice prezentate permit nu doar stabilirea factorilor predictori cu rol de prognostic, dar au şi o aplicabilitate practică prin prognozarea individualizată a probabilităţii de dezvoltare a maladii şi pentru elaborarea măsurilor eficiente de profilaxie primară şi secundară.

Bibliografie

- Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J. H., Van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T. A., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. E. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009*. *Epilepsia*, 2010, 51(4), pp. 676-685.
- Shorvon S. *Hanbook of epilepsy treatment*. Wiley-Blackwell, 2010.
- Stefanescu R. A. et al. *Computational models of epilepsy*. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2012.08.012>
- Bazhenov M., Timofeev I., Frohlich F., Sejnowski T. J. *Cellular and network mechanisms of electrographic seizures*. *Drug Discovery Today Disease Models*, 2008, 5(1), pp. 45-57.
- O'Sullivan-Greene E., Mareels I., Freestone D., Kuhlmann L., Burkitt A. *A paradigm for epileptic seizure prediction using a coupled oscillator model of the brain*. *Conference Proceedings - IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2009, pp. 6428-6431.
- Iasemidis L. D. *Epileptic seizure prediction and control*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2003, 50(5), pp. 549-558.
- Lopes da Silva F., Blanes W., Kalitzin S. N., Parra J., Suffczynski P., Velis D. N. *Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity*. *Epilepsia*, 2003, 44, suppl. s12, pp. 72- 83.
- Destexhe A. *Spike-and-wave oscillations*. *Scholarpedia*, 2007, 2(2), pp. 1402.
- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Commission on Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy*. *Epilepsia*, 1993, vol. 34, p. 592-596.
- Guidelines on neonatal seizures. *WHO Library Cataloguing in Publication*, 2011, pp.95.
- Gururaj A., Sztrihá L., Hertecant J., Eapen V. *Clinical predictors of intractable childhood epilepsy*. *Journal of Psychosomatic Reser.*, 2006, vol.61, p.343-350.
- Harvey A.S., Cross J.H., Shinnar S., Mather G.W. *Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients*. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p. 146-155.
- Tan J.H., Wilder-Smith E., Lim E.C., Ong B.K. *Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: a prospective study in Singapore*. *Seizure*, 2005, vol. 14, p. 464-469.

MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL DIABETULUI ZAHARAT LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

^{1,3} Andrian CHIRIAC – dr., ^{1,2}Ina PALII - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

^{1,2}Ninel REVENCO - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹Sergiu GLADUN - dr. hab. șt. med., conf. univ.,

⁴Boris GOLOVIN - dr. șt. med., conf. univ., ⁴Ruxanda GLAVAN – dr.,

⁵Veaceslav MADONICI – dr., ⁵Victoria MORAR – asist.,

^{1,3}Valeriu EȘANU – secundar clinic, ^{1,2}Veronica EȘANU – doctorand

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, ²Departamentul Pediatrie, ³Disciplina de Endocrinologie, ⁴Departamentul Medicină Internă, ⁴IP USMF „Nicolae Testemițanu”, ⁵Centrul de Reabilitare pentru Copii „Sergheevca” din Ucraina

tel.: +37369257990, chiriac.andrian@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat la copii și adolescenți este o boală cronică progresivă. Incidența sa este în continuă creștere la nivel mondial și în țara noastră. Pentru a atinge țintele terapeutice, așa cum recomandă orientările internaționale și utilizarea rațională a resurselor în conformitate cu obiectivele dezvoltării durabile promovate de Organizația Mondială a Sănătății, sunt necesare o serie de măsuri complexe pentru gestionarea corectă la orice nivel de asistență medicală. Aceste măsuri includ utilizarea insulinei moderne, furnizarea de dispozitive pentru monitorizarea glicemiei, accesul la educația terapeutică pe o nutriție adecvată, precum și posibilitățile de reabilitare în centrele specializate.

Cuvinte-cheie: diabet zaharat, analogi de insulină, monitorizare a glicemiei, hemoglobină glicogenică, hipoglicemie.

Summary. Modern management of diabetes mellitus in children and adolescents

Diabetes mellitus in children and adolescents is a progressive chronic disease. Its incidence is steadily increasing globally and in our country. In order to achieve the therapeutic targets, as recommended by international guidelines and rational use of resources in accordance with sustainable development goals promoted by the World Health Organization, a series of complex measures are required for the correct management at any level of medical assistance. These measures include the use of modern insulins, providing devices for self blood glucose monitoring, access to therapeutic education on proper nutrition, as well as possibilities of rehabilitation in specialized centers.

Key-words: diabetes mellitus, insulin analogs, self blood glucose monitoring, glycated hemoglobin, hypoglycemia.

Резюме. Современная организация медицинской помощи детям и подросткам с сахарным диабетом

Сахарный диабет у детей и подростков является хроническим прогрессирующим заболеванием. Его заболеваемость неуклонно растёт во всём мире и в нашей стране тоже. Для достижения терапевтических целей, согласно международным рекомендациям и для правильной организации обеспечения медицинской помощи данной категории детей, в плане оптимизации финансовых расходов согласно целям устойчивого развития Всемирной Организации Здравоохранения, предусмотрен ряд комплексных мер. Эти меры предусматривают обеспечение современными препаратами инсулина, средствами самоконтроля гликемии, обучение по поводу правильного питания, а также и возможность проведения реабилитации в специализированных центрах.

Ключевые слова: сахарный диабет, аналоги инсулина, самоконтроль гликемии, гликозилированный гемоглобин, гипогликемия.

Actualitatea temei

Diabetul zaharat la copii și adolescenți este una dintre cele mai frecvente patologii cronice întâlnită la vârsta pediatrică. Definită printr-o hiperglicemie persistentă ca urmare a deficitului secreției sau acțiunii insulinei, în lipsa tratamentului adecvat, această maladie are o evoluție progresivă și dezvoltă complicații incompatibile cu viața. La copii și tineri se depistează preponderent Diabetul zaharat de tip 1, caracterizat prin deficit absolut de insulină. La nivel global sunt înregistrați un număr total de peste 1 106200 copii și adolescenți și aproximativ 132600 cazuri noi sunt

depistate anual. La sfârșitul anului 2016 în Republica Moldova erau 400 copii cu Diabet zaharat confirmat, iar în primele 11 luni ale anului 2017 s-au depistat primar încă 63 de cazuri. Incidența maladiei este în continuă creștere și chiar s-a dublat pe parcursul ultimilor 6 ani, constituind 1,2:10000 locuitori, comparativ cu 0,6:10000 în anul 2010, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate (anul 2016).

Deoarece nu există metode de profilaxie primară, tratamentul cu insulină, pe măsură ce asigură supraviețuirea propriu-zisă a persoanelor cu Diabet zaharat

de tip 1, reprezintă totodată și o provocare continuă la acțiuni din partea pacientului, familiei, comunității pe de o parte și a sistemului medical de cealaltă parte, pentru utilizarea rațională a resurselor, îndreptate spre preîntâmpinarea dezvoltării complicațiilor specifice.

În Republica Moldova problema Diabetului zaharat este abordată la nivel înalt și în conformitate cu Convențiile internaționale este elaborat un Program Național, care se actualizează o dată la 5 ani și se derulează în a patra ediție. Copiii au reprezentat permanent o categorie favorizată și ocupă o poziție prioritară în asigurarea cu servicii medicale și remedii pentru tratament.

Creșterea numărului de pacienți, precum și apariția preparatelor noi, mai costisitoare de insulină sub formă de analogi reprezintă o povară economică considerabilă pentru sistemul de sănătate din țara noastră. Pentru eficientizarea cheltuielilor financiare, Republica Moldova s-a aliniat cu succes în implementarea obiectivelor dezvoltării sustenabile promovate de Organizația Mondială a Sănătății.

Pe parcursul ultimilor 2 ani au fost realizate un șir de măsuri care au ameliorat cu mult situația copiilor cu Diabet zaharat și impactul acestei maladii asupra familiilor lor. Pentru tratament toți copiii beneficiază de cele mai moderne preparate de insulină sub formă de analogi eliberate gratuit de la locul de trai și sunt asigurați cu glucometre, teste și lanțete suficiente pentru 5 analize zilnice. În secție de endocrinologie a Institutului Mamei și Copilului, unica de acest fel din țară, a fost modernizată întreaga infrastructură și s-au creat toate condițiile necesare pentru acordarea asistenței medicale calificate acestor copii.

Toate aceste măsuri, într-o perioadă destul de scurtă de timp, au reușit să demonstreze o ameliorare considerabilă a gradului de compensare a metabolismului glucidic exprimat printr-o scădere în medie cu 0,62% a valorii hemoglobinei glicozilate (HbA1c), de la 11,31% în anul 2014 până la 10,69% în anul 2017. Conform rezultatelor renumitului studiu DCCT, reducerea cu 1% a nivelului HbA1c la pacienții cu Diabet zaharat de tip 1 este echivalentă cu reducerea riscului retinopatiei diabetice cu 44%, a nefropatiei cu 25% și

a neuropatiei cu 30%. Reducerea ratei acestor complicații se va solda cu economii financiare considerabile pentru bugetul țării.

O premieră absolută pentru Republica Moldova a fost lansarea proiectului de reabilitare a copiilor cu Diabet zaharat. Timp de 2 ani consecutiv, un grup de copii cu vârsta de la 2 până la 15 ani, în perioada de vară au beneficiat de un tratament de reabilitare la Centrul de Reabilitare pentru Copii „Sergheevca” din Ucraina. Rezultatele tratamentului au fost evaluate în studiul clinic retrospectiv și prospectiv și sunt expuse în acest articol.

Material și metode

Cu scopul analizei eficacității metodelor moderne de tratament și de abordare complexă a problemei de reabilitare a copiilor și adolescenților cu Diabet zaharat, au fost evaluate fișele medicale a 81 copii care au urmat tratament în Centrul de Reabilitare pentru Copii „Sergheevca” în perioada 22.07-08.08.2017.

Pe toată perioada, contingentul de copii a fost supravegheat de 2 medici endocrinologi și 3 medici pediatri din cadrul Institutului Mamei și Copilului, iar copiii cu vârsta de 2-7 ani au fost internați cu unul din părinți. Pentru studiu și analiza rezultatelor, copiii au fost divizați în 3 grupe de vârstă: 2-7 ani, 8-12 ani și 13-15 ani, în total fiind 36 băieți și 45 fete. Fiecare copil a efectuat minim câte 5 glicemii zilnice cu adaptarea dozelor de insulină în dependență de rezultate. Conform duratei maladii, prezenței complicațiilor și a patologiilor concomitente au fost indicate următoarele proceduri: aero-helio-talassoterapie-100%, aplicații cu nămol-70%, laseroterapie-65%, masaj-100%, aeroionoterapie-100%, inhalații-60%, apă minerală alcalină-100%. Copiii și părinții lor au fost instruiți într-un ciclu de 5 lecții după programul „Școala diabetului”, iar alimentația lor s-a efectuat conform necesităților fiziologice, cu oferirea posibilității de calculare a glucidelor prin metoda cântăririi bucatelor. În final s-au analizat nivelul hemoglobinei glicozilate, glicemiile medii pre- și postprandiale, doza zilnică sumară de insulină, frecvența hipoglicemiilor cu compararea datelor din primele și ultimele 3 zile

Tabelul 1.

Caracteristica generală a lotului de pacienți

	Numărul de copii	Vârsta medie, ani	Sex		Durata bolii, ani	Nivelul HbA1c, %
			băieți	fete		
Grupul 1 2-7 ani	20	5,25±1,5	11	9	2,1±1,5	8,43±1,97
Grupul 2 8-12 ani	39	10,2±1,2	17	22	3,7±2,3	9,16±1,93
Grupul 3 13-15 ani	22	13,7±0,9	8	14	3,9±2,8	9,61±2,64

de internare. Prelucrarea datelor s-a realizat cu programul Statistica 12.

Rezultate

Structura grupelor și caracteristica lor după număr, vârstă, sex, durata și gradul de compensare a maladiei este redată în tabelul 1.

În studiu au fost incluși doar copiii cu diagnostic de Diabet zaharat de tip 1 și toți au urmat tratament cu analogi de insulină Glargin, Detemir, Aspart și Glulisin după schema intensivă cu corecția dozelor în dependență de tabloul glicemic.

Concomitent, din numărul total de copii, s-au apreciat complicații ale Diabetului zaharat sub formă de lipodistrofie locală la 28 pacienți, nefropatie diabetică în faze incipiente la 3 copii, retinopatie diabetică neproliferativă la 2 copii, atropatie diabetică la 2 și maladii asociate sub formă de tiroidită autoimună la 18 copii, boala celiacă la 1 pacient, astm bronșic-1 copil, infecții respiratorii frecvente la 12 copii.

În total pe parcursul a 18 zile s-au efectuat 8548 glicemii. Analiza indicatorilor din primele și ultimele 3 zile de tratament a demonstrat o scădere a valorilor glicemiei în medie cu 1 mmol/l, de la 9,91±1,94 mmol/l până la 8,98±2,23 mmol/l (p<0,01).

Cele mai bune rezultate au fost obținute în grupa de vârstă 2-7 ani, unde valorile glicemiei medii au scăzut cu 1,6 mmol/l de la 9,81±1,91mmol/l până la 8,28±2,03 mmol/l (p<0,01), inclusiv a glicemiei „a jeune” de la 8,4 până la 6,6 mmol/l (p<0,01) și a glicemiilor postprandiale de la 8,9 până la 7,4 mmol/l (p<0,01) (fig.1).

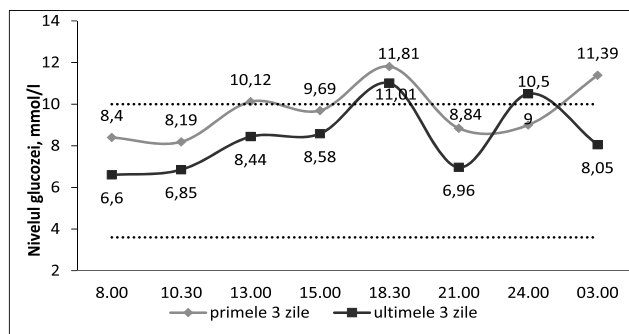


Fig.1. Evoluția tabloului glicemic, vârsta 2-7 ani

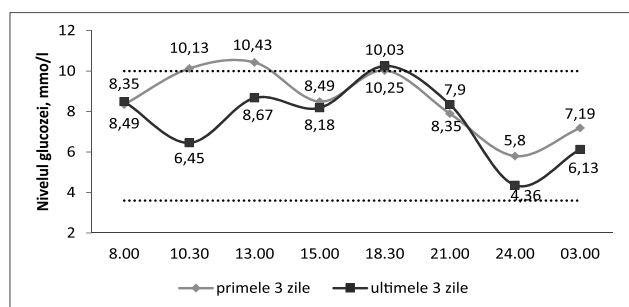


Fig. 2. Evoluția tabloului glicemic, vârsta 13-15 ani

Același tablou a fost remarcat și în grupul de copii cu vârsta de 13-15 ani, la care s-a atestat o scădere a glicemiei medii de la 8,54±1,61 mmol/l până la 7,61±1,85 mmol/l (p<0,01), mai puțin a glicemiei „a jeune” și mai mult a glicemiilor postprandiale (fig.2).

Deși valorile glicemiei în grupul de vârstă medie la fel au scăzut de la 10,71±1,69 mmol/l până la 10,35±1,92 mmol/l (p<0,01), această tendință a fost însă mai modestă, dar în schimb a scăzut comparativ mai mult față de celelalte grupe glicemia „a jeune” - de la 11,29 până la 9,0 mmol/l (p<0,05) (fig.3).

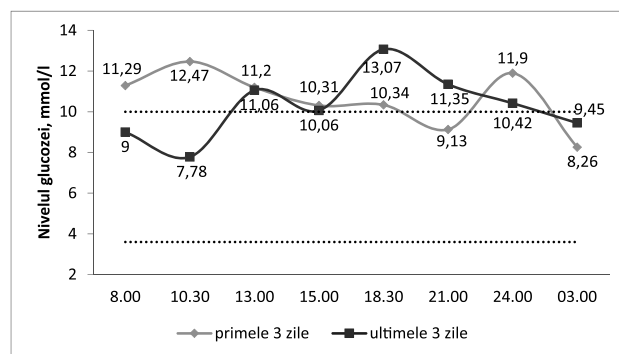


Fig. 3. Evoluția tabloului glicemic, vârsta 8-12 ani

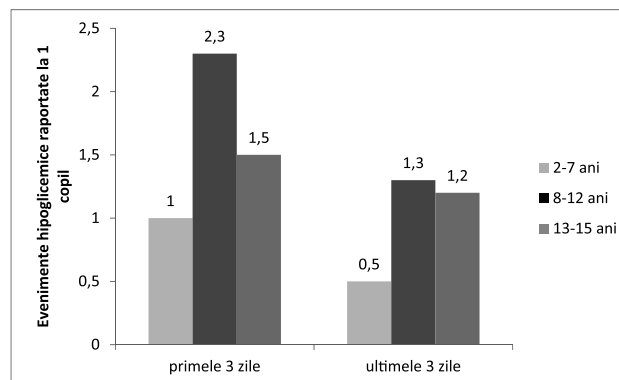


Fig. 4. Frecvența episoadelor totale de hipoglicemie

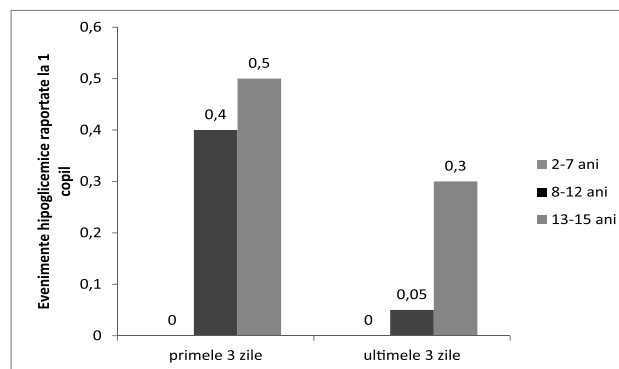


Fig. 5. Frecvența episoadelor nocturne de hipoglicemie

A fost remarcabil faptul că în toate grupele de vârstă a scăzut frecvența episoadelor hipoglicemice și cel mai pronunțat această tendință s-a înregistrat la

copiii de 8-12 ani, la care s-au redus aproximativ de 2 ori episoadele totale de hipoglicemie și de 10 ori cele nocturne (fig.4 și 5).

Doza sumară de insulină s-a redus în medie cu 19,2% la 38 copii, s-a majorat cu 13,8% la 26 copii și a rămas neschimbată la 14 copii.

Discuții

Diabetul zaharat are un impact deosebit asupra copiilor, adolescenților și familiilor lor. Asigurarea cu servicii medicale de calitate și remedii pentru tratament nu rezolvă toate problemele cu care se confruntă aceste persoane. Necesitățile de comunicare, instruire și suport psihologic sunt la fel de importante pentru ei în încercarea de integrare în societate.

Este cunoscut că în rândul copiilor și tinerilor cu Diabet zaharat se remarcă creșterea frecvenței depresiei, anxietății, tulburărilor psihice și de comportament alimentar [1], iar de acești factori depinde în primul rând aderența la tratament. Pentru sistemul de sănătate este foarte importantă utilizarea rațională, cu maximum de eficiență, a resurselor financiare, iar costurile preparatelor moderne de insulină, împreună cu mijloacele de monitorizare a glicemiei, sunt pe deplin justificate doar odată cu sporirea gradului de autoimplicare a copiilor și părinților în managementul propriei maladii.

Toate aceste aspecte ale problemei Diabetului zaharat sunt imposibil de abordat în deplină măsură la oricare din etapele acordării asistenței medicale. Anume din aceste considerente, mai multe organizații diabetologice locale și naționale au creat centre pentru reabilitarea copiilor și adolescenților cu Diabet zaharat [2, 3]. Aceste centre, susținute de profesioniști în domeniul diabetologiei, într-un mediu favorabil și sigur, oferă copiilor și adolescenților, dar și părinților lor, posibilitatea de comunicare cu semenii și încurajează dezvoltarea responsabilității și independenței în rezolvarea problemelor zilnice.

Metodele fizice de tratament în majoritatea studiilor au demonstrat doar o influență nesemnificativă asupra nivelului hemoglobinei glicozilate [4-6], fiind efective doar pentru o perioadă scurtă de timp [7], ceea ce a fost demonstrat și în studiul nostru. În cazul în care devin o practică regulată, metodele tratamentului de reabilitare, și-au demonstrat eficacitatea asupra scăderii hemoglobinei glicozilate, fără creșterea riscului de hipoglicemii [8], la fel ca și în studiul expus de noi.

Efectul pozitiv al măsurilor de reabilitare nu se reduce doar la îmbunătățirea controlului glicemic, dar permite și un control mai bun al masei corporale, scade riscul cardiovascular și ameliorează starea generală [9-13]. La fel aceste metode de tratament sunt

efective și pentru scăderea glicemiilor postprandiale [14], efect remarcabil și de noi.

Spre deosebire de alte studii asemănătoare, studiul dat a reușit să caracterizeze efectul tratamentului asupra copiilor de diferite vârste. Se pare că grupul de copii cu vârsta între 8 și 12 ani a avut mai puțin de beneficiat în plan de scădere a valorilor glicemiei, unica explicație fiind adaptarea mai dificilă a acestor copii, dacă menționăm că ei au fost internați fără părinți.

Scăderea dozei sumare de insulină la majoritatea dintre copii, care la fel a fost studiată, în paralel cu scăderea glicemiei medii, este un indicator suplimentar de eficacitate a tratamentului complex administrat.

Concluzii

1. Utilizarea analogilor de insulină în tratamentul copiilor cu Diabet zaharat a permis îmbunătățirea gradului de compensare a maladiei exprimat prin scăderea nivelului HbA1c în medie cu 0,62% pe parcursul ultimilor 2 ani.

2. Tratamentul de reabilitare este benefic pentru copiii cu Diabet zaharat și poate fi indicat în faza de compensare și subcompensare a maladiei, observându-se o dinamică pozitivă a parametrilor controlului glicemic exprimat prin scăderea glicemiei medii de la $9,91 \pm 1,94$ mmol/l până la $8,98 \pm 2,23$ mmol/l, fără creșterea riscului de hipoglicemie și cu o scădere a dozei sumare de insulină în medie cu 19,2% comparativ cu doza inițială.

3. Copiii de vârstă mică, însoțiți de părinți și copii cu vârsta mai mare de 12 ani s-au adaptat mai ușor și au avut un rezultat mai bun la tratament, demonstrând o scădere a glicemiei medii cu 1,6 și respectiv 0,93 mmol/l, iar pentru copiii cu vârsta 8-12 ani, cu dificultăți de adaptare la fel este oportună internarea împreună cu unul din părinți.

4. Prezența echipei multidisciplinare alcătuită din specialiști endocrinologi, pediatri, psihologi, pedagogi și asistenți medicali este esențială pentru sporirea eficacității asistenței acordate copiilor cu Diabet zaharat.

5. Astfel, acțiunile întreprinse în Republica Moldova în ultimii 2 ani în domeniul Diabetului zaharat la copii – asigurarea cu preparate de insulină sub formă de analogi, asigurarea cu glucometre, teste și lanțete suficiente pentru 5 analize zilnice eliberate gratuit; renovarea infrastructurii și crearea condițiilor necesare pentru acordarea asistenței medicale calificate, precum și lansarea proiectului de reabilitare a acestor copii sunt în corespundere cu recomandările OMS.

Bibliografie

1. Delamater A. M. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: psychological care of children and adolescents with diabetes*. Pediatric Diabetes, 2009, 10, suppl. 12, pp. 175–184.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines

2009 Compendium. Pediatric Diabetes, 2014, vol. 15, suppl. 20, 1- 290 p.

3. Eiser C., Flynn M., Green E. et al. *Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds.* Diabet Med, 1993, 10, pp. 285–289.

4. Roberts L., Jones T. W., Fournier P. A. *Exercise training and glycemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus.* J PediatrEndocrinol, 2002, 15, pp. 621–627.

5. Sarnblad S., Ekelund U., Aman J. *Physical activity and energy intake in adolescent girls with type 1 diabetes.* Diabet Med, 2005, 22, pp. 893–899.

6. Ligtenberg P. C., Blans M., Hoekstra J. B., van der Tweel I., Erkelens D. W. *No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study.* Neth J Med, 1999, 55, pp. 59–63.

7. Ruzic L., Sporis G., Matkovic B. R. *High volume-low intensity exercise camp and glycemic control in diabetic children.* J Paediatr Child Health, 2008, 44, pp. 122–128.

8. Herbst A., Bachran R., Kapellen T., Holl R. W. *Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2006, 160, pp. 573–577.

9. Santiprabhob J., Likitmaskul S., Sriwijitkamol A. et al. *Improved glycemic control among Thai children and young adults with type 1 diabetes participating in the diabetes camp.* J Med Assoc Thai, 2005, 88, suppl. 8, S38–S43.

10. Post E. M., Moore J. D., Ihrke J., Aisenberg J. *Fructosamine levels demonstrate improved glycemic control for some children attending a diabetes summer camp.* Pediatr Diabetes, 2000, 1, pp. 204–208.

11. Strickland A. L., McFarland K. F., Murtiashaw M. H., Thorpe S. R., Baynes J. W. *Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp.* Diabetes Care, 1984, 7, pp. 183–185.

12. Braatvedt G. D., Mildenhall L., Patten C., Harris G. *Insulin requirements and metabolic control in children with diabetes mellitus attending a summer camp.* Diabet Med, 1997, 14, pp. 258–261.

13. Miller A. R., Nebesio T. D., DiMeglio L. A. *Insulin dose changes in children attending a residential diabetes camp.* Diabet Med, 2011, 28, pp. 480–486.

14. Sawyer S. M., Drew S., Yeo M. S., Britto M. T. *Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating.* Lancet, 2007, 369, pp. 1481–1489.

PARTICULARITĂȚILE ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL LA COPII CU DISPLAZII EREDITARE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Sprincean Mariana^{1,2} – dr. în psihol., conf. univ., Hadjiu Svetlana^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ., Bejan Nadejda¹ – secundar clinic-genetician, Foca Silvia² – reumatolog, Lupușor Nadejda^{1,2} – doctorand, Călcîi Cornelia^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ., Tihai Olga¹ – doctorand, Ninel Revenco^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului

² USMF „Nicolae Testemițanu”

mariana.sprincean@usmf.md

Rezumat

Substratul genetic al accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic și hemoragic este adesea poligenic sau multifactorial. AVC la copii poate să rezulte deseori dintr-o boală monogenică. În afară de arteriopatii și tulburări metabolice, mai multe displazii ale țesutului conjunctiv pot cauza AVC la copii. Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul colagenului. În timp ce unele dintre aceste boli au fost recunoscute de zeci de ani drept cauze ale AVC, cum ar fi sindromul Ehlers-Danlos, tipul vascular, altele au ajuns recent în atenție ca fiind implicate în patogeneza AVC, cum ar fi cele legate de colagenul de tip IV. În această lucrare sunt abordate unele tulburări ereditare ale țesutului conjunctiv și relația lor cu AVC la copii, subliniind principalele caracteristici clinice care pot duce la diagnosticarea lor, dar și prezentarea unui caz clinic.

Cuvinte-cheie: Accident vascular cerebral, displazii ereditare ale țesutului conjunctiv, manifestări neurologice.

Summary. Peculiarities of stroke in children with hereditary dysplasia of connective tissue.

The genetic substrate of the ischemic and hemorrhagic stroke is often polygenic or multifactorial. Stroke in children can often result from a monogenic disease. Apart from arteriopathies and metabolic disorders, hereditary dysplasia of connective tissue (HDCT) also can cause stroke in children. HDCT represents a group of hereditary, monogenic pathologies determined by mutations in the genes responsible for collagen synthesis and metabolism. While some of these diseases

have been recognized for decades as causes of stroke, such as Ehlers-Danlos syndrome (the vascular type), others have recently come to scientists' attention as being involved in the pathogenesis of stroke, such as the diseases caused by mutations in collagen type IV. We approach some hereditary connective tissue disorders and their relationship to stroke in children, highlighting the main clinical features that can lead to their diagnosis, as well as presenting a clinical case.

Key words: Stroke, hereditary dysplasia of connective tissue, neurological signs.

Резюме. Особенности инсульта у детей с наследственными дисплазиями соединительной ткани.

Генетический субстрат ишемического и геморрагического инсульта часто является полигенным или мультифакториальным. Инсульт у детей часто может быть результатом моногенного заболевания. Помимо артериопатий и нарушений обмена веществ, наследственные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) также могут вызывать инсульт у детей. НДСТ представляют собой группу наследственных, моногенных патологий, определяемых мутациями в генах, ответственных за синтез и метаболизм коллагена. Хотя некоторые из этих заболеваний были признаны десятилетиями как причины инсульта, такие как синдром Элерса-Данлоса (сосудистый тип), другие недавно привлекли внимание ученых к участию в патогенезе инсульта, таких как болезни, вызванные мутациями в коллагене типа IV. В данной работе рассматриваются некоторые наследственные нарушения соединительной ткани и их связь с инсультом у детей, а также представлен клинический случай.

Ключевые слова: инсульт, наследственная дисплазия соединительной ткани, неврологические признаки.

Introducere.

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o boală rară la copii, cu o incidență estimată între 2-13/100000 și un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității [1]. AVC ischemic cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [2]. Factorii de risc și manifestările clinice ale AVC la copil și adolescent sunt diferite față de adult. Printre factorii etiologici la copii menționăm: encefalopatiile neonatale, unele sindroame genetice, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, anomaliile de dezvoltare ale vaselor cerebrale (cel mai frecvent anomaliile arterio-venoase), stările protrombotice ereditare și dobândite etc. [1]. La copilul mic AVC este însoțit de probleme motorii, de vorbire și de sensibilitate. La fel, AVC-ul poate avea loc în timpul sarcinii sau imediat după naștere, fără simptome marcante [3]. Uneori la nou-născutul care suferă un AVC simptomele clinice sunt subtile sau AVC-urile sunt asimptomatice până la vârsta de 4-8 luni, în unele cazuri se constată convulsii sau paralizie. Ca rezultat, mulți copii riscă să nu primească tratamentul adecvat [3]. AVC este o patologie cu un grad înalt de invalidizare, care în 12% cazuri duce la letalitate, iar în 70% cazuri dezvoltă un deficit neurologic ireversibil [4].

AVC pediatric include trei subtipuri: AVC ischemic (AVCI), AVC hemoragic (AVCH) și mixt. AVCI este definit prin pierderea funcției cerebrale cauzate de diminuarea fluxului sanguin cerebral în aria afectată [5]. Unii clinicieni relatează că AVCH la copii se întâlnește în circa 50%, alții descriu o frecvență mai înaltă AVCI în 67-85% [6]. Diagnosticul rapid și exact este vital, iar abordarea terapeutică diferă în funcție de tipul AVC la copii.

La copii manifestările clinice sunt diferite față de cele la adult, sunt obscure și cu polimorfism clinic

variabil în funcție de vârsta copilului. Aceasta face dificilă diagnosticarea unui AVC, în special în primele 6 ore de la debutul bolii. Doar 30% dintre copiii cu AVC vor prezenta manifestări clinice confirmate prin investigații imagistice în fereastra terapeutică [7]. Copiii de vârstă fragedă vor prezenta manifestări atipice, în timp ce copiii de vârstă mai mare vor prezenta manifestări neurologice descrise la adulți [8]. La copiii mai mari pe lângă manifestările neurologice precum: hemipareza, afazia, hemianopsia, în 30% cazuri va fi prezentă cefaleea, crizele convulsive la 20-48% dintre pacienți [9]. Prezența simptomelor neurologice nespecifice și variabile impune precauția tuturor cazurilor de boală cu debut acut la copilul mic, pentru un risc de AVC, cu efectuarea investigațiilor prin imagistică cerebrală [10].

Etiologia AVC la copii este multifactorială, iar displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în circa 10% cazuri. Alți factori de risc cunoscuți sunt malformațiile congenitale de cord, patologii vasculare, tulburări metabolice, stările protrombotice, septicemia și siclemia [11].

Substratul genetic al accidentului ischemic și hemoragic este adesea poligenic sau multifactorial. Acesta poate fi determinat în unele cazuri de o anumită boală monogenă, în special la copii și adulții tineri. În afară de factorii de risc menționați, mai multe displazii ale țesutului conjunctiv pot determina AVC.

Displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv (DEȚC) reprezintă un grup de patologii ereditare, monogenice, determinate de mutații în genele responsabile de sinteza și metabolismul colagenului. DEȚC pot avea manifestări severe, sunt relativ frecvente și suficient înțelese la nivel molecular pentru a asigura paradigme utile pentru un număr de boli asociate [13].

Tabelul 1.

Displaziile ereditate ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații în genele collagenului

Componenta MEC	Genele	Principalele țesuturi afectate	Displazii ereditare ale țesutului conjunctiv	Transmiterea
Colagen I	COL1A1 COL1A2 COL1A1 COL1A2 COL1A2	Oase, dinți Piele, ligamente Piele, ligamente, inimă	Osteogeneza imperfectă s. Ehlers-Danlos, tip VII s. Ehlers-Danlos, f. cardio- valvulară	AD
Colagen II	COL 2A1	Cartilaj, ochi	Displazia spondiloepifizară, acondrogeneza, s. Stickler	AD
Colagen III	COL3A1 tip IVAD	Vasele sangvine	s. Ehlers-Danlos, tip IV	AD
Colagen IV	COL4A1 COL4A3 COL4A4 COL4A5 COL4A6	Rinichii, pielea, membrana bazală	Angiopatia ereditară, s. Alport, hematuria familială benignă, sindromul Alport	AD AR, AD X-lincat
Colagen V	COL5A1 COL5A2	Pielea, articulațiile	s. Ehlers-Danlos, tip I, II	AD
Colagen VI	COL6A1 COL6A2 COL6A3	Mușchii	Miopatia Bethlem, distrofia musculară congenitală Ullrich	AD AR
Colagen VII	COL7A1	Pielea, joncțiunile desmal-epidermale	Epidermoliza buloasă distrofică	AD, AR
Colagen VIII	COL8A2	Corneea	Distrofia corneală Fuchs	AD
Colagen IX	COL9A1 COL9A2 COL9A3 COL9A1	Cartilaj	Displazia epifizală multiplă, s. Stickler autozomal-recesiv	AD AR
Colagen X	COL10A1	Cartilaj, placa de creștere	Condrodisplazia metafizară Schmid	AD
Colagen XI	COL11A1 COL11A2 COL11A2	Cartilaj, ochi, urechi	s. Stickler, s. Marschall, displazia otospondilomegaepifizară, vertij	AD, AR AD, AR

Dintre cele mai frecvente DEȚC menționăm: sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, displazia spondiloepifizară, acondrogeneza, sindromul Stickler, angiopatia ereditară, sindromul Alport, hematuria familială benignă etc., acestea fiind cauzate de mutații în genele collagenului și a matricei extracelulare. Spre exemplu, mutațiile în gena COL4A1 sunt considerate a fi cauza anomaliilor vaselor mici la adulții care prezintă AVC ischemic sau hemoragie intracerebrală [14].

În tabelul ce urmează sunt prezentate cele mai caracteristice DEȚC.

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă un grup heterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații ale genelor care specifică diferite tipuri de colagen (I, III, V etc), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară [12]. Incidența patologiei - 1:5000 și 1:50000. Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă și X-lincată recesivă.

În unele cazuri, anamneza familială este negativă,

astfel poate fi vorba de o mutație izolată, “de novo”, produsă spontan și care va putea fi ulterior transmisă descendenților.

SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor ce controlează sinteza și metabolismul collagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, pacienții cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietățile de regenerare.

Tipul hiper mobil (III) este determinat de mutații ale collagenului tip III (COL3A1). Aceeași genă este implicată și în producerea formei vasculare (IV) de boală, dar mutațiile implicate sunt diferite, iar unele dintre acestea produc fenotipuri mai severe decât altele. Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragilitate tisulară crescută: fragilitatea vaselor, AVC, rupturi vasculare sau un anevrism disecant de aortă; perforații intestinale. S-a constatat că 15% dintre pacienți cu SED pot suferi un AVC ca o complicație gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 60% până la 40 de ani [12].

În SED manifestările clinice sunt cutis laxa (hi-

Tabelul 2.

Displaziile ereditate ale țesutului conjunctiv cauzate de mutații în genele matricei extracelulare

Componenta MEC	Genele	Principalele țesuturi afectate	Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv	Transmiterea
Decorin	DCN	Corneea	Distrofia corneală stromală ereditară	AD
Elastin	ELN	Arterele, pielea	Stenoza aortală supravalvulară, cutis laxa	AD, AD
Fibrilin 1	FBN1	Scheletul, ochii, sistemul cardiovascular	s. Marfan, ectopia lentis, s. Shprintzen-Golberg, s. Weill-Marchesani	AD
Fibrilin 2	FBN2	Scheletul	Arahnodactilia contractuală	AD
Fibronectina	FN1	Rinichii	Glomerulopatia ereditară	AD
Fibulin 4	FBLN4	Pielea	Cutis laxa	AD, AR
Fibulin 5	FBLN5 FBLN5	Ochii, pielea	Degenerarea maculară senilă, cutis laxa	AD AD, AR
Laminin	LAMA2, LAMA3, LAMB3, LAMC2	Mușchii, pielea, joncț. dermal-epiderm, rinichii, ochii	Distrofia musculară congenitală, epidermoliza buloasă, s. Pierson	AR AR
Matrilin 3	MATN3	Cartilaj	Displazia epifizală multiplă	AD
Perlecan	HSPG2	Cartilaj, membrana bazală	s. Schwartz-Jampel, displazia disegmentală tip Silverman-Handmaker	AR
Tenaschin XB	TNXXB	Piele	s. Ehlers-Danlos, tip III	AD

perextensibilitatea pielii); textură moale și catifelată; escare atroifice; echimoze; hemoragii frecvente; cicatrizarea complicată și îndelungată a plăgilor.

Osteogeneza imperfectă (OI) reunește un grup de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procologenui tip I), care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii [4].

Osteogeneza imperfectă sau boala oaselor fragile este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvența bolii este de 1:10000 – 1:20000. Modul de transmitere: autozomal-dominant (85-90% din cazuri), autozomal-recesiv. OI este determinată de mutații în genele COL1A1, COL1A2, responsabile de sinteza procologenui tip I. Moleculele de procologen tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa1(I), codificat de gena COL1A1 de pe cromozomul 17 și un lanț alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7 [14]. Alte mutații: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Heterogenitatea clinică este explicată cel puțin în parte prin heterogenitatea aleică și de locus: fenotipul variază în funcție de tipul de lanț al procologenui I, care este afectat și de localizarea mutației la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutații diferite ce afectează genele pentru colagenul

I. Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la decesul intrauterin al fătului până la simptome minime.

Detalii cu privire la implicarea neurovasculară în OI sunt totuși rare. Complicațiile care au fost raportate, deși rare, includ anevrismul cerebral rupt asociat cu arterele vertebrale fenestrate, boala de tip moyamoya, fistula carotidă-cavernoasă, disecția arterei cervicale și vertebrale [14].

Sindromul Marfan reprezintă o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a țesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope.

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv [13]. În matrice moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrili, aceștia din urmă devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine.

Pacienții cu sindromul Marfan prezintă următoarele manifestări clinice: arahnodactilia, membrele extrem de lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei

vertebrale, pectus excavatum sau carinatum, dilatația aortică, prolapsul de valvă mitrală, anevrism de aortă, luxație de cristalin, cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom.

Cea mai frecventă complicație neurovasculară în SM este disecția de aortă [14]. Au fost, de asemenea, raportate disecții spontane limitate la artera carotidă comună sau internă. Într-un studiu retrospectiv, Wityk și colab. au descris un eveniment neurovascular la aproximativ 3,5% dintre pacienții cu Marfan, dintre care majoritatea au prezentat atac ischemic tranzitor (65%), AVCI (cel mai adesea cardioembolic, 10%), infarctul maduvei spinării (10%), hematomul subdural (10%) sau hemoragie subarahnoidiană (5%) [14]. Nu a fost stabilită o relație concludentă între SM și anevrismele intracraniene.

Caz clinic

Raportăm cazul unui băiat de 14 ani, care a fost internat în data de 09.11.2016 la IMSP Institutul Mamei și Copilului prezentând acuzele: slăbiciune musculară în membrul superior și inferior stâng, dereglări de mers, cefalee puternică cu localizare difuză, vertij, pierderea capacității de apucare și tulburări de coordonare pe stânga, vorbire monotonă, răspuns întârziat la întrebări, scăderea memoriei, slăbiciune generală.

Anamneza bolii: Simptomele enumerate au debutat timp de o zi, pacientul s-a adresat la medicul de familie, însă starea rămâne fără ameliorare. Se internează în IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru investigații și tratament.

Anamneza vieții. Pacientul este născut la termen, masa - 3400 grame, talia - 54 cm, APGAR - 7/8, în urma unei nașteri eutocice, fiziologice. Este unicul copil în familie. Mama, 44 ani, sănătoasă, în timpul sarcinii a dezvoltat pielonefrită. În anamneză un avort medical. Tata - 45 ani, diagnosticat cu sindrom Marfan, fumător.

În urma investigării cazului de către mai mulți medici (genetician, neurolog, reumatolog) s-a stabilit **diagnosticul clinic:** Boală cerebro-vasculară acută. AVC hemoragic acut în ACM pe dreapta cu hemipareză moderată pe stânga. Displazie ereditară a țesutului conjunctiv. Sindromul Marfan. Valvulopatie aortală (valva aortală bicuspidă). Insuficiență aortală gr. II. Deformarea cutiei toracice în formă de carenă. Scolioză toraco-lombară gr. II. Malformație congenitală a sistemului osteo-articular. Agenezia coastei XII pe stânga.

Examenul clinic la internare relevă următoarele dereglări:

Starea generală: gravă, stabilă.

Inspecția: Pielea moale, catifelată, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară.

Aparatul respirator: Respirație aspră, raluri absente.

Aparatul cardiovascular: Zgomote cardiace atenuate, suflu sistolic la apex.

Tractul gastro-intestinal: Limba saburală cu depuneri albicioase, abdomen moale la palpare. Ficatul la rebordul costal, splina nu se palpează.

Examenul neurologic: Scala Glasgow 15 puncte. NIHSS: 4 puncte. Convergența diminuată. Nistagmus orizontal. Sensibilitatea diminuată pe stânga. În piciorul stâng se atestă la proba Barre o ușoară balansare. Forța și tonusul muscular diminuate pe stânga, 4p - membrul superior drept, 3p - membrul inferior drept. În p. Romberg - instabilitate. Mersul dereglat, piciorul stâng îl trage după sine. Probele de coordonare îndeplinește incorect pe stânga. ROT superioare și inferioare D<S, hiperreflexie.

Fenotipic pacientul prezintă următoarele manifestări: arahnodactilia (semnul Steinberg - al policei și semnul Walker - al încheieturii mâinii pozitive), membrele superioare și inferioare lungi, laxitate ligamentară, hipermobilitate articulară, facies alungit, deformări ale coloanei vertebrale, pectus carinatum, valvulopatie aortală, miopie. Prezența criteriilor majore și minore de diagnostic de la Ghent, dar și anamneza eredocolaterală agravată, tatăl copilului afectat de sindromul Marfan confirmă diagnosticul.

Prezentăm explorările paraclinice:

La pacient s-a depistat infecția cu Herpes simplex tip I (IgG+) și Citomegalovirus (IgG+).

Investigațiile instrumentale:

RMN cerebral (12.11.2016): AVC hemoragic în teritoriul fronto-parietal pe dreapta (mai mult probabil în bazinul art. cerebrale medie pe dreapta).

EEG (11.11.2016): Schimbări moderate a activității bioelectrice a creierului. Traseul lent, format din activitate lentă polimorfă, predomină unde delta de amplitudine joasă pe care se suprapune ritm beta, probele funcționale cu aceleași schimbări - semne de disfuncție la nivelul structurilor tronculare. Epifenomene, asimetriei/cpetraseuldat nu s-au depistat.

Tratamentul administrat în staționar: sol. Vicasol, sol. Acid aminocapronic, sol. Manitol, tab. Fenobarbital, tab. Aminazină.

La momentul actual pacientul prezintă unele sechele după AVC suportat, fiind supravegheat de către medicul neurolog, reumatolog, genetician și medicul de familie. Este încadrat în tratamentul de reabilitare la diverse centre de recuperare.

Concluzii: AVC-ul la copii apare ca rezultat a multiple etiologii printre care și displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv. Sunt caracterizate prin multiple semne și simptome, cel mai des subtile, datorită cărora este dificil de a stabili diagnosticul precoce.

Evaluarea pacientului trebuie efectuată de o echipă multidisciplinară (genetician, neurolog, reumatolog, nefrolog etc.). Abordarea comprehensivă a pacientului va asigura stabilirea diagnosticului de certitudine, ceea ce este primordial pentru decizia tacticii de tratament și evoluția ulterioară a bolii. În familiile cu risc sporit este necesar de a efectua consilierea genetică și planificare familială, pentru a reduce rata morbidității, mortalității și a ameliora calitatea vieții a pacienților și rudelor acestora.

Bibliografie

1. Rosa M., De Lucia S., Rinaldi V. E., Le Gal J., Desmarest M., Veropalumbo C., Romanello S., Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics*, 2015, pp. 41-95. doi:10.1186/s13052-015-0174y
2. Hicks V. J. Jr., Black L. M. Evaluation, identification, and management of pediatric strokes in the emergency department using a pathway algorithm. *J Emerg Nurs*, 2013, 39, pp. 132-7.
3. Steinlin M. A. Clinical Approach to Arterial Ischemic Childhood Stroke. Increasing Knowledge over the Last Decade. *Neuropaediatrics*, 2012, 43, pp. 1-9.
4. Jeong G., Lim B. C., Chae J. H. Pediatric Stroke. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2015, 57(6), pp. 396-400.
5. Kirton A., de Veber G. Paediatric stroke: pressing issues and promising directions. *Lancet Neurol*, 2015, 14, pp. 92-102.
6. Rivkin M. J., Bernard T. J., Dowling M. M., Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol*, 2016, 56, pp. 8-17. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.016
7. Mallick A. A., Ganesan V., Kirkham F. J. et al. Childhood arterial ischaemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study. *Lancet Neurol*, 2014, 13, pp. 35-43.
8. Elbers J., Wainwright M. S., Amlie-Lefond C. The pediatric stroke code: Early management of the child with stroke. *J Pediatr*, 2015, 167(1), pp. 19-24.
9. Coelho Junior H. J., Gambassi B. B., Diniz T. A. et al. Inflammatory mechanisms associated with skeletal muscle sequelae after stroke: role of physical exercise. *Mediators of Inflammation*, 2016, pp. 16:19. doi:10.1155/2016/3957958.3957958
10. Elkind M. S. V. Inflammatory markers and stroke. *Current Cardiology Reports*, 2009, 11(1), pp. 12-20. doi:10.1007/s11886-009-0003-2.
11. Poisson S. N., Schardt T. Q., Dingman A., Bernard T. J. Etiology and Treatment of Arterial Ischemic Stroke in Children and Young Adults. *Curr Treat Options Neurol.*, 2014, 16, pp. 315.
12. Brooke B. S., Arnaoutakis G., McDonnell N. B., Black J. H. Contemporary management of vascular complications associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg.*, 2010, 51(1), pp. 131-8.
13. Matt P., Schoenhoff F., Habashi J., Holm T., Van Erp C., Loch D., Carlson O. D., Griswold B. F., Fu Q., De Backer J., Loeys B., Huso D. L., McDonnell N. B., Van Eyk J. E., Dietz H. C. GenTAC Consortium. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*, 2009, 120(6), pp. 526-32.
14. McDonnell N. B. Hereditary Disorders of Connective Tissue. *Maryland Family Doctor*, 2008, 45(1), pp. 16-17.

POLIMORFISM CLINIC ȘI VARIAȚII CITOGENETICE ÎN INFERTILITATEA MASCULINĂ CAUZATĂ DE SINDROMUL KLINEFELTER

Stela Racoviță¹ – doctorand, asist. univ., Mariana Sprincean^{1,2} – dr. în psihol., conf. univ., Moșin Veceslav¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ., Hadjiu Svetlana^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ., Natalia Barbova^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ., Elena Halabudenco² – medic genetician, Ana Mișina² – medic citogenetician, Samoilenko Tatiana² – medic citogenetician, Elena Chesov¹ – doctorand, asist. univ., Radu Guțuleac³ – medic androlog, Ninel Revenco^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”

² IMSP Institutul Mamei și Copilului

³ IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1

guzunstela@gmail.com

Rezumat

Scopul actualei lucrări este de a studia particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic în infertilitatea masculină cauzată de Sindromul Klinefelter pentru diagnosticarea precoce, începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică și inițierea unor măsuri de îmbunătățire a fertilității în sindromul Klinefelter. În cadrul consultului medico-genetic un grup de 58 de pacienți cu sindromul Klinefelter au fost investigați citogenetic la Institutul Mamei și Copilului.

Consultul medico-genetic în perioadele precoce de dezvoltare ontogenetică și analizele citogenetice (cariotiparea) sunt necesare pentru investigarea pacienților cu suspjecție la sindromul Klinefelter în vederea confirmării diagnosticului clinic și acordării sfatului genetic în timp util.

Cuvinte-cheie: Sindromul Klinefelter, infertilitate, consultul medico-genetic, diagnostic, cariotip.

Summary. Clinical and cytogenetic polymorphism in male infertility caused by Klinefelter's syndrome.

The purpose of this paper is to study the peculiarities of clinical and cytogenetic polymorphism in male infertility caused by Klinefelter's syndrome for early diagnosis beginning with the earliest periods of ontogenetic development and initiating measures to improve fertility in Klinefelter's syndrome. A group of 58 patients with Klinefelter syndrome was investigated cytogenetic during medical genetic counseling in the Center for Reproductive Health and Medical Genetics of the Institute of Mother and Child. Medical genetic counseling during early ontogenetic development and cytogenetic analyzes (karyotyping) is necessary for better investigation of patients suspected Klinefelter syndrome to confirm the clinical diagnosis.

Key words: Klinefelter syndrome, infertility, medical genetic counseling, diagnosis, karyotype.

Резюме. Клинико-цитогенетический полиморфизм в мужском бесплодии, вызванный синдромом Клайнфелтера.

Цель этой статьи - изучить особенности клинического и цитогенетического полиморфизма в мужском бесплодии, вызванные синдромом Клайнфелтера для ранней диагностики, начиная с самых ранних периодов онтогенетического развития и инициирование мер по улучшению фертильности при синдроме Клайнфелтера. Группа из 58 пациентов с синдромом Клайнфелтера исследовалась цитогенетически в Центре Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики, Института Матери и Ребенка. Медико-генетическое консультирование на раннем этапе онтогенетического развития и цитогенетическое обследование (кариотипирование) необходимо для лучшего исследования пациентов, подозреваемых в синдроме Клайнфелтера, для подтверждения клинического диагноза.

Ключевые слова: синдром Клайнфелтера, бесплодие, медико-генетическое консультирование, диагностика, каритип

Introducere

La nivel mondial aproximativ 15% dintre cuplurile de vârstă reproductivă se confruntă cu probleme legate de sterilitate și infertilitate [1,2]. În ultimii ani, a existat convingerea că infertilitatea este doar de etiologie feminină, datele actuale din literatură demonstrează că factorii masculini contribuie la aproximativ jumătate din cazurile de infertilitate [2].

Infertilitatea masculină prezintă o etiologie heterogenă, cel mai frecvent fiind cauzată de tulburările de spermatogeneză, clinic manifestată prin azoospermie și oligospermie severă. În aproximativ 30% dintre cazurile de infertilitate masculină asociate cu azoospermie și oligozoospermie severă poate fi depistată o cauză genetică [3], sindromul Klinefelter fiind una din cele mai comune cauze genetice asociate cu azoospermie non-obstructivă și oligospermie severă. Frecvența sindromului Klinefelter este de 1:500 până la 1:1000 bărbați (Genetics Home Reference) și în rândul pacienților infertili de 5-10% dintre azoospermici și 2-5% din bărbații oligozoospermici au raportat acest sindrom [4].

Sindromul Klinefelter este o anomalie cromozomială gonozomală cauzată de prezența unui sau mai multor cromozomi X suplimentari, de obicei, dobândiți prin non-disjuncție în timpul gametogenezei materne sau paterne [5]. Pentru prima dată a fost descris de Harry Klinefelter în 1942 ca o afecțiune caracteri-

zată prin ginecomastie, hipogonadism hipergonadotrop și infertilitate datorată azoospermiei, dar cu variații semnificative în fenotip [6,7].

Sindromul Klinefelter fiind și principala cauză genetică a azoospermiei astfel sterilitatea din sindromul Klinefelter este primară și definitivă și doar rareori la pacienții cu mozaic cromozomial fertilitatea este păstrată, existând posibilitatea apariției descendenților. În ultimii 10 ani, cunoștințele despre șansele de fertilitate ale pacienților cu sindrom Klinefelter s-au schimbat considerabil, în special în ceea ce privește posibilitatea tratamentului IVF și ICSI (fertilizare *in vitro* și injectare intracitoplasmatică de spermatozoizi)[8].

Odată cu apariția extragerii microchirurgicale de spermă (microTESE), șansele de recuperare a spermatozoizilor la pacienții cu sindromul Klinefelter sunt de 30%,50% și 70%, oferind posibilitatea ca bărbații Klinefelter să devină tați datorită utilizării IVF cu ICSI [7]. Vârsta este principalul factor de prognostic pentru TESE, procentul de TESE pozitiv este mai mare la bărbații mai tineri [9]. Astfel, la începutul pubertății ar putea exista un interval de timp în care spermatozoizii ar putea fi detectați în ejaculat sau dacă nu cel puțin în țesutul testicular. Astfel, este important să se țină seama de aceste cunoștințe pentru o consiliere cuprinzătoare începând de la vârsta de 15 ani, pacienții cu Klinefelter ar trebui abordați pen-

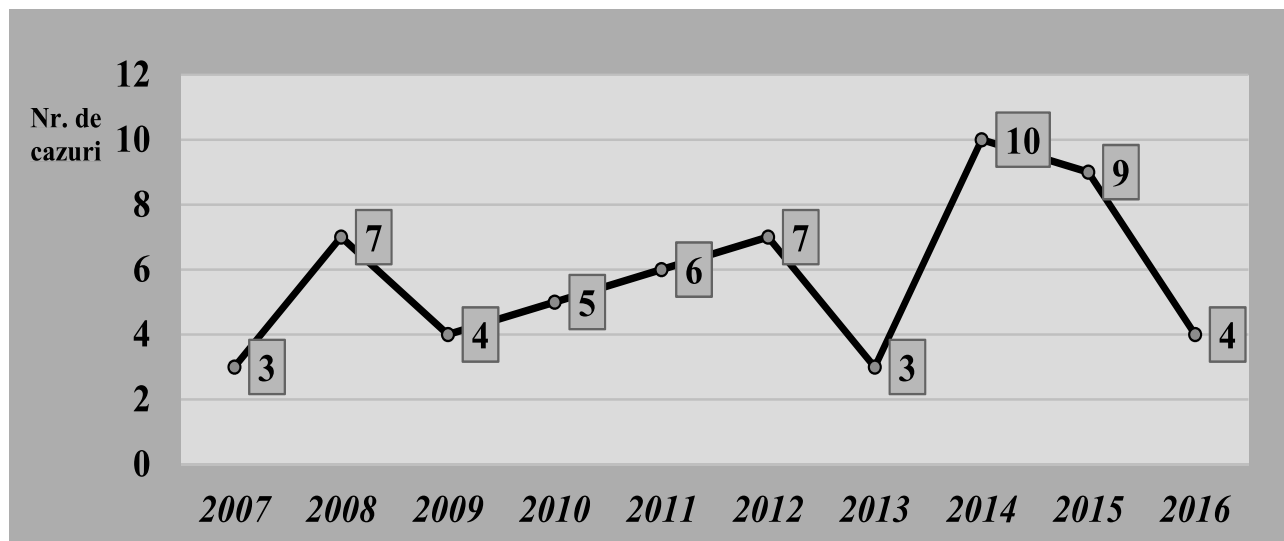


Fig. 1. Distribuția cazurilor de sindrom Klinefelter diagnosticate în laboratorul citogenetic al CSRGM în anii 2007 - 2016

tru efectuarea unui TESE urmată de crioconservarea spermatozoidilor extrași [8,9]. În literatura de specialitate, au fost raportate un total de 133 de nașteri ale copiilor de la tați Klinefelter. Această procedură specifică timpuriu ar putea conduce la o mai bună acceptare a diagnosticului lor și astfel ar oferi posibilitatea de a fi curabilă infertilitatea [9].

Scopul actualei lucrări este de a studia particularitățile polimorfismului clinic și citogenetic în infertilitatea masculină cauzată de sindromul Klinefelter, pentru diagnosticarea precoce începând cu cele mai timpurii perioade de dezvoltare ontogenetică și inițierea unor măsuri de ameliorare a fertilității în sindromul Klinefelter.

În vederea atingerii scopului menționat au fost formulate următoarele obiective:

1. Analiza polimorfismelor cromozomiale în sindromul Klinefelter la populația Republicii Moldova pe parcursul anilor 2007-2016;

2. Studiarea particularităților fenotipice în diferite perioade ontogenetice de dezvoltare, prepubertară, pubertară și postpubertară;

3. Inițierea unor măsuri de ameliorare a infertilității cauzată de sindromul Klinefelter în cadrul consultului medico-genetic.

Material și metode. Cercetarea a fost realizată pe baza unui studiu descriptiv din analiza retrospectivă și prospectivă a pacienților diagnosticați cu sindromul Klinefelter din populația Republicii Moldova pe parcursul anilor 2007-2016, de la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNS-RGM), IMSP Institutul Mamei și Copilului. Confirmarea diagnosticului s-a realizat în baza examenului citogenetic, tehnica clasică de marcaj G; au fost analizate preparate cromozomiale de metafază ale lim-

focitelor sângelui periferic, 15 metafaze dintre care 5 au fost cariotipate. În vederea raportării rezultatelor a fost utilizată nomenclatura conform ISCN 2016 (*International System of Cytogenetic Nomenclature*).

Rezultate și discuții. Analiza eșantionului de 133 pacienți de sex masculin cu elemente clinice sugestive pentru sindromul Klinefelter s-a bazat pe prezența diferitor manifestări clinice, precum: dismorfisme craniofaciale, hernie inghinală, retard în dezvoltare, anomalii de dezvoltare ale organelor genitale externe – hipospadias peno-scrotal, micropenis, testiculi mici, care sugerau o disgenezie gonadică, criptorhidism, ginecomastie, întârziere pubertară, talie înaltă și disproportională, infertilitate, azoospermie și oligospermie severă.

Pentru confirmarea diagnosticului definitiv s-a efectuat analiza citogenetică pentru aprecierea cariotipului și formei citogenetice a sindromului Klinefelter. Pe parcursul perioadei 2007-2016 în cadrul consultului medico-genetic de la Institutul Mamei și Copilului au fost diagnosticate 58 de cazuri cu sindromul Klinefelter, cele mai multe cazuri fiind diagnosticate în anul 2014 – 10 cazuri și 2015 – 9 cazuri, urmând 2007 și 2008 câte 7 cazuri, în 2009 și 2016 – 4 cazuri, în 2007 și 2013 câte 3 cazuri. Cazurile diagnosticate nu reflectă pe deplin frecvența reală a sindromului Klinefelter în populație, deoarece multe cazuri nu sunt diagnosticate, cauzele fiind multiple. O cauză fiind diversitatea polimorfismului fenotipic, lipsa adresării pacienților la medic, lipsa îndreptării pacienților de către medici la consultul medicului genetician.

Datele din literatură privind diversitatea formelor citogenetice denotă că cea mai frecventă anomalie cromozomială diagnosticată la pacienții cu sindromul

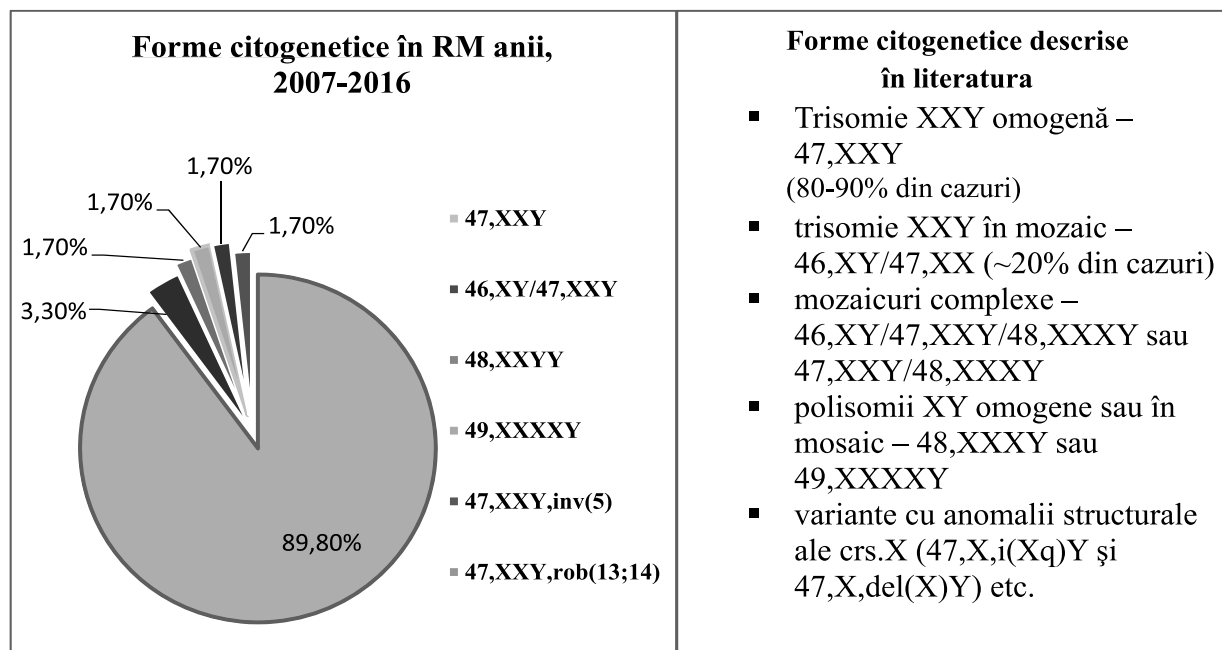


Fig. 2. Diversitatea formelor citogenetice ale sindromului Klinefelter diagnosticate în laboratorul citogenetic al CS-RGM

Klinefelter este trisomia liberă omogenă 47,XXY în 80-90%, urmând forma mozaică până la 20%, restul formelor se întâlnesc rar.

Rezultatele studiului obținute în urma cariotipării confirmă datele din literatură, astfel fiind diagnosticată forma clasică 47,XXY în 89,8%, urmată de formele: mozaică 47,XXY/46,XY:– 3,3%, polisomiile X-Y (variantele 48,XXYY – 1,7% și pentasomia – 49,XXXXY: – 1,7%) și variantele cu anomalii structurale ale cromozomilor autozomi (47,XXY,inv(5): – 1,7%) și cea asociată cu translocatie robertsoniană (47, XXXY, rob (13:14): – 1,7%) [9].

Sindromul Klinefelter prezintă heterogenitate atât citogenetică, cât și fenotipică. Semnele și apariția simptomelor depind și de vârsta pacienților. În plus, fenotipul tinde să se înrăutățească cu vârsta înaintată. Studiarea particularităților fenotipice în diferite perioade ontogenetice de dezvoltare, prepubertară, pubertară permit identificarea semnelor sugestive pentru diagnosticarea sindromului Klinefelter.

Doar un procentaj mic al fetoșilor cu sindromul Klinefeltersunt diagnosticați prenatal, diagnosticarea fiind posibilă doar după examenul citogenetic al cariotipului fetal în urma amniocentezei datorită vârstei avansate a mamei. Până în prezent, semne ecografice sau markeri serici nu sunt sugestivi pentru sindromul Klinefelter, ceea ce înseamnă că nu există un mod eficient de a examina populația prenatal, în afară de analiza cariotipului.

În copilărie sindromul Klinefelter poate fi suspectat datorită taliei înalte, aspectului gracil, prezen-

ței micropenisului, întârzierii vorbirii, dificultății de adaptare și de învățare la școală. Copiii cu cariotipul 47,XXY pot prezenta un hipogonadism, iar reducerea creșterii penisului în copilăria timpurie poate indica deficitul de androgeni.

La începutul pubertății la băieții cu sindromul Klinefelter, testiculele cresc inițial la aproximativ 4 ml în volum și după aceea se micșorează la dimensiunea patologică a adulților mai mică de 4 ml [10,11]. Nivelurile de FSH, LH și testosteron sunt în normă în timpul perioadei prepubertare la băieții cu sindromul Klinefelter, dar prezintă o creștere a FSH și LH și o scădere a testosteronului după debutul pubertății [12]. Diagnosticarea sindromului în această perioadă este importantă pentru conservarea fertilității și inițierea înlocuirii de androgeni. Deoarece la începutul pubertății există posibilitatea recuperării spermatozoizilor din ejaculat sau din țesutul testicular prin TESE. În etapa intermediară de pubertate apar modificări progresive tubulare, cum ar fi apoptoza celulelor germinative și scleroza, de asemenea hialinizarea tubilor seminiferi [13].

În perioada postpubertară principalele semne clinice ale sindromului Klinefelter în forma sa clasică sunt infertilitate, hipogonadism hipergonadotrofic și ginecomastie. Înlocuirea celulelor testiculare cu țesut fibros, determină absența secreției de testosteron, azoospermie, hipoplazie testiculară. Azoospermia în sindromul Klinefelter este consecința degenerării celulelor germinale progresive începând de la mijlocul pubertății, perioadă critică în care funcționează

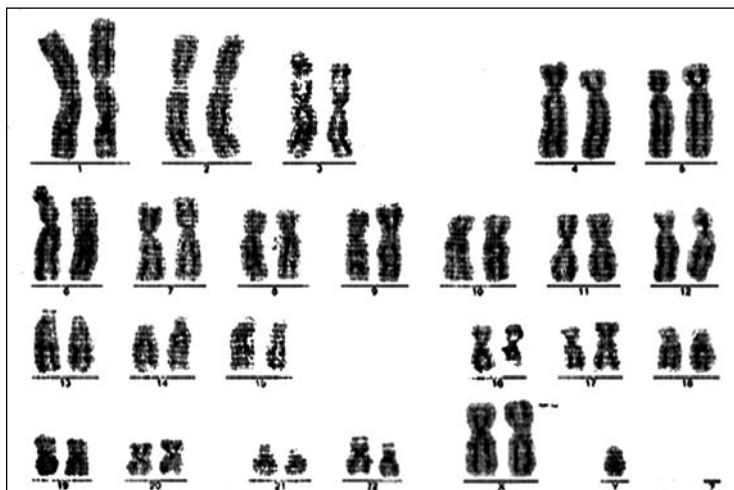


Fig. 3. Cariotip, sindrom Klinefelter forma clasica 47,XXY la pacient de 29 de ani cu azoospermie, diagnosticat în laboratorul citogenetic al CSRGM, anul 2015

și celulele Sertoli în asociere cu o fibroză extensivă și hialinizarea tubilor seminiferi și a hiperplaziei interstițiului și celulele Leydig, cauza infertilității fiind motivul principal al adresării pacienților la clinicele de reproducere asistată. Cele mai multe cazuri sunt diagnosticate postpubertar datorită azoospermiei și infertilității.

Consilierea pacienților în cadrul consultului medico-genetic pentru păstrarea fertilității depinde în mare parte de vârsta la care se diagnostică sindromul Klinefelter. În copilărie părinții sunt consiliați pentru inițierea tratamentului de substituție cuandrogeni înaintea apariției simptomelor de hipogonadism. La începutul pubertății pacienții trebuie consiliați pentru posibilitatea efectuării microdisecțiunii microchirurgicale de extracție a spermei testiculare (TESE) din materialul seminal care conține un număr redus de spermatozoizi. La diagnosticarea sindromului în timpul pubertății, bărbații care formează un cuplu și doresc să conceapă un copil le pot fi prezentate următoarele opțiuni: adopția; înseminarea artificială cu material seminal donator, ICSI cu spermatozoizi.

Concluzie. Pacienții cu sindromul Klinefelter pot beneficia de diagnostic precoce, datorită manifestărilor cheie din diferite perioade ontogenetice de dezvoltare. Astfel, pacienții pot avea șansa să primească tratamentul precoce pentru îmbunătățirea calității vieții. Inclusiv prevenirea infertilității, dacă este posibil, prin crioconservare de țesut testicular la pubertate precoce înainte de debutul azoospermiei.

Bibliografie

1. Azimi C., Khaleghian M., Farzanfar F. A retrospective chromosome studies among Iranian infertile women: Report of 21 years. *Iran J Reprod Med.*, 2013, 11(4), pp. 315-324.
2. Rahma Belmokhtar, Fayza Belmokhtar and Ah-

med Kerfouf. *Male Infertility and Cytogenetic Disorders: A Cross-Sectional Study.* *Journal Medicine Science*, 2016. DOI: 10.3923/jms.2016.38.43

3. *Reproductive BioMedicine Online*, 2007, 14(6), pp. 734-745. www.rbmonline.com/Article/2782 on web 18 April 2007

4. Eisa Tahmasbpour, Dheepa Balasubramanian, Ashok Agarwal. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2014.

5. Covic M., Ștefănescu D., Sandovici I. *Genetica Medicală*, Iași, 2011, ed. II.

6. Tuttelmann I F., Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction*, 2010, 16(6), pp. 386-395.

7. Diemer T., Desardins C. Development and genetic disorder in spermatogenesis. *Human Reproduction*, 5(2), pp. 120-140.

8. Aurélie Brosse, Groupe Fertipreserve, Ingrid Plotton. Fertilité dans le syndrome de Klinefelter. *La presse Médicale*, 2014, vol. 43, Issue 2, pp. 162-170.

9. Sprincean M., Halabudenco E., Samoilenko T., Mișina A. Aspects of the early neurogenetic diagnostics of Klinefelter syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2014, vol. 22, suppl. 1, p. 453.

10. Ratcliffe S. G. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab*, 1982, 11, pp. 703-716.

11. Salbenblatt J. A. et al. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res*, 1985, 19, pp. 82-86.

12. Radicioni A.F., De Marco E., Gianfrilli D., Grato S., Gandini L., Isidori A.M., Lenzi A. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction*, 2010, 16(6), pp. 434-440.

13. Bojesen A., Juul S., Højbjerg Gravholt C. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88, pp. 622-626.

SEMNELE FENOTIPICE ȘI MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE LA PACIENȚII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ

Romanciuc Lilia¹ – dr. șt. med., conf. univ., Revenco Ninel^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”¹
IMSP Institutul Mamei și Copilului²

Rezumat

Prolapsul de valvă mitrală este o patologie displastică a țesutului conjunctiv cu prezența multiplelor semne de dezvoltare. Scopul studiului a inclus evaluarea modificărilor cardiovasculare la copiii cu prolaps de valvă mitrală (PVM) și semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv. Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii dintre care, 160 (84,2%) copii cu PVM, vârsta medie – 13,32±0,23 ani și 30 (15,79%) copii sănătoși, vârsta medie – 12,2±0,72 ani (diapazonul de vârstă cuprins între 7 și 18 ani), cu examinarea parametrilor clinici, hemodinamici și electrocardiografici.

Cuvinte-cheie: modificări cardiovasculare, copii, prolaps de valvă mitrală, displazia țesutului conjunctiv.

Summary. Phenotypic features and cardiovascular manifestations at patients with mitral valve prolapsed.

Mitral valve prolapse is a dysplastic pathology of connective tissue present multiple signs of growth. The aim of our study was the examination of the cardiovascular changes in children with mitral valve prolapse and phenotypic signs of connective tissue dysplasia. Material and methods: the carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with mitral valve prolapse, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of clinical, hemodynamic and electrocardiographic parameters.

Key words: cardiovascular manifestations, children, mitral valve prolapsed, connective tissue dysplasia.

Резюме. Фенотипические признаки и сердечно-сосудистые проявления у пациентов с пролапсом митрального клапана.

Пролапс митрального клапана является дисплазией соединительной ткани с фенотипичными признаками развития. Целью исследования было изучение сердечно-сосудистых изменений у пациентов с пролапсом митрального клапана и фенотипичными признаками дисплазии. Исследование было проведено на 190 детей: I группа - 160 (84,2 %) детей с ПМК, средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа – 30 (15,79 %) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет у которых были изучены клинические, гемодинамические и электрокардиографические параметры.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые изменения, дети, пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани.

Introducere.

Prolapsul de valvă mitrală este o patologie displastică a țesutului conjunctiv ce anunță de fapt prezența multiplelor semne de dezvoltare [7]. Examenul clinic atestă la majoritatea acestor copii semne de dezvoltare displastică a țesutului conjunctiv: miopie, talpă plată, constituție astenică, longilinitate, sistem muscular dezvoltat slab, hipermobilitate în articulațiile mici, dereglare de ținută (scolioză, sindromul spatelui drept) [1, 5, 8,11].

Conform unor date deformarea cutiei toracice sub formă de pectus excavatum cu dureri toracice și dispnee la efort a fost determinată în 15,0% cazuri la pacienții cu prolaps de valvă mitrală[9]. În ultimul timp este discutată și teoria modificărilor genetice în compoziția colagenului ce explică asocierea frecvență a hipermobilității articulare cu modificările musculo-scheletice la acești copii [4].

La pacienții cu prolaps de valvă mitrală mai obișnuite sunt anomaliile minore de grad moderat (până la 6-8 stigme, în grupul de copii sănătoși – sub 5 stig-

me) [1, 5, 8,11]. Aritmiile supraventriculare și ventriculare sunt cele mai frecvente dereglări de ritm în prolapsul valvular mitral [2, 10]. Dereglările de ritm sunt descrise în repaus sau în timpul efortului fizic și includ extrasistole atriale (23,6%) sau ventriculare (27,3%), tahicardii supraventriculare și dereglări de conductibilitate [6].

Scopul studiului: examinarea modificărilor cardiovasculare la copiii cu prolaps de valvă mitrală și semne fenotipice de displazie a țesutului conjunctiv.

Material și metode. Pentru realizarea obiectivelor de investigare preconizate s-a proiectat un studiu clinic randomizat, care a încadrat 160 pacienți cu PVM de vârste cuprinse între 7 și 18 ani (vârsta medie 13,32±0,23 ani). Toți aceștia au prezentat acuze de dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate și semne de dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, extremități marmorate), pentru care au urmat tratamente în secția de cardiologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Lotul martor a

inclus 30 de copii sănătoși (vârsta medie $12,2 \pm 0,72$ ani). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului American în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [3].

Copiii cu PVM au fost examinați în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici, ECG standard de repaus.

Monitorizarea hemodinamică a valorilor TAS și TAd a fost efectuată conform metodei standard cu ajutorul sfigmomanometrului în poziția clinostatică a pacientului, după o perioadă de 10 minute repaus, în timpul examenului inițial și zilnic în orele matinale și la prezența acuzelor cu determinarea ulterioară a valorilor FCC.

Rezultate și discuții. Etapa inițială a studiului nostru a avut scopul de a evidenția semnele clinice caracteristice dereglărilor sistemului cardiovascular la copiii examinați. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 1. Examinând indicii clinici la pacienții cu PVM, observăm prezența durerilor precordiale la 144 (90%) copii vs 10 (33,33%) copii din lotul martor ($p < 0,001$), palpitații în timpul zilei au semnalat 134 (83,75%) copii din lotul de bază vs 6 (20%) copii din lotul martor ($p < 0,001$), palpitațiile noaptea au fost menționate numai de pacienții cu PVM în 57 (35,63%) cazuri ($p < 0,001$).

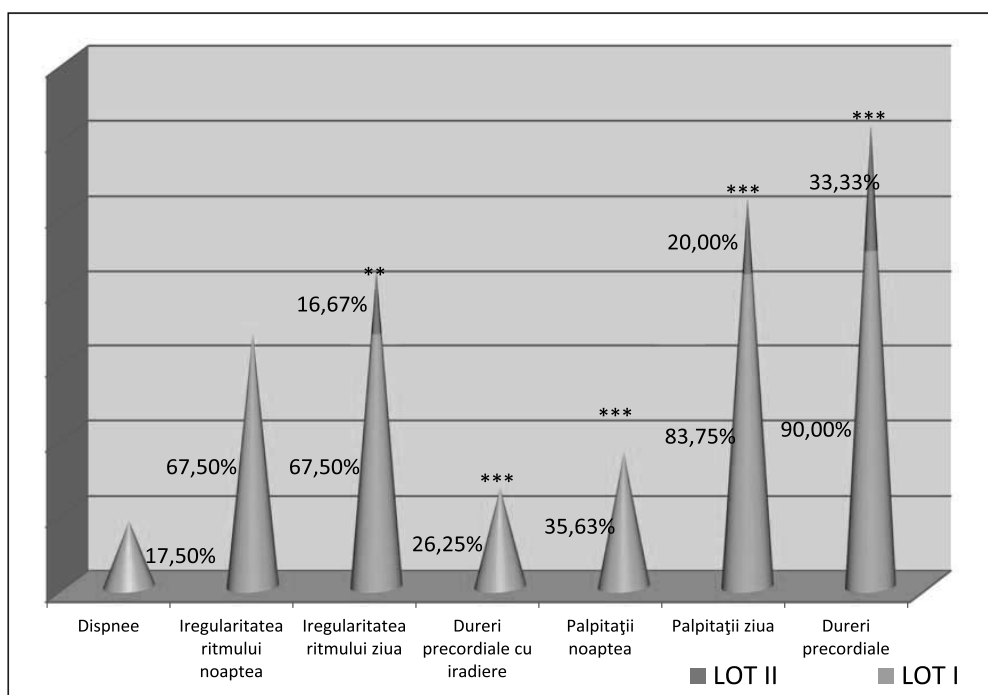
Iradierea durerilor precordiale a fost prezentă la pacienții cu PVM în 42 (26,25%) cazuri ($p < 0,001$). Senzații de iregularitate a ritmului cardiac ziua și noaptea s-au înregistrat la pacienții cu PVM la 108 (67,5%) și 28 (17,5%) copii sănătoși ($p < 0,01$). Disp-

nea a fost caracteristică pentru 15 (0,38%) copii din lotul general.

Rezultă că pacienții cu PVM au acuzat mai frecvent manifestări cardiovasculare: dureri precordiale, palpitații, senzații de iregularitate a ritmului cardiac, diferența statistică fiind semnificativă.

Un factor determinant al prolapsului de valvă mitrală se consideră a fi particularitatea de dezvoltare a structurilor colagenice. Conform teoriei actuale, defectul primar în dezvoltarea țesutului conjunctiv al valvei mitrale se poate combina cu stigme de disembriogeneză, pacienții cu PVM pot comporta diverse anomalii de dezvoltare a țesutului conjunctiv, uneori până la 6 – 8 stigme de disembriogeneză [1, 11]. Din aceste considerente au fost studiate la copiii cu PVM semnele clinice ale displaziei țesutului conjunctiv (tabelul 1).

Astfel, în lotul copiilor cu PVM, în comparație cu lotul martor, s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor semne de displazie a țesutului conjunctiv: constituție astenică aveau 115 (60,53%), nevi – 101 (53,16%) copii ($p < 0,001$), longilinitate – 61 (32,11%) pacienți ($p < 0,05$), semnul hiper-mobilității articulare a fost atestat la 51 (31,87%) copii ($p < 0,01$). Nu s-au notat diferențe semnificative vizavi de prezența următoarelor semne: ochi albaștri – la 58,13%, culoarea deschisă a părului – la 48,75%, scolioza toracică – la 27,5%, sindromul spatelui plat – la 8,75%, torace plat și talpă plată s-a apreciat în 8,13 și, respectiv, 6,87% de cazuri ($p > 0,05$).



Notă: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Fig.1. Manifestările clinice cardiovasculare la copii

Tabelul 1.

Semnele de displazie a țesutului conjunctiv la pacienții cu PVM

Semnele	Lot I (PVM), n=160 (%)	Lot II (martor), n=30 (%)	χ^2	p
Constituție astenică	107 (66,87)	8 (26,67)	17,09	<0,001
Nevi	94 (58,75)	7 (23,33)	12,73	<0,001
Ochi albaştri	93 (58,13)	13 (43,33)	2,24	>0,05
Dereglare de ținută	80 (50,0)	4 (13,33)	13,77	<0,001
Culoarea părului deschisă	78 (48,75)	9 (30,0)	3,57	>0,05
Sistemul muscular dezvoltat slab	64 (40,0)	2 (6,67)	12,38	<0,001
Longilinitate	56 (35,0)	5 (16,67)	3,85	<0,05
Hipermobilitate articulară	51 (31,87)	3 (10,0)	5,94	<0,01
Scolioză toracică	44 (27,5)	4 (13,33)	2,68	>0,05
Sindromul spinării drepte	14 (8,75)	0	2,83	>0,05
Torace plat	13 (8,13)	1 (3,33)	0,85	>0,05
Talpă plată	11 (6,87)	2 (6,67)	0,002	>0,05
Cutie toracică în formă de pâlnie	10 (6,25)	0	1,98	>0,05
Hipotonie musculară	8 (5,0)	0	1,56	>0,05
Miopie	8 (5,0)	1 (3,33)	0,16	>0,05
Arahnodactilie	2 (1,25)	0	0,38	>0,05
Cranium în turn	2 (1,25)	0	0,38	>0,05

Anomaliile de conformație ca cutia toracică în formă de pâlnie, hipotonia musculară, arahnodactilia și craniul în turn s-au relevat la copiii cu PVM de valori ce nu prezentau diferențe statistice semnificative cu lotul martor ($p > 0,05$). Miopia a fost constatată la 9 (4,74%) pacienți, cu predominare în lotul de bază – 8 (5,0%; $p > 0,05$). În virtutea celor atestate, putem aprecia că în caz de displazie a țesutului conjunctiv se determină constituție astenică, deseori asociată cu nevi, ochi albaştri, dereglare de ținută, culoare a părului deschisă, sistem muscular slab dezvoltat – semne caracteristice pentru copiii cu PVM.

Toate aprecierile asupra indicilor hemodinamici ai copiilor cu PVM s-au făcut în comparație cu lotul martor, analiza stabilind lipsa diferențelor statistice semnificative între valorile medii ale TAs, TAd și FCC pentru copiii ambelor loturi. S-a constatat că în lotul copiilor cu PVM valoarea medie a TAs a fost de $106,01 \pm 0,97$ mmHg vs $105,50 \pm 2,34$ mmHg în lotul de control (diapazonul a fost cuprins 90-130 mmHg ($p > 0,05$)). Valoarea medie a TAd a fost de $65,25 \pm 0,60$ mmHg la copiii cu PVM, la copiii din lotul martor –

$65,33 \pm 1,17$ mmHg, diapazonul a fost cuprins între 50,0 și 70,0 mmHg ($p > 0,05$). Valorile medii ale FCC pentru pacienții lotului de bază au fost de $85,40 \pm 1,23$ băt./min vs $82,77 \pm 1,30$ băt./min la copiii din lotul martor. În tabelul 1 sunt prezentate valorile medii ale TAs, TAd și FCC pentru pacienții cu PVM și copiii din lotul martor a studiului comparativ.

Analizând rezultatele ECG efectuate la 190 copii, s-a constatat prezența dereglărilor de repolarizare ce au predominat la copiii cu PVM la 121 (75,62%) vs 7 (23,33%) copii din lotul martor ($p < 0,001$), unda T aplatizată a fost notată la 63 (39,38%) vs 1 (3,33%) copil din lotul martor ($p < 0,001$). Dereglări de ritm nomotope: tahicardie sinusală a fost apreciată la 47 (24,74%) copii, în special din lotul de bază – 42 (26,25%) vs 5 (16,67%) copii din lotul martor și bradicardie sinusală – la 33 (20,62%) copii cu PVM vs 8 (26,67%) copii ai lotului martor, fără diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$). Dereglări heterotope de ritm: extrasistole supraventriculare au fost reperate la 32 (16,84%) copii examinați în studiu, cu predominarea acestora în lotul de bază – 29 (18,12%) vs 3

(10,0%) copii în lotul martor; extrasistole ventriculare s-au determinat numai la pacienții cu PVM – în 12 (7,50%; $p>0,05$). Următoarele modificări ECG au fost apreciate exclusiv la pacienții cu PVM: sindrom WPW – la 4 (2,50%) copii, inversie izolată a undei T în derivațiile II, III, AVF fără deplasarea segmentului ST – la 3 (1,87%) copii ($p>0,05$). Ritmuri ectopice s-au identificat la 6 (3,75%) copii cu PVM vs 1 (3,33%) copil din lotul martor ($p>0,05$). Valorile medii ale duratei intervalului PQ la copiii cu PVM au fost de $0,13\pm 0,002$ sec și, respectiv, de $0,12\pm 0,008$ sec – în lotul martor (diapazonul valorilor atestate s-a cuprins între 0,09 și 0,18 sec). Valorile medii ale intervalului QT, măsurat și ajustat la frecvența cardiacă, au constituit $0,33\pm 0,002$ sec. în lotul de bază și $0,29\pm 0,022$ sec. în cel de martori (valori ce se cuprind în intervalul 0,20-0,44 sec.) diferențele sunt statistic ne semnificative ($p>0,05$).

Rezultatele înregistrate ne ghidează spre afirmația, că dereglarea proceselor de repolarizare în miocard și unda T aplatizată sunt cele mai frecvente modificări apărute la ECG la pacienții cu PVM.

Rezultatele EcoCG efectuate la toți copiii din studiu ($n=190$) au relevat că în lotul de bază copiii au prezentat mai frecvent semne de prolaps al cuspei anterioare, inclusiv PVM de gradul I – la 153 (95,62%) copii și PVM de gradul II – la 7 (4,37%) copii, prolaps de valvă tricuspida de gradul I s-a determinat la 1 (0,62%) copil.

Cordaj fals în cavitatea ventriculului stâng s-a depistat la 108 (56,84%) copii din totalul celor examinați, predominau pacienții cu PVM – 86 (53,75%) vs 22 (73,33%) cazuri ($p<0,05$). Indurarea cuspelor valvei mitrale s-a determinat numai în cazul copiilor cu PVM 39 (24,37%; $p<0,01$) asemenea cazuri. Regurgitarea de gradul I la nivelul valvei mitrale prevalea-

ză la copiii din lotul de bază – 35(21,87%) de cazuri vs 2 (6,67%; $p<0,05$) cazuri la martor. Regurgitare la valva tricuspida de gradul I s-a găsit la 19 (11,88%) pacienți cu PVM vs 2 (6,67%; $p>0,05$) copii din lotul martor. Cordaje multiple în cavitatea ventriculului stâng au fost stabilite în lotul de bază la 6 (3,75%) vs 1 (3,33%) copii ($p>0,05$). Regurgitare de gradul II la nivelul valvei mitrale s-a găsit la 3 (1,87%) copii cu PVM (figura 2).

Așadar, din cele expuse putem desprinde că indurea cuspelor valvei mitrale și regurgitarea la valva mitrală gradul I este caracteristică pentru copii diagnosticați cu PVM.

Concluzii

1. Manifestările clinice ale PVM la copiii din studiu s-au caracterizat prin prezența durerilor precordiale în 90% de cazuri și a palpitațiilor în 83,75%.

2. Semnele de displazie a țesutului conjunctiv la copiii cu PVM au notat prezența următoarelor caractere: constituție astenică – în 60,53%, nevi – 53,16%, longilinitate – 32,14% și semnul hipermobilității articulare – la 31,87% pacienți, diferențe statistic semnificative față de lotul martor.

3. Analiza concluziilor ecocardiografice a evidențiat predominarea prolapsului de valvă mitrală al cuspei anterioare de gradul I în 95,62% cazuri.

4. Rezultatele ECG au constatat prezența dereglărilor de repolarizare și extrasistolelor supraventriculare la copiii cu PVM.

Bibliografie

- Allen H., Gutgesell H., Clark E. Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Pediatrics Book Collection, 2008, 7th ed., 1680 p.
- Amici E. et al. Mitral valve prolapse [Review 75

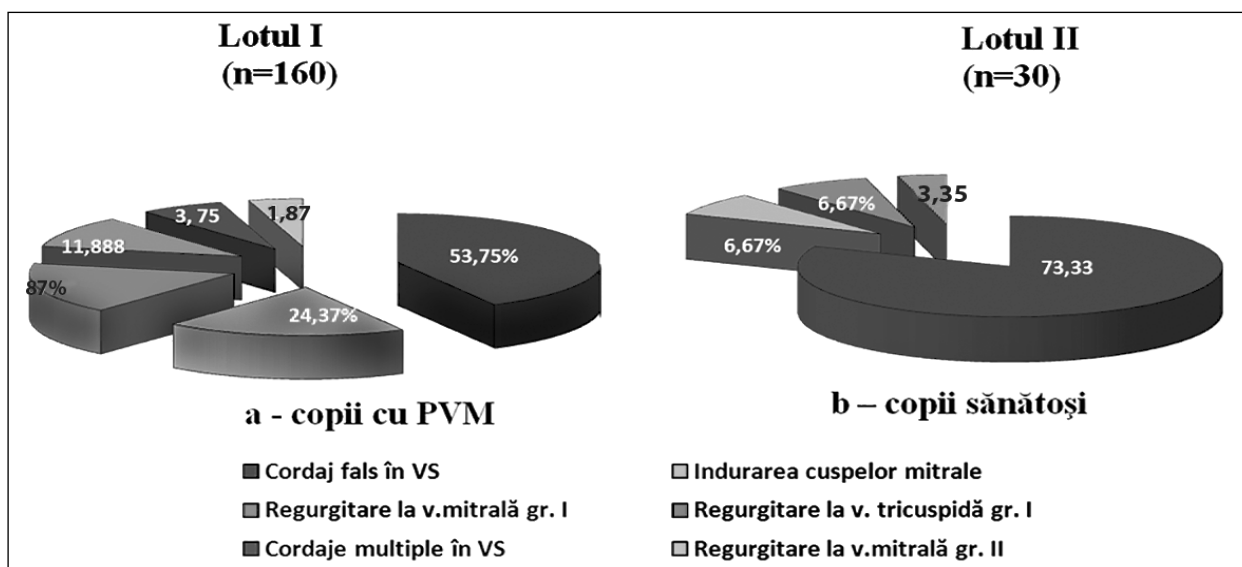


Fig. 2. Modificările ecocardiografice la copiii investigați

refs]. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2006, 7(1), p.4-22.

3. Bonow R. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *JACC*, 2006, 48(3), p. 598-675.

4. Cavenaghi S., Marino L. H., Oliveira P. P. Joint hipermobility in patients with mitral valve prolapse [Review 26 refs]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2009, 93(3), p. 307-311.

5. Colomina M. et al. Prevalence of asymptomatic cardiac valve anomalies in idiopathic scoliosis. *Pediatr-Cardiol*, 2002, 23(4), p. 426-9.

6. D'aloia A. et al. Mitral valve prolapse and con-

duction disturbances: the forgotten association. *Cardiovascular Journal of Africa*, 2010, 21(6), p. 327-329.

7. James P., Aftimos S., Skinner J. Familial mitral valve prolapse associated with short stature, characteristic face, and sudden death. *Am J Med Genet A*, 2003, 119(1), p. 32-36.

8. Kelly R. E. Jr. Pectus excavatum: historical background, clinical picture, preoperative evaluation and criteria for operation [Review 105 refs]. *Seminars in Pediatric Surgery*, 2008, 17(3), p. 181-193.

9. Plewa M., Worthington R. Mitral Valve Prolapse. *Medscape*, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/759004-overview.com> (vizitat 06.01.2010)

10. Poothirikovil V. Mitral Valve Prolapse, *Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. Cardiology*, 2008, vol. 8, p. 1.

11. Van Der Ham D. et al. Mitral valve prolapse: a study of 45 children. *Cardiovasc J S Africa*, 2003, 14(4), p. 191-194.

DUREREA DE CAP EPILEPTICĂ: O FORMĂ DE CONVULSII LA COPII

Hadjiu Svetlana ^{1,2} – dr. hab. șt. med., conf. univ., Sprincean Mariana ^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ., Călcîi Cornelia ^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ., Olaru Tamara ² – medic, Lupusor Nadejda ^{1,2} – doctorand, Feghiu Ludmila¹ – asist. univ., Grîu Corina ¹ – doctorand, Beniș Svetlana ¹ – dr. șt. med., conf. univ., Tihai Olga¹ – rezident, Bejan Nadejda¹ – rezident,

Revenco Ninel ^{1,2} – dr. hab. șt. med., prof. univ.

¹ USMF „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat.

Durerea de cap (cefaleea) și crizele epileptice reprezintă două fenomene neurologice relativ frecvente și comune printre copiii, deseori coexistente, caracterizate prin alterarea paroxistică a funcțiilor cerebrale urmate de restabilirea completă a stării de bază. Relația dintre ele este deseori controversată. Etiologia și aspectele patogenetice până în prezent rămân neclare. Manifestările clinice, fiziopatologice și terapeutice deseori sunt identice. Cefaleea epileptică este denumită „durere de cap epileptică ictală”, se caracterizează ca fenomen pre-ictal, ictal sau post-ictal. În studiul nostru migrena s-a întâlnit în 16% din cazurile de cefalee studiate. Printre copiii cu migrenă au fost înregistrați 6 (18,8%) copii cu dureri de cap epileptice ictale. Tipurile durerilor epileptice înregistrate: preictale – 2 cazuri, ictale – 1 caz, postictale – 3 cazuri. În toate cazurile au fost înregistrate trasee epileptiforme variabile. Este demonstrat cazul unui copil de 15 ani, la care s-au remis crizele după administrarea antiepilepticelor.

Cuvinte-cheie: migrenă, durere de cap epileptică ictală, electroencefalograma.

Summary. Epileptic headaches: a form of seizures in children.

Headache and epileptic seizures represent two relatively common neurological phenomena among children. They are often coexisting and are characterized by paroxysmal alteration of brain functions followed by complete recovery of the initial state. The relationship between them is often controversial. The etiologic and pathogenetic aspects still nowadays remain unclear. Clinical, pathophysiological and therapeutic manifestations are often identical. Epileptic headache is called „ictal epileptic headache,” characterized as a pre-ictal, ictal or post-ictal phenomenon. In our study we found migraine in 16% of headache cases. Among children with migraine, 6 (18.8%) children with ictal epileptic headache have been registered. Types of epileptic headaches: pre-ictal - 2 patients, ictal - 1 patient, pos-tictal - 3 patients. In all cases, variable epileptic pathways were recorded. The case of a 15-year-old child who has resolved crises after the administration of antiepileptic drugs has been established.

Key words: migraine, ictal epileptic headache, electroencephalogram.

Резюме. Эпилептическая головная боль: форма судорог у детей.

Головная боль и судорожные припадки представляют собой два относительно общих и распространенных среди детей состояния, часто сосуществующих, характеризующиеся пароксизмальной измененной функцией мозга, с последующим полным восстановлением. Отношения между ними часто противоречивы. Этиология и патогенетические аспекты до настоящего времени остаются неясными. Клинические, патофизиологические и терапевтические проявления часто идентичны. Эпилептическая головная боль называется «иктальной эпилептической головной болью», с пре-иктальными, иктальными или пост-иктальными явлениями. В нашем исследовании мигрень встречалась в 16% случаев среди детей с головной болью. У детей с мигренью зарегистрировано 6 (18,8%) детей с хронической эпилептической головной болью. Типы зарегистрированных эпилептических болей: пре-иктальные - 2 случая, иктальные - 1 случай, пост-иктальные - 3 случая. Во всех случаях регистрировались эпилептиформные изменения на ЭЭГ. Представлен случай 15-летнего ребенка, у которого были разрешеры кризисы после введения противосудорожных средств.

Ключевые слова: мигрень, иктальная эпилептическая головная боль, электроэнцефалограмма (ЭЭГ).

Actualitatea studiului. Cefaleea, în special migrena, a fost asociată de multă vreme cu epilepsia, pe baza caracteristicilor clinice comune ale acestor afecțiuni. Relațiile dintre cefalee (durere de cap)/migrenă și crizele epileptice reprezintă un subiect extrem de interesant, lipsit de sistematizare și puțin studiat [1, 2, 3].

Există diferite asociații posibile între crizele epileptice și atacurile de cefalee ce au dus la terminologii neclare sau controversate. Clasificarea Ligii Internaționale împotriva Epilepsiei nu se referă la acest tip de tulburare, în timp ce clasificarea internațională a durerilor de cap (ICHD-2) definește trei tipuri de cefalee: (1) migrenă, (2) hemicrania epileptică și (3) cefaleea post-ictală [1].

Când este vorba despre o cefalee paroxistică, este important să evaluăm: (1) distincțiile între durerile de cap pre-ictale, ictale, post-ictale și inter-ictale, presupunând termenul “ictal” ca epilepsie, la fel, și (2) tipul de cefalee, dacă aceasta este de tip migrenos sau nu [2].

Cefaleea epileptică (denumită și “durere de cap epileptică ictală”) este o entitate în care pot apărea diferite tipuri de dureri de cap, fiind necesar un EEG ictal pentru diagnosticarea ei [2].

Hemicrania epileptică este o variantă foarte rară a durerii de cap epileptice, caracterizată prin ipsilateralitatea cefaleei și a paroxismelor EEG [2].

Atât migrena, cât și epilepsia au la bază o predispoziție genetică și mecanisme patofiziologice comune, incluzând un dezechilibru între factorii excitatori și inhibitori, având ca rezultat perturbări ale funcției creierului și simptome autonome [3].

În prezentul studiu vom discuta despre relația dintre cefalee și epilepsie la copii, în special, din punct de vedere a aspectelor clinice, paraclinice și de tratament.

Scopul studiului constă în efectuarea diagnosticului diferențiat dintre migrenă și durerea de cap epileptică pe baza datelor din literatura de specialitate,

evaluarea unui grup de pacienți cu cefalee și studiul unui caz clinic.

Material și metode. A fost cercetat un lot de 201 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, care prezentau dureri de cap (prelungite) de diverse tipuri, în excludere febra și bolile somatice. Din ei au fost selectați 32 copii cu simptome de migrenă. A fost evaluat anamnestical, examenul clinic, neurofiziologic, CT și/sau RMN cerebrală.

Rezultatele obținute în urma investigațiilor clinico-paraclinice au conturat următoarele rezultate: din cei 201 copii care s-au adresat pentru durere de cap, 32 (16%) au fost confirmați cu diagnosticul de migrenă. Copii cu cefalee rezistentă la tratamentul cu drogurile antimigrenoase au fost evaluați prin examene EEG și RMN cerebrală. Printre copiii cu migrenă au fost înregistrați 6 (18,8%) copii cu dureri de cap epileptice ictale. Rezultatele examinărilor sunt expuse mai jos (tabelul 1).

Caz clinic. Un băiat cu vârsta de 11 ani, suferea cu dureri de cap de la vârsta 9 ani, cu o frecvență de unu-două atacuri pe lună. Descrierea cefaleei: durere fronto-temporală ascuțită, cu caracter pulsatil, de durată și de intensitate severă, deseori însoțită de iritabilitate, somnolență, paliditate și disconfort general, durată – toată ziua, se ameliorează după somnul de noapte. În timpul accesului mama observă că copilul este mai liniștit, își mușcă buza inferioară, face masticării ritmice cu membrele superioare, înghite saliva, devine palid și i se lărgesc pupilele. La încercarea de a discuta, copilul răspunde lent și ciudat la întrebări, se uită în depărtare, mama își face impresia că copilul este inhibat. A fost examinat de repetate ori de către medicul de familie, neurolog, la fel și la departamentul de urgență. Cazul a fost diagnosticat ca un “atac de migrenă”. Antecedentele familiale pentru epilepsie și migrenă sunt negative. Dezvoltarea psihomotorie a copilului, cât și examinarea neurologică, au fost normale. Copilul a primit tratamente antimigrenoase, care deseori nu-i cupau durerea. A fost efectuat

Tabelul 1

Date despre pacienții confirmați cu diagnosticul „durere de cap epileptică ictală”

Parametri abs., %	Rezultatele examinărilor		
	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)
Tipul cefaleei	preictală	ictală	postictală
Rezultate EEG	Activitate generalizată de tip unde-spike sau unde-polispike	Unde spikes focale subcontinui	Activitate theta, valuri ascuțite
Rezultate RMN cerebrală	Aspect normal	Aspect normal	Aspect normal
Examine de rutină: de sânge, metabolice	Aspect normal	Aspect normal	Aspect normal
Tratament	Antiepileptice	Antiepileptice	Antiepileptice
Evoluție	Benefică	Benefică	Benefică

examenul EEG și RMN cerebrală, acestea prezentau aspect normal. Cu patru luni în urmă, în timpul unui episod similar, a apărut hipersalivație, deviația ascendentă a globilor oculari și a capului spre dreapta. A fost înregistrat traseul EEG, care a prezentat aspect normal. Seara accesul s-a repetat. A doua zi, fiind la școală, copilul a suportat un acces de cefalee, a căzut fiind inconștient timp de 4-5 minute. A fost efectuat examenul EEG de somn, care a înregistrat activitate

paroxismală epileptoidă (figura 1). Examinările de rutină ale sângelui și investigațiile suplimentare efectuate au fost normale. A fost administrat tratamentul cu topiramat (4 mg/kg/zi, per os). Durerile de cap nu s-au mai repetat. Sunt recomandate înregistrările EEG în continuare. Diagnosticul confirmat: Cefalee epileptică ictală.

Discuții. Deși, relația complexă dintre epilepsie și cefalee/migrană rămâne slab înțeleasă [4], există

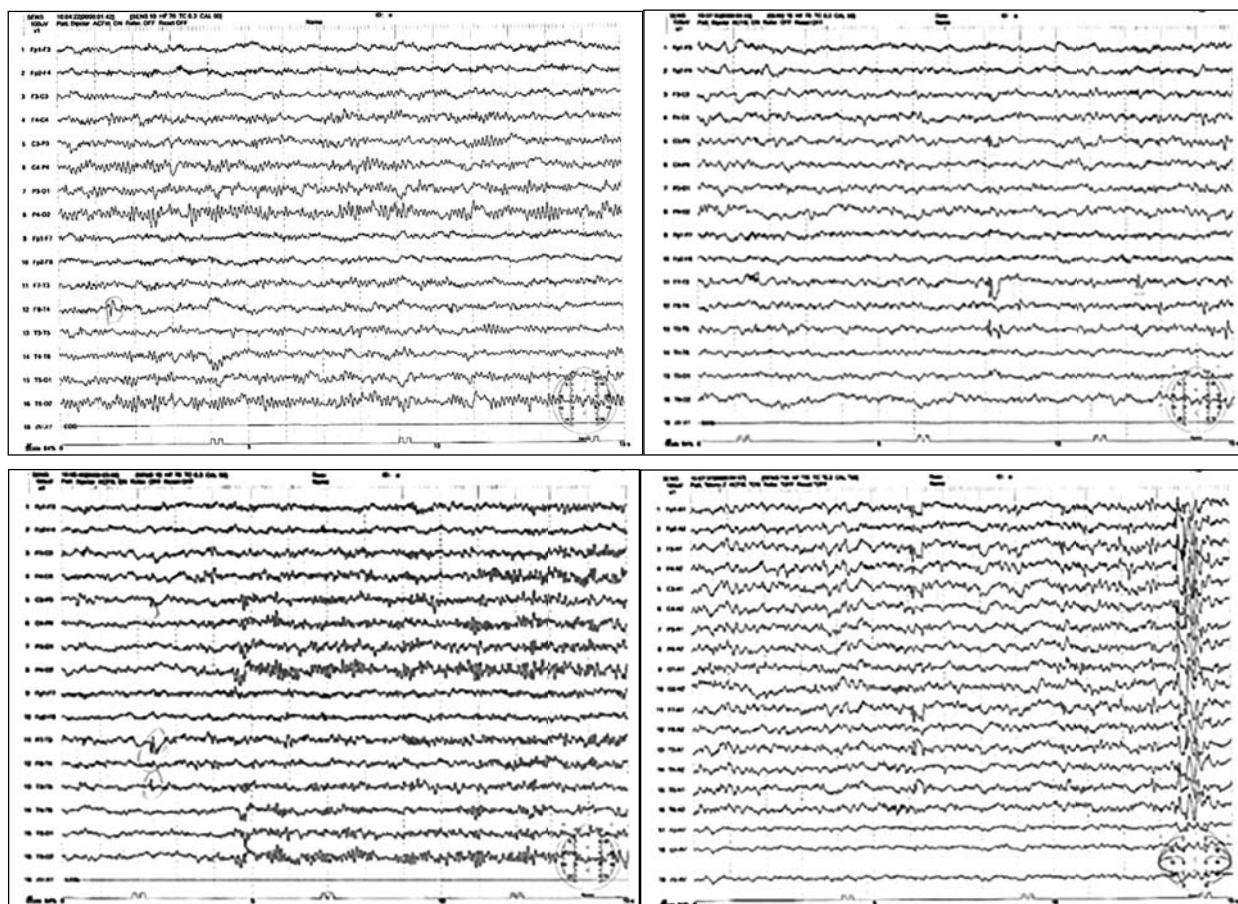


Fig. 1. Traseul EEG în stare de veghe (durată scurtă) și în somn faza I-II, băiat SV, vârsta 11 ani. Schimbări ale activității bioelectrice a creierului: (1) În stare de veghe, în regiunea Ta pe stânga apar unice valuri ascuțite izolate cu caracter epileptoid; (2) În faza de adormire impulsia epileptoidă devine mai exprimată cu extindere în regiunea T-F-C și în formă de valuri ascuțite și complexe de val ascuțit undă lentă, se repetă și în faza a II-a a somnului; (3) În regiunea Ta pe dreapta activitate epileptoidă valuri ascuțite unice, în stare de veghe, la adormire și în faza a II-a a somnului devin mai frecvente, periodic cu extindere în regiunea centrală dex.

rapoarte bine documentate privind durerea de cap ca fiind o manifestare a convulsiilor epileptice, iar cefaleea fiind frecvent asociată cu simptome preictale, ictale și postictale la pacienții cu epilepsie [3].

Epilepsia și cefaleea primară afectează persoanele de toate vârstele din întreaga lume. Au fost efectuate mai multe studii pentru a confirma dacă există o relație între cele două condiții, cu scop de verificare a existenței unei asocieri cauzale sau dacă cele două tulburări pot apărea la același individ în mod ocazional [5]. Încă din secolul trecut, Gowers a lansat ipoteza clinică a unei relații între epilepsie și migrenă [5, 8], considerându-se comună suprapunerea clinică, fiziopatologică și terapeutică a acestora [5, 9]. Studiile privind asocierea dintre epilepsie și alte tipuri de cefalee primară sunt dificil de realizat, rezultatele rămân controversate, deoarece durerile de cap de tip tensiune sunt extrem de frecvente în populația generală, în timp ce durerea de cap este foarte rară, studiile concentrându-se doar asupra migrenei [5].

Epilepsia și cefaleea sunt două condiții care se întâlnesc deseori și sunt legate în numeroase moduri. Cu toate acestea studiile epidemiologice, genetice și patofiziologice sunt controversate. În plus, prevalența și incidența acestor tulburări sunt diferite în toate etapele vieții, în special în copilărie [4, 6, 7].

Conform relației temporale cu convulsiile, durerea de cap peri-ictală a fost împărțită în dureri pre-ictale, inter-ictale, ictale și post-ictale. Cele pre-ictale au fost definite ca apărând cu 24 de ore înainte de accesul convulsiv. Cefaleea ictală a fost prezentă exclusiv în timpul crizelor, iar cea post-ictală a fost definită în conformitate cu ICHD-II ca o “durere de cap care se dezvoltă în 3 ore după o criză parțială sau generalizată și se rezolvă în decurs de 72 de ore după criză” [10]. Conform criteriilor ICHD-II [10], cefaleea primară inter-ictală a fost împărțită în migrenă (cu sau fără aură), migrenă probabilă, cefalee de tip tensional, probabil cefalee de tip tensional, cefalee cluster și alte dureri de cap primare. Durerile de cap secundare din epilepsia structurală au fost eliminate prin intermediul studiilor de imagistică și nu trebuie luate în considerare [2].

Astfel, epilepsia și migrena sunt definite ca fiind două tulburări neurologice cronice frecvente, caracterizate prin acces epileptice recente, care uneori sunt confundate și la care, se pot suprapune simptomele clinice [11, 12]. La pacienții cu epilepsie debutul bolii apare, în general, sub vârsta de unu și peste vârsta de 60 de ani, în timp ce migrena/cefaleea implică în principal persoanele de vârstă mijlocie [6, 7]. La copii și pacienții tineri, trăsăturile autonome în timpul atacurilor și crizelor de migrenă sunt, de obicei, asociate cu alte simptome neurologice [6, 7]. Iar la pacienții

cu crize epileptice, durerile de cap pot prezenta simptome interictale, preictale, ictale sau postictale, ceea ce uneori face dificilă diferențierea între migrenă și epilepsie [6].

Este important să diferențiem migrena/cefaleea pre-ictală de o durere de cap epileptică, care poate prezenta un eveniment izolat și necesită un diagnostic diferențial cu alte tipuri de cefalee [2]. În plus, migrena și epilepsia sunt frecvent descrise ca fiind condiții comorbide [3]. Uneori durerea de cap poate fi urmată în mod neîntrerupt de alte manifestări epileptice, fiind în acest caz ușor de identificat ca o aură epileptică [2]. De asemenea, se poate întâlni hemicrania epileptică fiind o variantă de criză epileptică. În mod uzual, există câteva medicamente antiepileptice care pot fi utilizate pentru pacienții cu migrenă, precum și pentru cei cu epilepsie [3]. Desigur, cefaleea ictală non-epileptică trebuie să fie diferențiată de cefaleea epileptică. Cefaleea post-ictală reprezintă o asociere frecventă a durerilor de cap cu crizele convulsive, în special la pacienții care suferă de migrenă inter-ictală [2].

Cu toate acestea, diagnosticarea greșită a crizelor occipitale fiind drept migrenă și viceversa este frecventă, în special la copii, deoarece greața și vărsăturile pot fi urmate de simptomele caracteristice epilepsiei [13]. În ultimii 10 ani au fost raportate mai multe cazuri de durere de cap, care poate fi un simptom al unei epilepsii. Totodată, termenul „ictal epileptic headache” a fost utilizat frecvent pentru specificarea unei crize înregistrată electroencefalografic (EEG) la pacienții cu caracteristici comune de migrenă sau cefalee. Cazurile au fost rezolvate excepțional prin tratamentul antiepileptic intravenos [7].

Cefaleea epileptică ictală („Ictal epileptic headache”) este recunoscută ca o durere de cap paroxistică, reprezentând o manifestare clinică care nu este specifică migrenei, migrenei cu aură sau durerii de cap de tip tensional, cu durata de la câteva secunde până la zile, și cu dovezi de tulburări epileptiforme înregistrate electroencefalografic [12].

Conform unor studii recente durerile de cap epileptice ictale reprezintă un tip rar dureros de epilepsie în care nu există un interval între durerile de cap, debut și prezența dereglărilor epileptice pe traseul EEG [14]. Acest tip de cefalee se poate manifesta cu o mulțime de simptome, cum ar fi o senzație de presiune bifrontală, durere vagă în cap, durere ascuțită retroorbitală sau o senzație de electricitate care trece prin cap cu intensitate variabilă sau doar disconfort general [14, 15, 16]. Cu toate acestea, cefaleea este simptomul predominant. Acest tip de convulsii poate ocazional să fie însoțit de alte simptome minore, cum sunt cele tipice vegetative [16]. În astfel de cazuri,

doar o înregistrare EEG în timpul durerii de cap poate dezvălui diagnosticul. Cu toate acestea, tulburările paroxistice epileptiforme nu sunt întotdeauna detectabile prin electrozii scalpului. Parisi și colaboratorii au sugerat patru criterii în diagnosticarea acestei forme rare de epilepsie, care includ, următorii pași [17]:

1. Cercetarea cefaleei care durează minute, ore sau zile, și nu cedează după antimigrenoase;
2. Precăutarea cefaleei ipsilaterale sau contralaterale cu descărcări epileptiforme ictale lateralizate;
3. Dovezi de prezență a descărcărilor epileptiforme concomitent cu cefaleea; pot fi diferite tipuri de anomalii EEG observate cu sau fără răspuns fotoparoxistic;
4. Evaluarea cefaleei rezolvată imediat după terapia antiepileptică intravenoasă.

Acești pași trebuie să fie îndepliniți simultan cu scop de elucidare a diagnosticului de durere de cap epileptică ictală.

Conform datelor unor autori, nu există un traseu EEG specific pentru cefaleea epileptică ictală. Pot fi observate diferite tipuri de anomalii EEG: activitate generalizată de tip unde-spike sau unde-polispike, unde focale sau generalizate sau unde spikes focale subcontinui sau activitate theta, care pot fi combinate uneori cu valuri ascuțite cu sau fără răspuns fotoparoxismal responsiv [7, 11, 12, 14]. Cu alte cuvinte, nu există un model clar, repetitiv, asociat cu o durere de cap. Nu există corelații specifice corticale, cum ar fi cele focale frontale, parietale, temporale, occipitale și primar sau secundar generalizate. De asemenea, au fost raportate manifestări autonome prezente la copiii afectați de sindromul Panayiotopoulos [7, 11].

Relația dintre criza epileptică și cefalee este slab înțeleasă și controversată. Unele date de literatură sugerează corelații între cele două condiții [18]. Multiple studii susțin ipoteza că la baza patogenezei cefaleei epileptice ictale stau anomaliile canalelor membranare și dezechilibrul excitației și factorilor inhibitorii. Se sugerează că neocortexul crește excitabilitatea celulară, determinând mecanismul de bază major pentru crizele epileptice din cefalee și migrenă [19].

Este important să recunoaștem criza epileptică din cefalee, sau poate, durerea de cap epileptică pre-ictală. Unii autori confirmă că prezența unui interval de timp mai mic de o oră între cefalee și declanșarea unei crize epileptice sugerează că aceasta este cu adevărat o durere de cap pre-ictală. O altă stare: durerea de cap care apare în 3 ore după încetarea unei convulsii este denumită cefalee epileptică post-ictală, fiind cea mai frecventă formă de cefalee asociată cu convulsiile [20].

În unul din studii sunt descrise rezultatele a două adolescente cu cefalee cronică și o lungă istorie de terapie orală analgezică nereușită, care a fost rezolvată după tratamentul antiepileptic oral cu (1) topiramat și respectiv, cu (2) ethosuximid. Înregistrările EEG ictală din timpul unui atac de dureri de cap a prezentat un val spike și polispike-uri. Retragerea voluntară de droguri a dus la o recurență a durerilor de cap, care a fost rezolvată prin restabilirea terapiei [11].

La pacientul nostru au fost înregistrate modificări epileptice pe traseul EEG ictal, având o varietate polymorfă. Pacientul a răspuns la terapia cu anticonvulsivante (topiramat), iar simptomele s-au remis după inițierea terapiei.

Astfel, deși EEG nu este recomandată ca o examinare de rutină pentru copiii diagnosticați cu cefalee, trebuie efectuată cu promptitudine în cazurile de cefalee care nu răspunde la medicamentele antimigrenoase. Iar, la pacienții cu un diagnostic de epilepsie ar trebui să se țină seama de posibilele manifestări izolate, nonmotorice, precum durerea de cap epileptică, pentru a fi convinși de diagnosticul stabilit. Cazurile de cefalee epileptică ar trebui să fie privite în principal în rândul populației pediatrice epileptice, mai degrabă decât în populația pediatrică cu cefalee [7, 12].

Pe lângă toate cele relatate, este extrem de important să menționăm că, conform mai multor studii [14, 21], și migrenele răspund la anumite tipuri de terapie anticonvulsivantă.

Autorii unui studiu propun ca termenul „cefalee epileptică ictală” să fie folosit pentru a defini o migrenă de origine epileptică, cu scop de evitare a diagnosticărilor greșite, pentru a asigura un cadru normal al diagnosticului clinic, investigațiile necesare și abordările terapeutice pentru fiecare pacient, evitând terapia incorectă și un număr excesiv de examene [11].

Așadar, este nevoie de cercetări suplimentare pentru edificarea relațiilor dintre cefalee și epilepsie, la fel și necesitatea administrării terapiei anticonvulsive cu rol în tratamentul celor două stări interconectate.

Concluzii:

1. Simptomele cefaleei epileptice ictale pot dura secunde, minute, ore sau zile și trebuie rezolvate prin administrarea de medicamente antiepileptice intravenoase.

2. Este necesar de a efectua înregistrările repetate ale traseului EEG în cazul copiilor cu cefalee (în timpul accesului de cefalee) care nu răspund la medicamentele antimigrenoase, pentru depistarea cazurilor de durere de cap epileptică ictală.

3. Documentarea posibilelor manifestări izolate,

nonmotorice, precum durerea de cap epileptică, la pacienții cu epilepsie, este necesară pentru certificarea diagnosticului.

4. Administrarea preparatelor antiepileptice, inițial intravenos, apoi per os, la copiii diagnosticați cu cefalee epileptică ictală este recomandată.

Bibliografie

- 1 Cianchetti C., Pruna D., Ledda M. *Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology*. J Seizure, 2013, 22(9), pp. 679-85. doi: 10.1016/j.seizure.2013.05.017.
- 2 Cianchetti C., Avanzini G., Dainese F., Guidetti V. *The complex interrelations between two paroxysmal disorders: headache and epilepsy*. J Neurol Sci., 2017, 38(6), pp. 941-948. doi: 10.1007/s10072-017-2926-5.
- 3 Kim D. W., Lee S. K. *Headache and Epilepsy*. J Epilepsy Res., 2017, 7(1), pp. 7-15. doi: 10.14581/jer.17002.
- 4 Martina Fanella, Alessandra Morano, Jinane Fattouch et al. *Ictal epileptic headache revealing non convulsive status epilepticus in a case of eyelid myoclonia with absences*. J of Headache and Pain, 2015, 16, 105. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0587-4>.
- 5 Mainieri G., Cevoli S., Giannini G. et al. *Headache in epilepsy: prevalence and clinical features*. J of J of Headache and Pain, 2015, 16, 72. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0556-y>.
- 6 Belcastro V., Striano P., Parisi P. *Ictal epileptic headache: Beyond the epidemiological evidence*. J Epilepsy Behav., 2012, 25, pp. 9-10.
- 7 Parisi P., Verrotti A., Costa P. et al. *Diagnostic criteria currently proposed for "ictal epileptic headache": Perspectives on strengths, weaknesses and pitfalls*. J Seizure, 2015, 31, pp. 56-63.
- 8 Gowers W. R. *The Border-land of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms and their Treatment*. P. Blakiston's son and Co, London, 1907.
- 9 Bianchin M. M., Londero R. G., Lima J. E., Bigal M. E. *Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects*. Curr Pain Headache Rep, 14, pp. 276-283.
- 10 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition*. Cephalalgia, 2004, vol. 24, suppl. 1, pp. 9-160.
- 11 Coci E. G., Riedel J. *Exploring two novel cases of suspected ictal epileptic headache, a rare form of paediatric epilepsy*. Acta Paediatr, 2017, 106, pp. 786-90.
- 12 Paediatr 2017; 106: 786-90
- 12 Parisi P., Striano P., Trenite D. G. et al. *Ictal epileptic headache: recent concepts for new classifications criteria*. J Cephalalgia, 2012, 32, pp. 723-4.
- 13 Verrotti A., Striano P., Belcastro V. et al. *Migraine and related conditions: advances in pathophysiology and classification*. Seizure, 2011, 20, pp. 271-5.
- 14 Sarah Seyffert, Wade Kvatum. *An Atypical Presentation of Epilepsy; What a Headache!* J Neurol Transl Neurosci., 2017, 5(1), pp. 1078.
- 15 Davies P. T., Panayiotopoulos C. P. *Migraine triggered seizures and epilepsy triggered headache and migraine attacks: a need for reassessment*. J Headache Pain, 2011, 12, pp. 287-8.
- 16 Cianchetti C., Pruna D., Ledda M. *Epileptic seizures and headache/migraine: A review on types of association and terminology*. Seizure, 2013, 22, pp. 679-685.
- 17 So N. K., Blume W. T. *The postictal EEG*. Epilepsy Behav., 2010, 19, pp. 121-126.
- 18 Mameniškienė R., Karmonaitė I., Zagorskis R. *The burden of headache in people with epilepsy*. Seizure, 2016, 41, pp. 120-126.
- 19 Papetti L., Nicita F., Parisi P., Spalice A., Villa M. P., Kasteleijn-Nolst Trenité D. G. *Headache and epilepsy - how are they connected?* Epilepsy Behav., 2013, 26, pp. 386-393.
- 20 Fanella M., Morano A., Fattouch J. et al. *Ictal epileptic headache in adult life: Electroclinical patterns and spectrum of related syndromes*. Epilepsy Behav., 2015, 53, pp. 161-165.
- 21 Chiossi L., Negro A., Capi M., Lionetto L., Martelletti P. *Sodium channel antagonists for the treatment of migraine*. Expert Opin Pharmacother., 2014, 15, pp. 1697-706.

ARGUMENTAREA NECESITĂȚII APROBĂRII ȘI SUSȚINERII PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CERCETĂRI ȘTIINȚIFICE ÎN DOMENIUL MEDICAMENTULUI ȘI DEZVOLTĂRII INDUSTRIEI FARMACEUTICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Ghicavii – m.c. AȘM, prof. univ., șef catedră,

Ecaterina Stratu – dr. șt. med., conf. univ.,

Ianoș Corețchi – dr. șt. med., conf. univ.

IP USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra farmacologie și farmacologie clinică

Rezumat.

Aproximativ 91% de medicamente se importă, o parte dintre care sunt pentru majoritatea populației destul de scumpe și neaccesibile. Procesul de elaborare a medicamentelor, adică calea de la sinteza substanței active până la medicament, implementarea lui în clinică, este unul destul de complicat și îndelungat, de mare responsabilitate și deosebit de costisitor, necesită investiții enorme. Fabricarea și implementarea în practica medicală a medicamentului creează mari dificultăți la demararea acestuia. Întreprinderile producătoare de medicamente din țară cu o rentabilitate modestă nu sunt în stare și nici nu doresc să investească surse financiare în cercetări științifice – etapă importantă în procesul de elaborare a medicamentelor și de asigurare a activității avantajoase a instituțiilor în cauză. Industria națională trebuie orientată spre fabricarea unor produse medicamentoase moderne, competitive și eficiente, din materia primă locală, și principalul la necesitățile sistemului de sănătate din țară.

Cuvinte-cheie: elaborarea medicamentelor, implementare, investiții, întreprinderi farmaceutice, suport științific

Summary. Argumentation of the necessity of approval and support of the national scientific program of research in the medicine domain, and of development of pharmaceutical industry in the Republic of Moldova.

Approximately 91% of drugs are imported, some of which are quite expensive and unaffordable for the majority of the population. The process of drug development, ie the pathway from synthesis of active substance to drug, its implementation in the clinic, is quite complicated and long-lasting, of great responsibility and particularly costly, requires enormous investment. The manufacture and implementation of the medicine in the medical practice creates great difficulties in starting it. Pharmaceutical manufacturers companies from the country with modest profitability are unable or unwilling to invest financial resources in scientific research - an important stage in the development of medicines and in ensuring the beneficial activity of the concerned institutions. National industry must be focused on the modern manufacturing medicine, competitive and effective medicines from local raw material and the main one to the needs of the health system in the country.

Key words: drug development, implementation, investments, pharmaceutical companies, scientific support

Резюме. Аргументы необходимости утверждения и поддержки национальной научной программы исследований в области лекарств и развития фармацевтической промышленности в Республике Молдова.

Приблизительно 91% лекарств в стране импортируется, некоторые из которых довольно дорогие и недоступны для большинства населения. Процесс разработки лекарственного средства, то есть путь от синтеза химического вещества до лекарственного средства, с последующим внедрением его в клинику, является довольно сложным и долгосрочным, с большой ответственностью и особенно дорогостоящим, требующий огромных инвестиций. Этапы изготовления, производства и внедрения лекарства в медицинской практике создают большие трудности при их реализации. Производители лекарств страны со скромными доходами не могут или не желают инвестировать финансовые ресурсы в научных исследованиях – важный этап в разработке лекарственных препаратов и обеспечение благоприятной деятельности соответствующих медицинских учреждений. Национальная промышленность должна быть ориентирована на производство современных, конкурентоспособных и эффективных лекарственных препаратов из местного сырья, а главное – соответствующих потребностям системы здравоохранения страны.

Ключевые слова: лекарство, внедрение, инвестиции, фармацевтические компании, научная поддержка

E bine cunoscut faptul că în secolul XXI medicina a intrat cu un arsenal viguros de medicamente și că industria farmaceutică mondială actualmente produce zeci de mii de preparate farmaceutice. Mai mult de 5 mii din ele sunt înregistrate în RM și autorizate pentru utilizare în practica medicală din țară. Nomenclatura medicamentelor utilizate în practica medicală

s-a reînnoit cu 62-75% în legătură cu ce medicul contemporan dispune de un număr enorm de medicamente pentru profilaxia și tratamentul celor mai diverse afecțiuni [1,2,4,5].

Aprovizionarea cu medicamente calitative, eficiente, inofensive și accesibile determină în mare măsură viabilitatea sistemului de sănătate din țară.

Producția farmaceutică autohtonă, realizată de 10 producători autorizați, în a.2015 din 804 autorizări, 13% sau 104 au fost produse autohtone, în a.2016 din 1028 autorizări, numai 9 % sau 92 au fost medicamente produse autohton [3].

Așadar, aproximativ 91% de medicamente se importă, o parte dintre care sunt pentru majoritatea populației destul de scumpe și neaccesibile. 9 % din produsele farmaceutice din țară sunt preparate generice (reproduse) și numai 14 denumiri de medicamente, propuse de savanții țării, sunt autohtone originale, înregistrate anterior, având acțiuni antivirale, antiinflamatoare, antihipotensive, antiseptice etc., dar cu regret nu toate acestea se produc.

În această situație, lipsa de medicamente esențiale, desigur, se compensează prin import costisitor, prin medicamente scumpe, puțin accesibile populației. Astăzi importăm medicamente din 62 țări, a 343 firme și companii.

Așa, în anul 2013 au fost importate medicamente și produse parafarmaceutice în valoare de 241,74 mln dolari SUA, în anul 2014 – de 271,95 mln dolari SUA, în anul 2015 de 339,39 mln dolari SUA, iar în Moldova s-au fabricat în această perioadă de 12,3-32,7 mln dolari SUA (figura 1).

Volumul vânzărilor (externe) a constituit în a.2013 - 13,75 mln dolari SUA, în a.2014-11,95 mln dolari SUA, în a.2015-26,47 mln dolari SUA (figura 1). Prin aceasta s-a demonstrat nivelul scăzut al industriei farmaceutice naționale și în mod direct s-a

contribuit la dezvoltarea industriei farmaceutice a altor țări [3].

După volumul importului pe denumiri de medicamente, primele 10 locuri le ocupă: cărbunele medicinal, clorura de sodiu, extractul de odolean, acidul acetilsalicilic, citramonul, ulei de cătină, mucaltinul, apa injectabilă, naftizin, etc., preparate mai puțin esențiale, atunci când către medicamentele prezentate pe piața farmaceutică sunt înaintate anumite cerințe: să fie eficiente, inofensive, calitative și accesibile. Importăm mult și scump, producem mai puțin, nu totalmente conform GMP și producția nu este solicitată pentru export – producem pentru noi.

Este bine cunoscut că nici o țară din lume nu produce tot arsenalul de medicamente, în același timp orice țară tinde să-și dezvolte propria industrie farmaceutică, reieșind din următoarele considerente:

- garantarea asigurării populației cu medicamente de primă necesitate;
- crearea noilor locuri de muncă;
- ameliorarea economiei țării, deoarece industria farmaceutică din toată lumea este una din cele mai rentabile.

Procesul de elaborare a medicamentelor, adică calea de la sinteza substanței active până la medicament, implementarea lui în clinică, este unul destul de complicat și îndelungat (10-12 ani), de mare responsabilitate și deosebit de costisitor, necesită investiții enorme. Costul total al proiectului de cercetare depășește 350 mln \$ SUA (figura 2).

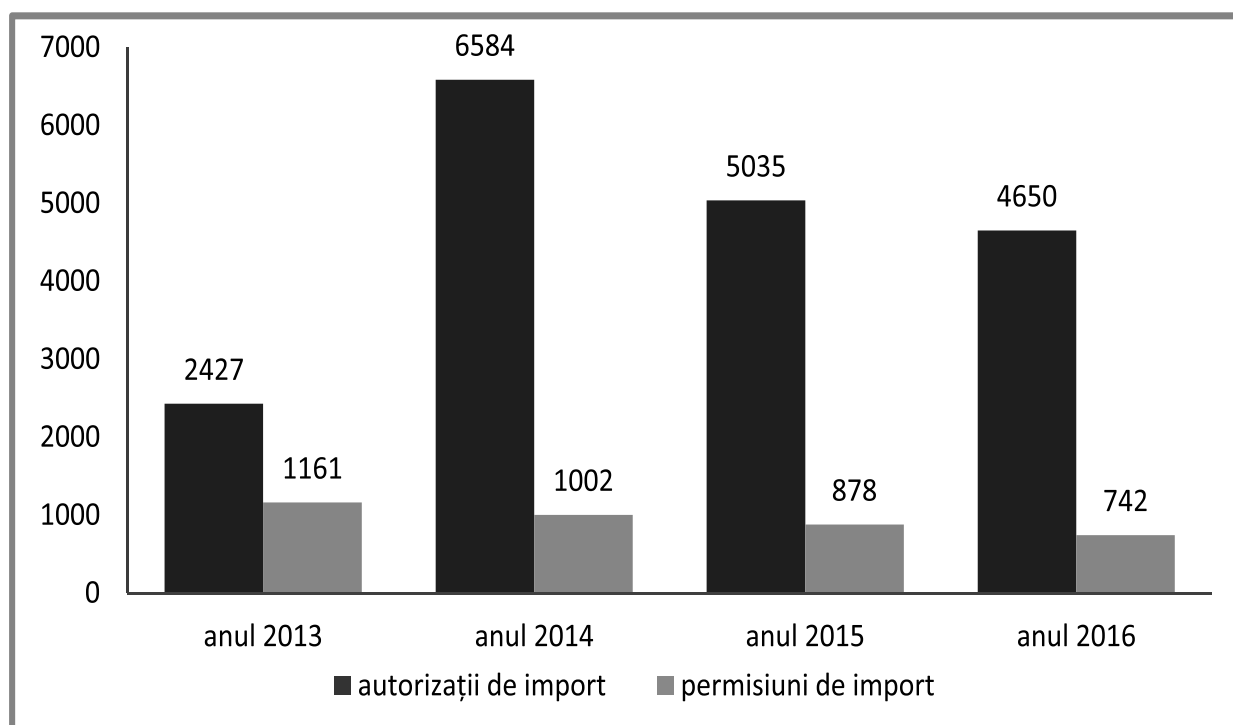


Fig. 1. Dinamica autorizării importului de medicamente în perioada 2013-2016

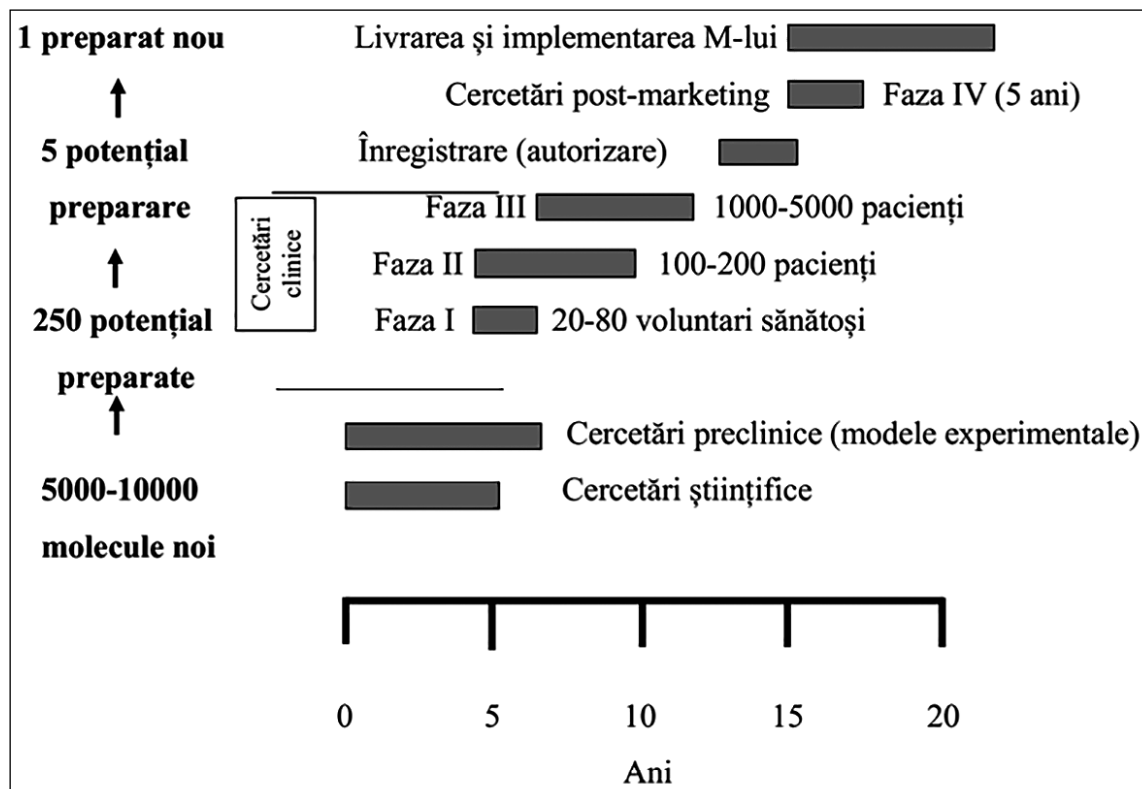


Fig. 2. Procesul cercetărilor clinice ale SM noi (de obicei depășește 10 ani)

Acest proces include mai multe etape ale evaluărilor preclinice și clinice, necesită participarea și colaborarea specialiștilor (chimiști, farmaciști, farmacologi și clinicieni) din mai multe domenii, aplicarea metodologiilor și tehnologiilor contemporane, destul de sofisticate.

Un rol deosebit aparține cercetărilor farmacologice, ideile ca atare și depistării acțiunilor și efectelor de bază a substanțelor noi, care, ulterior, generează activitățile farmaceutice, cercetările clinice, tehnologiile de fabricare și implementare.

Fabricarea și implementarea în practica medicală sunt două etape finale ale complicatului proces de elaborare a medicamentului, care creează mari dificultăți la demararea acestuia.

Industria farmaceutică contemporană se bazează pe un volum considerabil de cercetări științifice fundamentale, utilizând în arsenalul său sinteza chimică, metode biotehnologice, ingineria genetică și altele. Din aceste considerente, companiile producătoare de medicamente, circa 20-25% din volumul de realizare, investesc în dezvoltarea sintezei, pentru efectuarea evaluărilor preclinice și clinice, perfecționarea tehnologiilor și implementarea noilor metode de control al calității.

Întreprinderile farmaceutice de stat, toate societățile pe acțiuni, SRL-urile, firmele producătoare din țară actualmente sunt antrenate, în măsura posibilităților lor, în special, în reproducerea medicamentelor

de importanță mai puțin esențială, aprobate și utilizate pe vremuri, cu mulți ani în urmă, mai ales din materie primă tot importată, ieftină, suspectă la termeni de valabilitate și nu din cea locală (exemplu: peroxid de hidrogen, soluția de iod, verde de briliant, acid ascorbic, analgină, nistatină, novocaină etc). Constatăm că nici o întreprindere autohtonă nu conlucrează cu cercetătorii științifici în plan de elaborare a medicamentelor.

Întreprinderile producătoare de medicamente din țară cu o rentabilitate modestă nu sunt în stare și nici nu doresc să investească surse financiare în cercetări științifice - etapă importantă în procesul de elaborare a medicamentelor și de asigurare a activității avantajoase a instituțiilor în cauză.

Industria națională trebuie orientată spre fabricarea unor produse medicamentoase moderne, competitive și eficiente, din materia primă locală, și principalul la necesitățile sistemului de sănătate din țară.

Cu toate acestea vom încercasă aduce la cunoștința specialiștilor antrenați în activitatea de elaborare a medicamentelor, colaboratorilor instituțiilor interesate și participante la rezolvarea problemei privind elaborarea și implementarea preparatelor farmaceutice pentru asigurarea sistemului de sănătate cu medicamente de primă necesitate și accesibile populației; găsirea posibilităților de reducere semnificativă a monopolului de import a medicamentelor și de dezvoltare a pieței farmaceutice naționale.

Pe parcursul ultimilor ani, în mai multe instituții ale Academiei de Științe, USMF „Nicolae Testemițanu”, s-au efectuat cercetări ale diferitor substanțe biologice active, care posedă acțiuni antidepresive, antihipertensive (hipertensive), hepatoprotectoare, imunomodulatoare și biostimulatoare, antimicrobiene și antifungice, regeneratoare și citoprotectoare, utilizate în tratamentul maladiilor cardiovasculare, gastrointestinale, infecțioase, imunodeficitare etc. Dar cu regret aceste realizări științifice evoluează lent la etapa de microproducere (pilot experimental) și fabricarea în masă cu implementarea ulterioară în practică. Pentru țara noastră este extrem de actuală problema utilizării surselor naturale existente și implementarea produselor farmaceutice autohtone în practica medicală.

Republica Moldova dispune de un potențial considerabil de savanți în domeniu, de instituții științifice, academice și universitare, de materie primă locală necesară pentru elaborarea și implementarea noilor medicamente. Acestea sunt confirmate prin rezultatele cercetărilor științifice efectuate în cadrul Programului de Stat „*Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale pentru anii 2007-2010*”, elaborat de AȘM, și continuate și în perioadele ulterioare, care au și determinat necesitatea:

- formării bazei științifice de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale prin implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi de proveniență vegetală, animală, entomologică și sintetică în baza materiei prime locale și crearea noilor locuri de muncă;
- prin tehnologii de sinteză și de obținere a substanțelor biologice active din materia primă locală vegetală, animală, entomologică și sintetică, din deșeurile industriale prezente în cantități enorme în țară (semințe, sămburi, coji de sămburi etc.) de a elabora și cerceta medicamentele antibacteriene și antifungice de noi generații, preparate antiaterogene de origine algală, diverse tipuri de uleiuri (cu proprietăți regeneratoare și citoprotectoare), coloranți, substanțe astringente și adsorbante, antioxidanți lipo- și hidrosolubili, produse antivirale, imunomodulatoare și hepatoprotectoare: toate necesare în tratamentul maladiilor și stărilor patologice (imunodeficiente etc.) respective.
- extinderea cercetărilor științifice preclinice și clinice în domeniul medicamentului cu folosirea rațională a potențialului intelectual din țară și dotarea bazelor și centrelor de cercetări

științifice cu echipament și utilaj modern și performant.

- alinierea rațională la strategia de dezvoltare a cercetărilor științifice în domeniul medicamentului și industriei farmaceutice cu respectarea cerințelor și regulilor de bună practică (GLP, GCP, GMP etc), stabilite de organismele internaționale în domeniu și eșalonarea în timp a acțiunilor folosind rațional și bine argumentat resursele umane, financiare și materiale disponibile.
- centralizarea activității de cercetare și dezvoltare a industriei farmaceutice cu formarea unui centru (departament) de acreditare a tuturor întreprinderilor producătoare (de stat și private), coordonarea activității lor (inclusiv comanda de stat), implementarea GMP-ului, ocrotirea și susținerea producătorului, realizarea producției în interiorul țării și în afara ei.

Toate cele expuse se referă doar la o singură măsură - cum ar putea știința, inclusiv cercetările științifice în domeniu, contribui la destinderea problemei medicamentelor autohtone în țara noastră?

Elaborarea și aprobarea Programului Național de cercetări științifice în domeniul medicamentului și dezvoltării în continuu a industriei farmaceutice în Moldova va contribui la:

- consolidarea forțelor de cercetare - dezvoltare și coordonarea activităților științifice în țară în vederea cercetării, elaborării și implementării medicamentelor originale autohtone noi, preponderent în baza materiei prime locale.
- excluderea (înlăturarea) distanței nedorite existente între cercetătorii științifici și producători (industria farmaceutică) - conlucrarea în interesul sistemului de sănătate;
- sporirea sortimentului de medicamente mai puțin costisitoare (autohtone) și asigurarea instituțiilor medicale și a populației, inclusiv și a păturilor social vulnerabile, cu medicamente de prima necesitate calitative, inofensive, eficiente și accesibile.
- reducerea semnificativă a cheltuielilor achiziționării medicamentelor și costului tratamentului - controlul importului, susținerea producătorului.
- ameliorarea economiei țării, deoarece industria farmaceutică este una din cele mai rentabile.
- orientarea spre fabricarea produselor competitive și eficiente la necesitatea sistemului de sănătate din țară [1,2,3,4].

Dar, situația în domeniul medicamentului a sis-

temului de sănătate din țară este cu mult mai dificilă (import enorm, dar instabil și iresponsabil de medicamente, puțin accesibile populației, lipsa medicamentelor autohtone eficiente, utilizare irațională și neargumentată de medicamente, industrie farmaceutică națională slab dezvoltată, lipsa bazei științifice pentru întreprinderile producătoare și multe altele).

Această situație cere insistent și poate fi ameliorată numai printr-o activitate în comun a specialiștilor mai multor domenii (producerii, distribuiri și utilizării raționale), activitate concomitentă - ce astăzi necesită a fi bine organizată, esențial restructurată și consolidată. În scopul de a contribui la redresarea situației în domeniul medicamentului autohton și industriei naționale farmaceutice s-a mai recurs la unele posibilități științifice de ameliorare, care au și fost susținute de AȘM și I.P. Consiliul Consultativ de Expertiză al AȘM, cum sunt proiectul tinerilor savanți - „Noi substanțe medicamentoase de perspectivă” (2017-2018), Programul de Stat „Medicamente noi autohtone în optimizarea tratamentului respectiv” (2018-2021), proiectul de transfer tehnologic „Antihipotensive autohtone - noi medicamente pentru asistența medicală de urgență (producere și implementare)” (2018-2019) și altele.

Concluzie. Aprovizionarea cu medicamente calitative, eficiente, inofensive și accesibile determină în mare măsură viabilitatea sistemului de sănătate din țară.

Industria națională trebuie orientată spre fabricarea unor produse medicamentoase moderne, competitive și eficiente din materia primă locală și principalul la necesitățile sistemului de sănătate din țară. Situația cere insistent și poate fi ameliorată numai printr-o activitate în comun a specialiștilor mai multor domenii (producerii, distribuiri și utilizării raționale) și o consolidare a forțelor de cercetare - dezvoltare și coordonare a activităților științifice în țară în vederea cercetării, elaborării și implementării medicamentelor originale autohtone noi, preponderent în baza materiei prime locale.

Bibliografie:

1. Ghicavii V. și al. Farmacologia clinică, Chișinău, 2009.
2. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuila Gh. Farmacologie, Chișinău 2010, 2012.
3. Raport de activitate al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, Chișinău, 2016.
4. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии, Москва, 2002.
5. Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепехин В. К., Петров В. И. Клиническая фармакология: национальное руководство, Москва, 2009.
6. Programul de Stat Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale.

PANCREATITĂ CRONICĂ FORMA ALGICĂ CU SINDROM NEUROASTENIC ȘI AFECȚIUNI ASOCIATE GASTRODUODENALE.

Violetta Ucraințev¹, Ion Țibîrnă¹, Loretta Eșanu², Svetlana Postoronica²

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

Departamentul de Medicină Internă, Disciplina de medicină internă – semiologie

2) IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Diagnosticul unei pancreatite cronice necesită o cunoaștere atât a semnelor clinice, cât și a manifestărilor paraclinice de laborator și instrumentale. Luând în considerație legătura strânsă anatomică și funcțională a pancreasului cu stomacul, duodenul, ficatul, căile biliare și controlul nervos al funcției endo- și exocrine (somato-cerebral și cerebro-somatic) atrage atenția pentru cercetare atât clinico-paraclinică minuțioasă, cât și psihosomatică. Deseori manifestările unei pancreatite cronice ascund o depresie mascată, alături însăși dereglările funcționale ale pancreasului conduc la schimbările psiho-emoționale, nevorbind de efectele asupra organelor adiacente.

Cuvinte-cheie: pancreatita, depresie, exocrin, organele adiacente.

Summary. Chronic pancreatitis painful form with neurasthenic syndrome and associated gastroduodenal disorders.

The diagnosis of chronic pancreatitis requires a knowledge of the clinical signs and paraclinical and instrumental manifestations. Taking into consideration the close anatomical and functional connection of the pancreas with the stomach, duodenum, liver, biliary ways and the nervous control of the endo - and exocrine function (somato-cerebral and cerebro-somatic) draws attention to research both the clinical-laboratory precision, as well as psychosomatic. Often the

clinic of the chronic pancreatitis hide a masked depression, sometimes the functional derangements of pancreas itself lead to changes in psycho-emotional sphere not to mention the impact on the adjacent organs.

Key words: pancreatitis, depression, exocrine, the adjacent organs.

Резюме. Хронический панкреатит болевой формы с неврастеническим синдромом и сопутствующие гастродуоденальные поражения.

Диагноз хронического панкреатита требует знания как клинических признаков, так и понимания лабораторных и инструментальных проявлений. Принимая во внимание тесную анатомическую и функциональную взаимосвязь поджелудочной железы с желудком, двенадцатиперстной кишкой, печенью, желчными протоками и регуляцию эндо – экзокринной функции нервной системой (психо-соматическая регуляция) обращается внимание на тщательное исследование, как клинико-параклинических, так и психосоматических аспектов. Часто клиника хронического панкреатита скрывает депрессию, а иногда функциональные расстройства поджелудочной железы приводят к изменениям в психо-эмоциональной сфере, не говоря уже о влиянии на соседние органы.

Ключевые слова: панкреатит, депрессия, экзокринная, соседние органы.

Introducere

Pancreatita cronică (PC) este o patologie complexă, cu o incidență și prevalență în creștere, impactul social al căreia se manifestă prin afectarea calității vieții în mare parte a persoanelor tinere, cu pierderea capacității de muncă cu un cost substanțial al tratamentului. Actualmente, creșterea incidenței PC se datorează nu numai expunerii crescute la factorii de risc (consumul de alcool, tabagismul, stresul și al.), dar și metodelor de diagnostic performante. Frecvența pancreatitei cronice variază în populație de la 0,2% până la 0,6% la 100 000 de populație, se înregistrează 7–10 cazuri noi pe an de pancreatită cronică [1, 3, 6].

Pancreatitele cronice sunt, deseori, secundare bolilor organelor adiacente, fiind des asociate cu următoarele afecțiuni: litiaza biliară, angiocolite, colecistopatii, boala ulceroasă, hepatite, ciroze. Frecvența este greu de apreciat, datorită incertitudinii diagnosticului. Destul de frecvent PC este datorită cronicizării pancreatitelor catarale din cursul bolilor infecțioase (parotidita epidemică, hepatita epidemică, febra tifoidă, septicemii) [1, 2].

În apariția PC intervin și factorii exogeni (cel mai frecvent alcoolismul, tabagismul, surmenajul psihoemoțional, stresul), factorii toxici endogeni (uremie, factori alergici, alimentari), boli de nutriție (diabet, pelagra), carențe vitaminice, boli de collagen. După datele literaturii circa la 25% din adulții cu PC nu se cunoaște cauza - pancreatita idiopatică [1, 2, 8]. Etiologic pe primul plan, se situează doi factori: alcoolismul cronic (Republica Moldova, Franța, Italia, Elveția, USA) și malnutriția (denutriția proteică), prezentă în Asia și Africa. Pacienții cu PC cu afectarea pancreatică extensivă (cu scăderea funcției exocrine sub 10% din normal) prezintă steatoree și azotoree. La adulți, factorul alcoolic reprezintă cauza cea mai frecventă de insuficiență pancreatică exocrină manifestată clinic, în timp ce la copii, cauza cea mai frecventă este fibroza chistică [2, 3, 9, 11].

Funcția normală secretorie a pancreasului exocrin este în strânsă dependență cu funcția normală gastrică, duodenală și biliară și deseori pancreatopatiile sunt însoțite de bolile căilor biliare și ale ficatului, bolile gastroduodenale, stările septică și unele boli infecțioase (febra tifoidă, hepatita epidemică, parotidita epidemică).

PC se caracterizează prin leziuni cronice, inflamatorii și degenerative, cu evoluție spre scleroză și insuficiență pancreatică, provocată de reducerea sau de dispariția țesutului glandular. Anatomopatologic, prezența sclerozei multiple, nodulare, segmentare sau difuze, asociate cu calcificări, afectând sau modificând pancreasul exocrin și mai puțin pe cel endocrin, fiind drept rezultat insuficiența pancreatică exocrină (steatoree, azotoree) și endocrină, inițiind diabetul zaharat.

Din punct de vedere morfologic, pancreasul este alcătuit din două părți: pancreasul exocrin, constituit din acini în legătură cu canalele exterioare și pancreasul endocrin, alcătuit din insulele Langerhans, dispersate în țesutul glandular. Pancreasul exocrin secretă fermenți digestivi, în funcție de ingerarea alimentelor și influențată de cantitatea și componența acestora. Pe de o parte, secreția pancreatică este influențată pe cale sanguină de secreția duodenală, iar pe de alta, modificările cerebrale intervin în secreția pancreatică prin relațiile nervoase viscero-corticale și cortico-viscerale. Raporturile morfofuncționale ale canalului Wirsung cu coledocul au o deosebită importanță în patologia pancreatoduodenogastrală [1, 2, 3, 10].

Insuficiența pancreatică reprezintă un deficit al uneia sau al ambelor funcții secretorii ale pancreasului, fie funcția exocrină (secreția în intestin a enzimelor care asigură digestia proteinelor, lipidelor și glucidelor), fie funcția endocrină (secreția în sânge a hormonilor dintre care cel mai important este insulina). Insuficiența pancreatică exocrină este consecutivă fie distrugerii pancreasului (pancreatita, cancer

etc.), fie obstrucției canalului Wirsung, care vehiculează secrețiile externe spre duoden în cazul cancerului [11, 16].

Semnele clinice ale PC sunt: sindromul dispeptic pancreatic, caracterizat prin anorexie față de făinoase, grăsimi și carne, însoțit frecvent de greață și sialoree, diaree cu scaune abundente, păstoase sau lichide, galbene-albicioase, conținând picături de grăsime, iar în câmpul de vedere microscopic se văd fibre musculare cu nuclei intacti, cu striatiile păstrate și picături de grăsime neutră. Scăderea ponderală, scaunele anormale și alte semne sau simptome sugestive de malabsorbție sunt comune în PC. Semnele fizice la acești pacienți nu sunt, de regulă, impresionante, existând o discrepanță între severitatea durerii abdominale și sărăcia semnelor fizice (sensibilitate abdominală și o ușoară creștere a temperaturii corporale) [1, 2, 3, 6].

Pacienții cu PC recurentă pot prezenta simptome similare ca și cei cu pancreatita acută, dar durerea poate fi continuă, intermitentă sau poate lipsi. Cu toate că descrierea clasică este cea a unei dureri epigastrice cu iradiere în spate, caracteristicile durerii sunt frecvent atipice. Durerea poate fi maximă în cadranul superior stâng sau în cel drept sau poate fi difuză în tot abdomenul superior; poate fi localizată la nivelul toracelui anterior sau în flancuri. Caracteristic, durerea este persistentă, profundă și nu răspunde la antialgice. Durerea este frecvent amplificată de alcool și de mesele copioase (în special cu alimente bogate în grăsimi), des durerea poate fi atât de puternică încât să necesite administrarea frecventă a stupefiantelor. Se pot nota deseori simptome de hiperinsulinism, cu senzație de foame, stare de neliniște, tulburări neuropsihice, insomnie, tremurături, transpirații, chiar și convulsii. Alteori, survin fenomene de hipoinsulinism, cu hiperglicemie și glicozurie, care însoțesc tulburări ale funcției secretorii exocrine.

Meteorismul este des întâlnit în bolile pancreasului, datorită proceselor de fermentație sau de putrefacție exagerată. Compresiunea căilor excretorii pancreatice este deseori însoțită de compresii concomitente pe căile biliare (sindrom biliar), pe vena portă (sindrom portal), pe vena cavă inferioară (edeme ale membrelor pelviene) sau plexul solar (dureri extrem de violente, cu fenomene de colaps) [1, 9, 10, 16].

Din punct de vedere biologic, spre deosebire de pacienții cu pancreatita acută în PC recurentă, nivelurile serice ale amilazei și lipazei sunt, de regulă, normale. Creșterea bilirubinei și a fosfatazei alcaline pot indica o coleastăză secundară inflamației cronice din jurul canalului biliar comun. O bună parte din pacienți manifestă o toleranță scăzută la glucoză, iar unii dintre ei pot avea și o glicemie crescută a jeun [1, 9, 10].

Triada clasică - calcificare pancreatică, steatoree și diabet zaharat - sugerează diagnosticul de pancreatită cronică și insuficiență pancreatică exocrină, dar este întâlnită la mai puțin de o treime din pacienții cu pancreatită cronică. Aproximativ 40% din pacienții cu pancreatită au o malabsorbție a cobalaminei (vitamina B12), corectată prin administrarea orală de enzime pancreatice. De regulă, este prezentă o excreție marcată de grăsimi în masele fecale, care poate fi redusă prin administrarea orală de enzime pancreatice. Testul cu bentromida și testul excreției urinare de D-xiloză sunt utile la pacienții cu "steatoree pancreatică", testul cu bentromidă fiind anormal, iar cel cu D-xiloză normal. Un titru seric scăzut de tripsinogen este înalt sugestiv pentru insuficiența pancreatică exocrină. Caracteristica radiologică a pancreatitei cronice este prezența calcificărilor pancreatice difuze. Calcificările pancreatice difuze arată că au avut loc distrucții masive, inducând necesitatea unui test cu secretină, în timp ce alcoolul constituie de departe cauza cea mai frecventă de calcificare pancreatică, dar aceasta poate surveni și în malnutriția protein-calorică serică, pancreatită ereditară, pancreatită post-traumatică, hiperparatiroidism, neoplazii ale celulelor insulare și în pancreatita cronică idiopatică. Ecografia, tomografia computerizată (TC) sunt de mare ajutor în diagnosticul bolilor pancreatice. Pe lângă excluderea pseudochisturilor și a cancerului pancreatic, ecografia și TC pot evidenția calcificări sau canale dilatate, asociate pancreatitei cronice [1, 2, 3, 11, 16].

Conform datelor autorilor americani la 15-42% de pacienți, care se adresează la medici gastroenterologi prin examinări minuțioase clinice, paraclinice, endoscopice și tomografiei computerizate, nu se depistează cauze organice a patologiilor gastrointestinale [13]. Conform datelor OMS 45% de boli sunt legate de stres, dar 30-50% din toți pacienții, care se adresează la specialiști în medicină primară au necesitatea nu de terapie medicamentoasă, dar de psihoterapie. Deseori, este dificil de a diferenția o afecțiune psihosomatică de cea somatică, din cauza asemănării simptomelor cum sunt: durerea, sindromul dispeptic, cefaleea, insomnia, dereglările sistemelor gastrointestinal, cardiovascular, urogenital. Relativ puțină atenție se acordă cunoașterii caracteristicilor psihologice la pacienții cu pancreatită cronică. În practica medicală generală 2/3 din pacienții ce se adresează sistematic la medic au tulburări psihice: 23% - depresie, 22% - anxietate, 20% - somatizare [4,7]. Medicii interniști frecvent întâlnesc pacienți somatici concomitent cu simptomatologia psihică: de la forme nevrotiforme și afective minore până la psihoze grave și demență, incidența ajungând până la 24% [12]. Tulburările somatoforme frecvent sunt întâlnite în practica medi-

cală sub masca unei afecțiuni somatice cu simptome resimțite de către bolnavi ca suferințe, care din cauza gestionării greșite îi fac izolați, cu concedii de boală de durată, până la incapacitatea de muncă [5]. Accese de durere frecvente formează la pacienți o frică la alimentație, iar la unii pacienți durerile precedează dereglările dispeptice: grețuri, vome, xerostomie, balonare, garguiment intestinal, dereglările defecației cea ce treptat afectează calitatea vieții, facilitând pe parcurs dezvoltarea nervozității, asteniei, pierderii interesului față de activități cotidiene și necesității mai frecvente de tratament în secții de profil.

În practica medicală, în contextul medicinei psihosomatice prezintă interes depresiile mascate (alexitimică, ascunsă, subdepresie). Debutul și tabloul clinic al acestora la fel se manifestă predominant sub forma unei afecțiuni cronice gastrointestinale cu dereglări dispeptice predominant, însă mai târziu se instalează: hipotimie (anxietate, irascibilitate), aghidonie (pierderea interesului față de activități sociale), slăbiciune generală, insomnia, scăderea sau mai rar creșterea ponderală. Conform datelor cercetărilor epidemiologice 60-80% de bolnavi cu depresie mascată se adresează ani la rând la medicii interniști, gastroenterologi sau cardiologi, decăzând din vizorul medicilor psihiatri [13, 14, 15].

Scopul cercetării

Studierea caracteristicilor psihologice la pacienții cu forma algică de pancreatită cronică cu insuficiență exocrină. Determinarea schimbărilor clincomorfoendoscopice la pacienții cu forma algică de pancreatită cronică cu insuficiență exocrină și sindrom neuroastenitic.

Material și metode

Lotul de studiu a fost alcătuit din 22 pacienți cu forma algică de pancreatită cronică cu insuficiență exocrină, internați în Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arh. Mihail”, mun. Chișinău, cu vârstă între 18-45 ani, dintre care 12 persoane de gen feminin și 10 persoane de gen masculin. Pentru determinarea nivelului de depresie a fost utilizată scala Beck, iar pentru evaluarea anxietății scala Hamilton. Diagnosticul a fost confirmat clinic, dar și prin metodele paraclinice. Toți bolnavii au fost investigați după următoarea schemă: anamneza, evaluarea simptomelor clinice, examinarea hemogramei, coprogramei, ultrasonografia organelor abdominale, fibrogastroduodenoscopia (FGDS). Pentru a determina schimbările morfogastroduodenale s-a efectuat FGDS care a fost una dintre metodele de bază în cercetare.

Rezultate și discuții

La pacienții cu forma algică de pancreatită cronică cu insuficiență exocrină s-a constatat prezența reacțiilor depresive la 81,8% (18 pacienți) dintre care 61,1% de gen feminin (11 pacienți) și la 38,8% de gen masculin (7 pacienți), totodată la 18,2% (4 pacienți) din numărul total de pacienți simptome depresive au lipsit. S-a depistat că în pancreatită cronică toate reacțiile depresive au fost de grad ușor până la moderat: la 72,2% - reacții depresive ușoare și la 9,6% - reacții depresive moderate. Reacțiile depresive au fost în mare măsură de caracter anxios și erau însoțite de echivalente somatice.

FGDS efectuată la toți pacienții (100%) cu forma algică de pancreatită cronică cu insuficiență exocrină prezența refluxului duodenogastroesofagian cu conținut de bilă în stomac s-a depistat la 63,6% (pacienți), la 22,7% (pacienți) gastrită eritematos-exudativă și la 13,6% (3 pacienți) congestie de mucoasă gastrică. De menționat că la pacienții cu pancreatită cronică cu insuficiență exocrină la care s-au constatat prezența reacțiilor depresive (81,8%) reflux duodenogastroesofagian a fost prezent la 72,2% (12 pacienți). La acești pacienți concomitent cu refluxul duodenogastroesofagian mai frecvent 50% (6 pacienți) s-a constatat bulbită erozivă și mai rar 33,3% (4 pacienți) gastrita eroziv-eritematosă. La 27,7% (5 pacienți) pacienții cu pancreatită cronică cu insuficiență exocrină cu prezența reacțiilor depresive s-a depistat gastrita eritematos-exudativă fără reflux duodenogastroesofagian.

Concluzii

Prezența înaltă a reacțiilor depresive la pacienții tineri (18-45 ani) cu PC au aspecte atât psiho-emoționale, cât și somatice. Pentru diagnosticul precoce de PC are importanță utilizarea instrumentelor psihosomatice, care pot fi informative prin aprecierea statutului psihologic.

Modificările clincomorfoendoscopice la nivelul gastroduodenal la pacienții tineri cu forma algică de PC cu sindrom neuroastenitic sunt de grad pronunțat. Pentru a evalua modificările morfofuncționale gastroduodenale și a completa adecvat programul de tratament al pacienților cu PC este necesar de a indica FGDS.

Bibliografie

1. Babiuc C., Dumbrava V. T. *Pancreatita cronică*. Medicina internă, vol. II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie, Chișinău, 2007.
2. Joseph Lascalzo, Dan L. Longo, Anthony S. Fouci. *Harrison*. Manual de Medicină, ediția a 18-a, p. 462-464, p. 467-469.
3. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chron-*

ic pancreatitis (NANJING, 2005), Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastr. Chin. J. Dig. Dis., 2005, vol. 6, p. 198-201.

4. Katon W., Von Korff M., Lin E. *A randomized trial of psychiatric consultation with distressed high utilizers.* Gen Hosp Psychiatry, 1992, 14, p. 86-98.

5. Morschitzky H., Hartil T. *Frica de boală: cum să o înțelegem și să o depășim.* Trad.: Doina Fischbah.-București, Editura Trei, 2015.

6. Țîbîrnă I., Bugai R. *Pancreatita cronică. Actualitate. Etiologie și patogenie. Sisteme de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2008, 2(16), p. 66.

7. Von Forff M., Ormel J., Katon W. *Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis.* Arch. Gen Psychiatry, 1992, 49, p. 91-99.

8. Ивашкина В. Т., Лапиной Т. Д. *Гастроэнтерология. Национальное руководство.* Под ред. Ивашкина В. Т., Лапиной Т. Д., М. ГЕОТАР-Медиа, 2008.

9. Ильченко А. А. *Ферментативный холецистит.* Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009, № 7, с. 70–73.

10. Ильченко А. А. *Билиарный панкреатит.* РМЖ, 2012, № 15, с. 803–807.

11. Косюра С. Д., Ильченко Л. Ю., Сторожаков Г. И. и др. *Хронический алкогольный панкреатит: вопросы диагностики и лечения.* Приложение к журналу Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2012, № 2, с. 31–35.

12. *Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда.* ВОЗ, 2001, с. 215.

13. Мудрицкая Т. Н., Мальченко А. Н. *Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога.* Крымский терапевтический журнал, 2004, №1, с. 62-65.

14. Старшенбаум Г. В. *Психосоматика: руководство по диагностике и самопомощи.* Ростов н/Д: Феникс, 2014, с. 251.

15. Старшенбаум Г. В. *Психосоматика и психотерапия.* Ростов н/Д: Феникс, 2014, с. 350.

16. Трухан Д. И., Тарасова Л. В. *Коррекция внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом билиарном панкреатите.* Фарматека, 2013, 6(259), с. 82–86.

FACTORII GENETICI ÎN PANCREATOLOGIA CONTEMPORANĂ

Rodica Bugai - dr. șt. med., asist. univ.,

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

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de medicină internă-semiologie

or. Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt nr.165

tel. +373 687 62 166, +393 794 33 028

e-mail rodica.bugai @usmf.md., ion.tibirna@usmf.md

Rezumat.

În ultimele decenii există dovezi tot mai mari care sugerează o predispoziție sau o bază genetică pentru majoritatea patologiilor pancreatice. Datorită localizării sale retroperitoneale, pancreasul este un organ relativ protejat de factorii de mediu direcți. Studiile recente demonstrează că pancreatita acută idiopatică și alcoolică, în special diferitele forme de pancreatită cronică, sunt adesea tulburări complexe care apar la persoanele sensibile cu factori de risc multipli, care contribuie la dezvoltarea bolii prin căi patologice activate de factorii de declanșare. Identificarea acestor factori și înțelegerea interacțiunii acestora vor contribui la elaborarea de noi măsuri pentru profilaxia și tratamentul tulburărilor pancreatice.

Cuvinte cheie: factori genetici, patologie pancreatică, tratament.

Summary. Genetic factors in contemporary pancreatology.

In recent decades there is growing evidence that suggests a predisposition or genetic basis for most pancreatic pathologies. Due to its retroperitoneal location pancreas is an relatively protected from direct environmental factors organ. Recent studies demonstrate that idiopathic and alcoholic acute pancreatitis, especially the various forms of chronic pancreatitis, are often complex disorders that occur in susceptible individuals with multiple risk factors, which contribute to disease development by pathological pathways activated by trigger factors. Identifying these factors and understanding their interaction will help to develop new measures for the prophylaxis and treatment of pancreatic disorders.

Key words: genetic factors, pancreatic pathology, treatment.

Резюме. Генетические факторы в современной панкреатологии.

В последние десятилетия все больше доказательств, указывающих на предрасположенность или генетиче-

скую основу для большинства патологий поджелудочной железы. В силу своего забрюшинного положения поджелудочная железа является относительно защищенным органом от прямого воздействия факторов окружающей среды. Недавние исследования показывают, что идиопатический и алкогольный панкреатит, особенно различные формы хронического панкреатита, часто являются сложными расстройствами, которые возникают у восприимчивых людей с множественными факторами риска, которые вместе способствуют развитию болезни через различные патологические пути, вызванные факторами запуска. Выявление этих факторов и понимание их взаимодействия помогут разработать новые меры по профилактике и лечению заболеваний поджелудочной железы.

Ключевые слова: генетические факторы, патология поджелудочной железы, лечение.

Afecțiunile pancreasului sunt patologii multifactoriale, cu un impact sever asupra calității vieții pacienților și o rată înaltă de deces. În ultimele decenii există tot mai multe dovezi, care sugerează o predispoziție sau o bază genetică pentru majoritatea patologiilor pancreasului. În virtutea localizării sale retroperitoneale, pancreasul este un organ relativ protejat de acțiunea directă a factorilor de mediu. Studiile recente demonstrează că pancreatita acută (PA) idiopatică și alcoolică, în special diferitele forme de pancreatită cronică (PC), sunt de cele mai multe ori tulburări complexe, care apar la persoanele susceptibile, cu factori de risc multipli, care, împreună, contribuie la dezvoltarea bolii prin căi patologice activate de factorii de declanșare. Depistarea acestor factori și înțelegerea interacțiunii dintre ei v-a contribui la elaborarea unor noi măsuri de profilaxie și tratament a afecțiunilor pancreatice.

Mutațiile genice joacă un rol important în susceptibilitatea față de agresiunile pancreatice, severitatea și evoluția procesului inflamator. Factorii de risc genetici, candidați în patogeniza pancreatitelor sunt: genele implicate în mecanismul intrapancreatic de reglare a tripsinei la nivelul celulelor acinare – gena tripsinogenului cationic (PRSS1), gena tripsinogenului anionic (PRSS2), gena inhibitorului pancreatic de tripsină (PSTI/SPINK1), gena chimotripsinei C (CTRC), Cathepsina B (CTSB), receptorul de sesizare al calciului (CASR), Uridin 5'-difosfoglucuroniltransferaza-1A7 (UGDT1A7); la nivelul celulelor ductale-gena proteinei reglatoare a conductibilității transmembranare a fibrozei chistice (CFTR); genele ce participă în metabolismul alcoolului: alcooldehidrogenaza 2, aldehyddehidrogenaza 2, P450-2E1 (CYP2E1), Glutation-S-transferaza M1 și T1 (GSTM1, GSTT1); genele ce reglează răspunsul imun (TNF-238A, TNF- α , IL-1, IL-1RN, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, proteina 1 chemoatractantă a monocitelor (Monocyte chemoattractant protein 1-MCP-1), factorul de inhibiție al migrării macrofagilor (Macrophage migration inhibitory factor-MIF) ș.a.[4].

În 1896, Chiara H. [15] a emis ipoteza, potrivit căreia pancreatita s-ar dezvolta în rezultatul activării neadecvate a zimogenilor pancreatici, iar Comfort V. și Steinberg A. în 1952, au determinat, că această

patologie poate avea un fundal genetic [18]. În 1996 mai multe grupuri de savanți au trasat simultan o genă pentru pancreatita ereditară (PE) în brațul lung al cromozomului 7 (7q35): prin analiza legăturilor familiale. LeBodic ș.a. [45] au reușit cartografierea unui defect genetic pe cromozomul 7q35, care a fost confirmat ulterior de alte 2 grupuri de cercetători [58, 95]. În același an Whitcomb D.C. ș.a. au identificat mutația R117H în exonul 3 al tripsinogenului cationic (PRSS₁) [95], care a fost independent confirmată de Férec C. ș.a. [24], iar a doua mutație a genei PRSS1-N21I a fost localizată în exonul 2 în an. 1997 [31]. În 1998, conform noii clasificări a mutațiilor genice umane, mutațiile R117H și N21I au fost denumite în R122H și N29I [8]. Mutațiile R122H și N29I ale genei PRSS1 au fost apreciate ca fiind cele mai frecvente mutații asociate cu PC în Franța, Germania, Marea Britanie, Japonia, Polonia, Australia, America de Nord [56, 65, 68, 85, 97] și nici un caz de PE nu a fost raportat din Africa [85].

Rolul principal în patogeniza pancreatitei umane îi revine tripsinogenului. Este cunoscut faptul, că sucul pancreatic uman conține 3 izoforme ale tripsinogenului, care sunt codificate de gene separate, PRSS1 (protează, serina 1; OMIM+276000), PRSS2 (OMIM*601564) și PRSS3 [85]. În baza mobilității lor electroforetice ele sunt numite: tripsinogenul cationic (PRSS1), care reprezintă aproximativ 2/3 din tripsinogenul total, tripsinogenul anionic (PRSS2)- 1/3 și mezotripsinogenul (PRSS3) cu mai puțin de 5%. Acești trei tripsinogeni reprezintă 23,1%, 16% și 0,5% din proteinele totale secretoare ale pancreasului [65]. Tripsinogenii sunt sintetizați sub formă de pre-pro-enzime în celulele acinare pancreatice în ribozomii atașați de reticulul endotelial (RE) și conțin o peptidă de semnalizare compusă din 15 aminoacizi, urmată de o pro-peptidă constituită din 8 aminoacizi, numită peptida de activare a tripsinogenului (TAP). Peptida de semnalizare este eliminată la intrarea în RE, iar pro-enzimele (zimogenii) sunt ambalate în granule zimogenice și secretate în suc pancreatic [85]. După activarea în intestinul subțire tripsina convertește alți zimogeni pancreatici, așa ca proelastaza, procarboxipeptidaza, profosfolipaza A în formele lor active. Molecula de tripsină este o serin protează con-

stituită din 2 subunități, unite cu un lanț polipeptidic, numită buclă de autoliză „autolysis loop” [94], ce conține un reziduu de arginină la aminoacidul R122 și care este ținta de atac pentru alte enzime ale tripsinei, fiind capabile de a recunoaște arginina și lizina și a liza succesibilitatea polipeptidică în locul de inserție al acestor aminoacizi. Tripsinogenul cationic uman, precursorul tripsinei, poate fi ușor degradat pentru a proteja pancreasul în condiții patologice amenințătoare, pe când tripsina este foarte rezistentă la degradare. Pentru fiecare formă degradarea este controlată de două evenimente proteolitice inițiale: scindarea legăturii peptidice Leu81-Glu82 de către CTRC și scindarea legăturii peptidice Arg122-Val123 de către tripsină [4, 80]. Există mutații și la nivelul TAP-K23R (c.68A>G), D22G (c.65A>G), D19A (c.56A>G), care conduc la creșterea autoactivării tripsinogenului cationic [24]. În condiții fiziologice tripsinogenul se autoactivează de către tripsină într-o cantitate neînsemnată, cca 5%, în țesutul pancreatic și în mare parte este activat de către enterochinaza intestinală în duoden, asigurând formarea de tripsină care, fiind o endopeptidază, inițiază activarea altor enzime pancreatice, inclusiv și a tripsinogenului; acesta este un proces fiziologic în duoden, care, dacă se produce excesiv în țesutul pancreatic rezultă în autodigestia lui [4,65]. Un alt mecanism, paralel cu autoactivarea tripsinogenului, este activarea lui de către catepsina B modificată genetic, o hidrolază lizozomală importantă, care are 25,6 kb și 12 exoni [40]. Activarea prematură a tripsinogenului are loc în compartimente membrana-re, așa ca veziculele autofagice, unde sunt localizați zimogenii și substanțele lizosomale [70]. Un studiu efectuat în 2010 [90] a relevat, că eliminarea de catepsină L reduce severitatea afectării pancreasului. În cazul apariției disbalanței între catepsina B, care activează tripsinogenul și catepsina L, care scindează tripsina, se produce o disfuncție lizozomală cu dereglarea autofagiei, ce rezultă în acumularea în exces a tripsinei în celulele acinare [33]. Mecanismul de acțiune al mutațiilor asociate cu PE implică autoactivarea exagerată a tripsinogenilor mutanți, care rezultă în creșterea nivelului de activitate al tripsinogenului [52, 81].

A fost demonstrat, că mutațiile PRSS1 cu o penetranță înaltă alterează reglarea activității și degradarea tripsinogenului cationic și prin intermediul altei enzime, de ex. CTRC [52, 74]. În condițiile unor situații de risc tripsinogenul cationic poate fi rapid degradat pentru a proteja pancreasul, pe când tripsina este foarte rezistentă la degradare [80]. Apariția mutațiilor la nivelul CTRC conduc la pierderea funcției acestei enzime și creșterea riscului de PC [82]. CTRC este o protează digestivă, sintetizată și secretată de celu-

lele pancreatice ca o proenzimă neactivă (zimogen), devine activă în duoden și protejează de PC prin degradarea tripsinogenului, limitând, astfel, efectul dăunător al activării intrapancreatice a tripsinogenului [83, 102]. CTRC stimulează activarea tripsinogenului prin procesarea peptideide activare la o formă mai scurtă, care este mai ușor scindată de către tripsină și favorizează degradarea tripsinogenului prin scindarea buclei delegare a Ca [81, 83]. Mutațiile genice asociate cu pancreatita induc rezistența tripsinogenului la degradarea dependentă de CTRC [81]. Zhou J. și Sahin-Tóth M. [102] au înaintat trei mecanisme, prin intermediul cărora mutațiile CTRC ar putea provoca PC: afectarea tripsinogenului și/sau degradarea tripsinei, dereglarea activării carboxipeptidazei de tip A, inducerea stresului reticulului endoplasmatic. Consorțiul Studiului II Pancreatic din America de Nord, care a durat 12 ani și a fost finalizat în 2015, a descoperit o variantă a genei CTRC (C.180T), despre care se crede că ar fi purtată de cca 10% de caucazieni și care s-a dovedit a fi un factor puternic de risc în pancreatitele asociate cu alcoolul și tabagismul [44]. Geisz A. și coautorii în 2013 [30] au concluzionat, că mutațiile D19A, D22G, K23R și K23_I24insIDK ale tripsinogenului cationic formează un subset mecanic distinct de mutații asociate cu PE, care exercită efectul lor în primul rând prin stimularea directă a autoactivării, independent deCTRC.

Mutația R122H/PRSS₁ este localizată în brațul lung al cromosomului 7 (7q35) și conține două substituții nucleotidice (c.365G>A și c.365-366GC>AT), reprezentate prin tranziția adeninei cu guanina (CGC→CAC); în rezultat are loc substituția argininei cu histidina în poziția 122 (R122H) în succesiunea aminoacidică a enzimei [38]. Această mutație este cauza dezvoltării rezistenței tripsinogenului la hidroliză, creșterea stabilității zimogenice și autoactivării necontrolate în cascada a tripsinogenului, cu activarea ulterioară de către ultimul a altor proenzime și autoliza țesutului pancreatic [97]. Merită a fi subliniat faptul, că toate mutațiile asociate cu pancreatita sunt grupate în partea N-terminală a moleculei, codificată de exonii 2 și 3 [68, 85]. Mutația N29I/PRSS1 a fost decelată primar în 1997 de către Gorry M. ș.a. [31], dar mecanismul prin intermediul căruia această mutație conduce la dezvoltarea PE rămâne deocumdată incert. Se presupune că ea contribuie la autoactivarea tripsinogenului, dereglând interrelația cu inhibitorul pancreatic de secreție al tripsinei [29] sau împiedică inactivarea tripsinei, prin modificarea structurii tripsinei, diminuând accesibilitatea sectorului inițial al hidrolizei sale.

Mutațiile R122H și N29I sunt autosomal-dominante și determină dezvoltarea PE cu o penetranță

fenotipică de 80-90% și afectare preponderentă a familiilor de culoare albă [38, 61, 64, 68, 85, 95, 97]. La nivel global PE este asociată cu aceste două mutații ale PRSS1 în cca 90% din familiile afectate, inclusiv cu R122H-65% și N29I- 25% cazuri [52].

O altă mutație, R122C a Arg122, c364C>T, la nivelul exonului 3/PRSS1 a fost descoperită în an. 2001 de grupuri independente de cercetători (Pfützer R.H. ș.a., Simon P. ș.a.) și este autosomal-dominantă în dezvoltarea PE, cu o penetranță mai joasă (40,9-67%) decât mutația R122H [21, 49]. Această mutație blochează complet scindarea de către tripsină la nivelul Arg122 și descrește scindarea de către CTRC la nivelul Leu81; are funcția de a reduce activitatea, autoliza și autoactivarea tripsinogenului prin creșterea stabilității tripsinei [38, 81]. Fenotiparea R122C/PRSS1 este dependentă de gen, 53,8% fiind bărbați și 22,2% femei, vârsta medie de instalare a simptomelor -23,5 ani, dintre care la 62,5% primele simptome se instalează la 12±7,6 ani, iar la 37,5%-la 40±9,8 ani. Pacienții, la care primele simptome s-au instalat mai devreme au manifestat PA, iar cei cu o vârstă mai înaintată au fost diagnosticați cu PC. Durerea abdominală a fost cel mai frecvent simptom, prezentă la 75% pacienți, calcifierea pancreasului-la 62,5%, modificări ductale-la 62,5%, DZ- la 62,5% la o vârstă medie de 41,4 ani, CrP-la 37,5% [36]. Alt studiu [56] a depistat mutația R122C la un număr aproape identic de bărbați și femei și a descris două peak-uri de instalare a simptomelor: la 11-15 ani și 26-40 ani. Faptul că R122C/PRSS1 are un nivel scăzut de fenotipare a dat naștere teoriei, care ar explica dezvoltarea pancreatitei în rezultatul eliminării mecanismului protector tripsin-dependent; expresia fenotipică a mutației R122C fiind similară cu cea a mutației R122H, dar mai puțin severă; conform datelor de literatură se întâlnește mai frecvent la heterozigoți [52]. Variantele genice ale PRSS1 au fost identificate la pacienții cu PE, familială sau sporadică, pe când mutațiile PRSS2 sau PRSS3 nu se întâlnesc în pancreatite [13], iar PRSS2 se presupune a avea un rol protector [98]. S-a demonstrat, că 66%–68% din toți pacienții cu PCE au cel puțin o mutație la nivelul PRSS1 [38, 64]. PE clasică se caracterizează printr-o exprimare fenotipică extrem de variabilă a bolii, iar rezultatele cercetărilor efectuate pe parcursul ultimelor decenii implică un model de moștenire mai complex. Un studiu al datelor colectate de către EUROPAC din 14 țări europene [38] a raportat identificarea a 112 familii cu PE, dintre care 58(52%) aveau mutația R122H și 24(21%) mutația N29I, confirmată și prin cercetările efectuate în Japonia [56], mutația R122H/PRSS1 fiind cea mai frecventă modificare genetică asociată cu PE la nivel

mondial. Același studiu a determinat un risc estimat pentru CrP în PCE de 67% (95% CI, 50-82).

Un alt mecanism care poate provoca apariția maldiilor genetic-determinate și este valabilă și pentru PC este conversia genică între 2 gene, care controlează activitatea tripsinogenului. În genele tripsinogenului se repetă des locusurile beta ale receptorilor celulelor-T (TCR-beta), care în cazul conversiei pot genera o largă varietate de gene TCR-beta [25].

Pe parcursul ultimelor decenii au fost identificate și alte mutații cu rol în fiziopatologia pancreatitelor genetic-determinate la pacienții cu sau fără anamneză familială (AF) de pancreatită (28delTCC, D19A, D22G, K23R, N29I, N54S, P36R, V39A, G83E, K92N, D100H, L104P, A121T, V123M, C139F, N29T, E79K, R116C, A16V, R122C, C111C, D100H, P36R ș.a.), dar într-un număr mai mic de cazuri, mecanismul lor de acțiune exprimându-se prin creșterea activității tripsinei, prin stimularea autoactivării tripsinogenului și/sau inhibarea degradării tripsinogenului CTRC-dependentă sau plierea defectuoasă a tripsinogenului, care rezultă în retenție întracelulară și degradare cu dezvoltarea stresului RE [24, 38, 74, 81, 85]. La momentul actual baza de date (www.pancreasgenetics.org.) include 64 de variante PRSS1: 34 variante cu sens greșit, 4-sinonime, 1-nonsens, 1-cu microinserție, 1-genă hibrid, 2 mutații legate cu numărul de copii și 21 variante cu regiuni necodificabile; referitor la semnificația clinică: 25 variante sunt patogene, 14-nepatogene, 4-protectoare și 21 variante (preponderent intronice) au o semnificație necunoscută [84]. Un studiu efectuat în 2014 [74] a decelat 13 mutații rare cu rol în dezvoltarea PC și a dovedit că numai mutația D100H crește autoactivarea tripsinogenului, dar această creștere a fost compensată de o reducere marcată a secreției, alte cinci mutații (p.P36R, p.G83E, p.I88N, p.V123M, p.S124F) au demonstrat o scădere a autoactivării datorată creșterii degradării de către CTRC. Alte cinci mutații au fost manifestate prin secreții reduse sever (p.D100H, p.C139F) sau moderat (p.K92N, p.S124F, p.G208A), iar mutația p.K170E-prin secreție crescută moderat; mutația p.I88N crește intens autoactivarea tripsinogenului, dar este rapid degradată de CTRC; alte trei mutații (p.Q98K, p.T137M, p.S181G) nu au avut modificări fenotipice în raport cu tipul sălbatic al tripsinogenului. Mutația A16V sau IVS 2 +56_60 del CC-CAG reprezintă a treia mutație comună după R122H și N29I, fiind depistată predominant la pacienții fără AF de pancreatită [85], este suspectă în cauzarea pancreatitei autoimune tip I, cu creșterea nivelului tripsinogenului activat prin intermediul CTRC [27].

Diagnosticul de PE a fost definit de Studiul EUROPAC în cazul prezenței de pancreatită la două rude

de gradul întâi sau trei sau mai multe rude de gradul doi, în două sau mai multe generații cu PA recurentă și/sau PC, pentru care nu există alți factori de precipitare. Cazurile, în care aceste criterii stricte nu au fost îndeplinite, dar a fost identificat mai mult de un membru afectat, cu preponderență în aceeași generație, au fost clasificate ca PC familială [38]. Cu toate acestea, valoarea de diagnostic a acestei clasificări este discutabilă. PE se manifestă mai des la vârsta de 5-10 ani, cu un debut identic PA: se caracterizează de obicei prin dureri abdominale și dereglări dispeptice, care în timp devin mai frecvente și mai pronunțate, crește gradul de insuficiență funcțională și în final se dezvoltă PC [18, 38, 61]. În pofida faptului că maladia este progresantă, cu complicații dese, ea este diagnosticată tardiv. Consumul regulat de alcool și într-o cantitate mai mare, la vârsta de 20-25 ani, prezența tabagismului induc al doilea peak de îmbolnăvire [97]. Peste 8-10 ani la 20% bolnavi se dezvoltă DZ, la 15-20% bolnavi-steatoarea marcată. Cu toate că debutul bolii este până la vârsta de 18 ani, manifestarea maladiei poate surveni și la vârsta de 30 ani [61]. Riscul de dezvoltare al CrP la pacienții cu PE este de cca 50 ori mai mare, în special în primii doi ani de la diagnosticare [91]. Prevalența și incidența PE este greu a fi estimată din cauza dificultății efectuării testelor genetice pe scară largă. Un studiu efectuat în Franța [64] a determinat o prevalență a PE de 0,3/100 000. Mutații ale PRSS1 au fost depistate în 2/3 cazuri (R122H 78%, N29I 12%, 10% alte mutații), cu o penetranță de 93%, fără a fi determinate careva diferențe clinice și morfologice în funcție de statutul genetic.

Una din primele mutații, care s-a dovedit a avea rol de protecție în PC în populația Europeană a fost mutația G191R a tripsinogenului anionic, descoperită în 2006 [98], care atenuiază activitatea tripsinei intrapancreatice prin introducerea unui site nou triptic, care redă enzimei hipersensibilitate la proteoliza autocatalitică și, astfel, previne pancreatita. G191R, prezentă la heterozigoți, micșorează de cca trei ori riscul de a dezvolta PC [26]. Cu rol protectiv în PC s-au dovedit a fi și variațiile c.-408C>T, c.40±1G>A, c.111C>A, c.200±1G>A ale PRSS1 [52].

Implicarea mutațiilor genei SPINK1 în instalarea PC a fost menționat primar în an. 2000. Ulterior au fost efectuate multiple studii, care au demonstrat asocierea între mutațiile genei SPINK1 cu PC. Gena ce codifică SPINK1 este situată pe brațul lung al cromozomului 5:5q32, are o lungime de aproximativ 7,5 Kb, 4 exoni și 3 introni [37] și codifică o polipeptidă, alcătuită din 79 de aminoacizi (AF286028), care formează două compartimente. Primul este constituit din 56 de aminoacizi și conține trei legături disulfidice și un site de legătură tripsin-specific, format din Lys-Ile;

al doilea compartiment este o peptidă de semnalizare, ce conține 23 de aminoacizi [87]. SPINK1 este sintetizată în celulele acinare ale pancreasului, legată cu enzimele digestive în granulele secretorii și este capabilă de a lega serina tripsinei cu lizina centrului său activ pentru a forma un complex stabil în raport de 1:1 [22, 65, 87] și asigură o barieră importantă de apărare împotriva activării premature a tripsinogenului în pancreas [35]. Raportul SPINK1/tripsinogen este de 1/20 și SPINK1 poate bloca doar 20% din activitatea tripsinei. În situația când cantitatea sau activitatea SPINK1 este redusă, tripsinogenul se poate activa prematur în tripsină, cu activarea ulterioară a altor enzime și autoliza țesutului pancreatic [37]. În cazul mutației R122H/PRSS1 tripsina și enzimele asemănătoare tripsinei devin inapte de a liza moleculele de tripsinogen și tripsină și, astfel, SPINK1 rămâne unicul mecanism de inactivare. La bolnavii cu PE PSTI continuă să activeze în regim obișnuit, dar capacitatea sa de blocare devine cert insuficientă și, la acțiunea unui factor provocator (de ex. alcoolul), este posibilă activarea în exces a tripsinogenului în tripsină, care nu poate fi inactivată [6].

Sunt cunoscute mai multe mutații ale SPINK1, cea mai frecventă fiind N34S (c.101A>G). Ea reprezintă substituția asparaginei cu serina în codonul 34 [22, 63]. În PE N34S a fost decelată în 13% [63]. În PCI instalată precoce N34S a fost estimată în una sau ambele alele la 9,1-40% [22, 49, 63, 60], iar în cele alcoolice-la 12-15% din pacienți [22, 63]. În România frecvența mutației N34S a fost identificată la 5% din pacienții cu PC alcoolică și la 1,041% din martori [5]. Incidența mutației N34S este de aproximativ 1-4% în populația generală [9, 60], dintre care aproximativ 1% este heterozigotă pentru N34S [48]. Frecvența mutației N34S este considerabil mai mare în rândul pacienților care dezvoltă pancreatite, iar rata asociației pancreatitei este mai mare în tipul homozigot [37, 63]; penetranța mutației N34S la homozigoți este de minimum 25%; 25-40% din pacienții cu PCI sunt purtători ai N34S în una sau ambele alele [1, 63]. Unele studii nu au depistat mutații ale SPINK1 la persoanele sănătoase [60]. N34S/SPINK1 crește riscul PCA de 5 ori, PC I de 15 ori, PC tropicală- de 19 ori [9]. Prevalența și impactul mutațiilor SPINK1 asupra evoluției clinice și a complicațiilor PC rămâne incertă. N34S/SPINK1 are o prevalență mai mare la pacienții caucazieni cu PC (69,2%), de 5,4% în PC și cca 37,1% în PCI [82], în India-42% în PCI și 17% în PCA vs 4% în LC [50]. Mutația SPINK1/N34S predispune la instalarea precoce a PI și la apariția mai frecventă a recidivelor de pancreatită, care ar putea duce în final la insuficiență pancreatică [72]. Vue P. M. ș.a. au demonstrat, că mutațiile CFTR, SPINK1 sau PRSS1

sunt prezente într-o treime din pacienții pediatrici cu pancreatită acută recurentă sau PC în care lipsesc alte cauze [86].

Mutația N34S/SPINK1 crește riscul de PC de 10-15-20 ori [9, 49, 53, 67]. Riscul de a dezvolta PC la purtătorii variantei heterozigote a N34S este de 10 ori mai mare, iar în varianta homozigotă acest risc se dublează [49]. Spectrul și frecvența mutațiilor SPINK1 diferă geografic între diferite populații: IVS 3+2T>C este mai frecventă în populația chineză, pe când N34S este mai frecventă în populația țărilor Vestice [88]. Mutațiile SPINK1 își exercită acțiunea prin diferite mecanisme: MIT, care distruge codonul de start, are o rată de moștenire ereditară dominantă, N34S/SPINK1 este autosomal-recisivă, având un rol preponderent modificator în dezvoltarea PC [94].

Alte mutații ale genei SPINK1, cu rol în fiziopatologia PC, dar mai puțin frecvente decât N34S, au fost decelate ulterior: N55S, D50E, Y54H, R65Q, R67C, G48E, N64D, K66N, R67H, T69I, C79F, S10N, N37S, Q68R, -53C > T, -142T > C, -147A > G, c.87+1G>A, c.194+2T>C, c.56-62T>C, c.88-352A>G, -215G-A și -215 G-T, MIT ș.a. [1, 10, 35, 63]. SPINK1 este una din cele mai vast studiate gene în PC, cu >100 de variante raportate până în prezent [71], dar s-a dovedit, că nu toate mutațiile au efect patogen în PC. Există ipoteza, conform căreia, mutațiile Q68R și rs10273639 ar avea un rol protector în dezvoltarea PC [10, 11].

Prezintă interes faptul, că mutațiile genei SPINK1 diminuează pragul de dezvoltare al PC în prezența altor factori genetici și ambientali, singure nefiind în stare să dezvolte PC, în pofida faptului, că atribuie o susceptibilitate severă genetică față de această patologie [50]. Studii recente au relatat, că PSTI/SPINK1 este implicat, de asemenea, în autoreglarea fagocitozei celulelor acinare, proliferarea și creșterea unei varietăți de patologii celulare [87].

Mutațiile genei SPINK1 sunt implicate și în PC tropicală, des răspândită în țările tropicale în curs de dezvoltare și care poate fi divizată în 2 unități consecutive: pancreatita calcificantă tropicală și diabetul pancreatic fibrocalculos. Prima formă afectează persoanele tinere, se caracterizează prin dureri abdominale, calcificări pancreatice, insuficiență pancreatică, iar în a doua formă predomină DZ [6, 12].

PC reprezintă o parte variabilă a sindromului de fibroză chistică (FC), cauzat de mutații în CFTR [14, 54], prevalență înaltă a mutațiilor CFTR la pacienții cu PC de diversă etiologie fiind elucidată în multiple studii. FC este o tulburare autosomal-recisivă, ce afectează preponderent caucazienii, cu o incidență de cca 1:3000 de născuți vii, 1 din 25 de persoane din această populație fiind purtători ai mutațiilor CFTR

[19]. În 1989 CFTR a fost identificată ca genă de bază, iar în 1998 Sharer ș.a. și Cohn ș.a. au prezentat o asociere de mutații CFTR cu PC [17, 77]. Impactul CFTR continuă a fi discutabil, iar rolul unor variante genice în patogenia PC este evident puternic. Varietatea de tulburări pancreatice în mutațiile acestei gene diferă mult, de la pierderea completă a funcției pancreatice până la o funcție pancreatică normală. Gena ce codifică CFTR este localizată pe brațul lung al cromozomului 7:7q31, se întinde pe cca 250 kb și conține 27 exoni de la perechea de baze 116,907,253 la perechea de baze 117,095,955 [66]. CFTR (cunoscut și ca ABCC7) codifică o proteină transmembranară de pe suprafața majorității celulelor epiteliale și funcționează ca un canal AMF-ciclic, ce permite trecerea anumitor anioni prin peretele celular (Cl⁻, HCO₃⁻ ș.a.) datorită gradientului lor electrochimic [42, 47, 78], fiind în același timp reglator al altor canale ionice, de ex. Canalul epitelial de sodiu (ENaC- epitelial sodium channel) și a unui grup de transportori de bicarbonați (SLC26) [41].

A fost demonstrat că CFTR se găsește în celulele epiteliale ale multor organe, inclusiv pulmoni, ficat, pancreas, tractul digestiv, organe reproductive, piele. CFTR transportă în pancreas atât clorurile, cât și bicarbonații, ultimii fiind secretați de către celulele ductale cu ajutorul cotran-transportorului de sodiu-bicarbonat (NBS sau NBSn1-A, NBC3, SLCA7) [47]. HCO₃⁻ este cel mai important ion în secreția ductală pancreatică; pentru a asigura o digestie normală este necesară prezența lui în lichidul secretat de celulele acinare în concentrație de până la 140 mM [57]. De menționat, că CFTR este un canal reglat anionic, ce se deschide sub influența hormonilor secretați în duoden, a polipeptidei intestinale vasoactive prin creșterea AMF ciclic sau a factorilor, ce cresc nivelul de calciu [47]; reglarea se produce și prin intermediul WNK1, SPAK/OSR1, care inhibă antiporterul clorid-bicarbonat (SLC26a6) [59]. În mod normal, proteina CFTR conduce clorurile și tiocinanurile, încărcate negativ, în afara celulei epiteliale. În rezultat se formează un gradient electric și ionii de sodiu, încărcăți pozitiv, se mișcă în aceeași direcție ca și clorura, printr-o cale paracelulară, cu ieșirea apei din celulă prin osmoză și formarea unui mucus mai lichid. În cazul mutațiilor la nivelul CFTR are loc reducerea fluxului de lichid pancreatic, cu hiperconcentrare de proteine și blocare a ducturilor pancreatice [12, 14, 41, 42, 67, 73, 93], se formează secreții vâscoase, cu obturarea bronhiilor, canalelor pancreatice, căilor biliare, canalelor deferente (structuri prin care circulă lichidul spermatic). Tabloul clinic ale FC include manifestări pulmonare (inflamații ale căilor respiratorii, manifestări bronho-obstructive, bronhopneumopatii

cronice, bronșiectazii, chisturi, abcese și fibroza țesutului pulmonar, afectarea pulmonară fiind cauza decesului la majoritatea bolnavilor), manifestări digestive (ocluzie intestinală prezentă la 15-20% dintre nou-născuți, insuficiență pancreatică), afectarea funcției reproductive.

Consortiul NAPS2 și Studiul Pancreatitei Ereditare din Pitsburg din 2011 au confirmat, că mutația R75Q conduce la dereglarea selectivă a transportului de bicarbonați și, astfel, crește riscul de pancreatite și nu de afecțiuni pulmonare, iar coexistența acestei mutații cu mutații ale SPINK1 crește semnificativ riscul de PI [73]. Studii mai recente au relevat, că canalul CFTR, modificat genetic, nu transportă nici antioxidanții în interiorul celulei, pentru a contracara SO neutrofil-asociat din PC, fiind implicat și în transportul de glutatation [69].

Actualmente sunt cunoscute peste 2000 de mutații ale CFTR [42], dar majoritatea dintre ele au o frecvență <0,1% și nu sunt asociate cu FC, iar la >85% dintre ele mecanismul de acțiune nu este cunoscut [23]. Aceste mutații pot fi divizate în 6 clase, bazate pe consecințele funcționale ale polimorfismului asupra funcției de canal: clasele I-III sunt considerate severe, clasa IV-de variabilitate medie, V-VI ușoare [40, 94]. Mutațiile CFTR clasele I-III, ce țin de biosinteza (ex. R1162X, F508del, G551D), procesarea defectivă a proteinelor și reglarea defectivă a canalului se manifestă prin insuficiență pancreatică (>95% cazuri), patologii hepatice (3-5% cazuri), diagnosticare la o vârstă tânără (<1 an), meconium ileus (20%); clasa IV (ex. R117H) afectează conductibilitatea; clasa V (ex. C.3737+12191C→T)- sinteza, stabilitatea proteică; clasa VI-abilitatea CFTR de a regla alte canale și sunt asociate cu insuficiența pancreatică în 70-80% cazuri, diagnosticare după vârsta de 10 ani, cu afecțiuni pulmonare ușoare [23, 40, 15]. S-a dovedit, că genotipurile asociate cu efecte fenotipice ușoare au o șansă mai mare de a cauza pancreatite decât genotipurile cu fenotipare moderat-severă [54]. În 2014 La-Rush J. ș.a. în asociere cu Grupul Nord American de Studiu al Pancreasului [43] au demonstrat, că 9 mutații CFTR (R74Q, R75Q, R117H, R170H, L967S, L997F, D1152H, S1235R, D1270N), care dereglează mecanismele de activare WNK1-SPAK, cauzează dereglarea selectivă a canalului ce transportă bicarbonații, astfel, afectând selectiv organele ce utilizează CFTR pentru secreția bicarbonaților (pancreasul, sinusurile nazale, vasul deferent) fără a provoca FC clasică. WNK1 este membră a kinazelor, care servesc ca sensori ai osmolarității, concentrației de cloruri și răspund de activarea kinazelor adiționale legate de canalele ionice, inclusiv și CFTR.

Mutația R117H/CFTR (c.350G>A) se referă la clasa IV, este prezentă în 0,3% din populația caucaziană și se poate manifesta printr-o largă varietate de

manifestări clinice, în funcție de prezența altor variații genetice, de ex. tractul Poly-T, care reprezintă un șir de baze timinice, situate în intronul 8 al genei CFTR (3 forme-5T, 7T, 9T) și tractul TG (3 forme-TG11, TG12, TG13), combinațiile acestor gene rezultând într-o largă varietate de prezentări clinice ale FC [15]. Un studiu a depistat mutația R117H în combinație cu haplotipul IVS8-T5 în 2,3% cazuri de pacienți cu PC și 0,7% în LC (OR=3,49; p=0,0007), iar R117H*T7/T9- în 9 din cele 80 cazuri de mutații severe concurente de FC și nici într-un pacient purtător de FC din LC; asocierea de R117H/CFTR cu N34S/SPINK1 în forma heterozigotă-la 5,5% pacienți cu PC (OR=8,74; p=0,0002) [43].

Cea mai frecventă mutație în FC este F508del (clasa II) și reprezintă cca 70% din toate alelele mutante. Se presupune că pacienții cu PC izolată, în absența altor manifestări clinice ale FC, ar putea fi purtători ai mutațiilor mai ușoare, clasa V-VI, în cel puțin o alelă. La secvențierea completă a ADN 60% din pacienții cu PC au fost diagnosticați cu mutații CFTR [53]. Riscul de dezvoltare al PC printre purtătorii heterozigoți de mutații CFTR, indiferent de severitatea mutației, este de cca 3-4 ori mai mare față de populația normală, iar pentru heterozigoții cu mutații severe este de 100 ori mai mare; cca 8% din populația cu mutații ușoare CFTR poartă un risc crescut pentru PC. Populația de culoare albă are o frecvență mai mare (1/30) vs populația Asiatică (1/90) de a fi purtători ai mutațiilor CFTR; în populația albă purtătorii sănătoși de mutații severe CFTR (cca 5%) sunt considerați a fi cu risc crescut de PC [2, 3,4, 53]. Riscul de a dezvolta PCI crește de 3,7 ori la purtătorii de mutații ale FC și de 37 de ori în prezența unei mutații a FC plus o alelă ușoară în *trans* [16].

Prezintă interes faptul, că evoluția clinică a FC poate fi variabilă la pacienții care poartă aceleași mutații, indicând influența factorilor de mediu și, posibil, a altor modificări genetice. Până în prezent nu sunt cunoscute toate mecanismele care stau la baza dezvoltării PC în mutațiile genei CFTR. Studiul patologiilor asociate cu mutațiile CFTR este limitat de imposibilitatea investigării complete a secvenței genomice a genei CFTR pe loturi mari de pacienți, deoarece această genă codifică 1480 aminoacizi. Noone P. G. ș.a. au demonstrat, că pacienții cu PI au o probabilitate de 4-6 ori mai mare de a fi purtători de mutații CFTR, comparativ cu populația generală, iar pacienții heterozigoți au un risc de 40 ori mai mare pentru pancreatită [53]. Rozendahl ș.a. au descoperit prezența mutațiilor trans-heterozigote la 6,5% pacienți cu PC și la 0,2% din LC, iar 48,2% din pacienții cu PC au prezentat un substrat genetic [67]. Există dovezi ample, că mutațiile SPINK1 și CFTR sunt puternic asociate cu PCI la pacienții de diferită etnie [28]. De asemenea, persoane diferite, dar cu aceeași

mutație pot avea grade de afectare diferite, manifestările FC fiind influențate de interacțiunea altor factori genetici cu factorii de mediu și endogeni.

S-a dovedit, că majoritatea pacienților, care dezvoltă pancreatite genetic-determinate sunt purtători ai mai multor variante de gene sau suportă interacțiunea epistatică între mai multe gene. Fenomenul de epistasis reprezintă capacitatea unei gene de a influența efectul altei gene [41]. A fost demonstrat un epistasis semnificativ între mutațiile CFTR și SPINK1 [73], un studiu [53] a elucidat că mutațiile SPINK1 crează condiții pentru mutațiile CFTR heterozigote de a afecta pancreasul. Îmbinarea de 2 mutații CFTR și mutația N34S/SPINK1 crește riscul pentru pancreatite de 900 ori [32]. 2 studii efectuate în SUA și Franța, au demonstrat că riscul de PCI crește de 40 ori la pacienții, care au 2 mutații ale genei CFTR, de 14 ori în prezența N34S/SPINK1, de 500 ori la asocierea lor [16]. Studiul efectuat de Schneider A. ș.a. a dovedit, că atât variantele severe, cât și cele ușoare „benigne” sau neclasificate ale mutațiilor CFTR pot fi asociate cu pancreatite, în special la pacienții cu mutații SPINK1 [73].

Asocierea mutațiilor CFTR cu PA este incertă, fiind absentă în unele studii [76] și prezentă în 23-40% din pacienții Italiani [62]. Depistarea unei mutații CFTR la un pacient cu PI nu deduce că pacientul are FC. Studiile efectuate până în prezent indică, că mutațiile CFTR singure nu sunt suficiente pentru dezvoltarea PC la majoritatea pacienților și sunt necesare studii suplimentare în elucidarea rolului CFTR în patogeneza PC.

În pofida faptului că există multiple date, care demonstrează, că pacienții cu mutații genice au și un risc relativ estimat crescut pentru cancerul pancreatic (CrP) [91], un studiu efectuat de Schubert S. ș.a. în 2013 a arătat, că mutațiile PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC nu cresc semnificativ riscul de CrP [75]. Alte studii au constatat riscul crescut considerabil de CrP la pacienții cu mutații PRSS1 și SPINK1, care pot servi drept predictorii pentru cancer la pacienții cu PC [64, 88]. De aceea, pacienții cu mutații SPINK1 și PRSS1 ar trebui să evite alți factori de risc, de ex. alcoolul, tabagismul, cu monitorizarea clinică și paraclinică.

O altă cauză de afectare a țesutului pancreatic ar fi mutațiile (>200) în CASR, care este un receptor G-cuplat cu proteina plasmatică legată de membrană, ce crește nivelul AMF-ciclic și activează secreția de bicarbonați prin CFTR, detectând și reglând, astfel, nivelul de Ca extracelular, cu micșorarea concentrației de Ca intraacinar și scăderea riscului de autoactivare al tripsinogenului [40, 14, 89, 101]. Pierderea funcției variantelor CASR, în asociere cu mutațiile SPINK1 sau CFTR, afectează funcția celulelor ductale, iar creșterea funcției mutațiilor CASR, asociată cu

PCA, afectează funcția celulelor acinare [93]. Există ipoteza, conform căreia, mutația CASR p.R990G ar facilita fibrozarea țesutului pancreatic prin intermediul unui mecanism neidentificat, care este amplificat de alcool și tabagism [101].

Mutațiile KRAS au rol de driver, în CrP fiind cele mai frecvente [34].

Au fost identificate și alte gene, decât cele implicate în „mecanismul de reglare intrapancreatică a tripsinei”, polimorfismul cărora este asociat cu pancreatita-Claudina 2 (CLDN2) și Carboxipeptidaza A1 (CPA1) [40]. Claudinele participă în transportul lichidului pancreatic, fiind proteine, care formează joncțiuni strânse între membranele apicale și bazolaterale ale celulelor endoteliale și determină rezistența transepitelială și selectivitatea ionică; în țesutul pancreatic fiind întâlnite claudinele -1,-2,-3,-4 [46]. Carboxipeptidaza A crește riscul de PC prin implicarea stresului RE, indus de plierea defectuoasă [99].

Există date certe, că unele mutații genice cresc susceptibilitatea pentru PC în asociere cu alcoolismul și tabagismul, de ex. varianta C.180T a genei CTRC, care este purtată de cca 10% din caucazieni [44]. Grupul PanEuropean de studiu al PC a demonstrat, că polimorfismele rs10273639 în locusul PRSS1-PRSS2 și rs7057398, rs12688220 în locusul Claudinei-2 (CLDN2-PIPPY1-MORC4) sunt strict asociate cu riscul de PA [20]. Polimorfismul în gena ce codifică fucosil-transferaza 2 (FUT 2) și grupa de sânge B sunt asociate nu numai cu un nivel înalt de lipază serică la sănătoși, dar și cu un risc dublu de PA [92]. Susceptibilitatea pentru PCA este determinată și de polimorfismul alcooldehidrogenazei și aldehyddehidrogenazei [7]. Cercetătorii de la Universitatea Școlii de Medicină din Pittsburgh și alte 25 de centre de sănătate din SUA au demonstrat de ce bărbații purtători severi sunt mai susceptibili pentru PC decât femeile [96]. Ei au decelat prezența unei variante genice pe cromozomul X, lângă gena Claudin-2 (CLDN2), care este prezentă la 26% bărbați fără pancreatită și la cca 50% bărbați cu pancreatită alcoolică. Deoarece femeile au doi cromozomi X, în situația când există mutația respectivă, celălalt cromozom sănătos le protejează de pancreatită, fapt ce le lipsește bărbaților cu un cromozom X modificat genetic și unul Y. Mutația susnumită singură nu dezvoltă pancreatită, doar în condițiile când apar alți factori de risc, de ex. alcoolul, crește susceptibilitatea.

Tabagismul este un factor de risc independent și semnificativ în dezvoltarea PA, a recidivelor de PC, DZ pancreatogen și CrP. Gradul de nocivitate a fumului de tutun asupra pancreasului este determinat și de implicarea unor gene în degradarea carcinogenilor din tutun: variantele genelor CYP1B1-4390-GG și uridine 5'-diphosphoglucuronosiltransferaza reduc riscul de CrP, iar variantele GSTM1 cresc acest risc [39].

Merită a fi menționat faptul, că pacienții, care au susceptibilitate genetică pentru afecțiunile pancreatice necesită consiliere, care este un proces complex cu asistență medicală, psihologică referitor la diagnostic, posibilele probleme de sănătate în viitor, riscurile de recurență și planificarea familiei [20]. Pentru a indica pacienților simptomatici cu pancreatită testarea genetică pentru PRSS1 și SPINK1 este necesară una din următoarele condiții: 1. Pusee acute inexplicabile de PA și AF pozitivă. 2. PC inexplicabilă și AF pozitivă. 3. PC inexplicabilă fără anamnezic de AF, după excluderea altor cauze. 4. Episoade inexplicabile de pancreatită în copilărie [68]. Testarea genetică ar trebui efectuată doar la pacienții atent selecționați.

Concluzie: Rolul variațiilor genice cunoscute în dezvoltarea afecțiunilor pancreasului necesită a fi apreciat în contextul acțiunii factorilor de mediu, metabolici și a altor mutații genice posibile, care pot influența evoluția bolii, iar asocierea acestor factori urmează a fi luată în considerare în identificarea cât mai precoce a persoanelor susceptibile pentru PC, profilaxia, reducerea frecvenței, complicațiilor, elaborarea oportună a tratamentului.

Bibliografie:

- Bugai R. *Expresia mutației N34S a genei inhibitorului pancreatic de secreție a tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova*. Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, 4(68), p.10-13.
- Bugai R., Barbacar N., Țibîrnă I. *Mutația genică R117H (CFTR) la pacienții cu pancreatită cronică din Republica Moldova*. Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, 2(66), p. 95-98.
- Bugai R., Țibîrnă I., Barbacar N. *Relevanța unor factori de risc genetici și stresul oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică latentă din Republica Moldova*. Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, 4(61), p. 125-129.
- Bugai R. *Statutul clinico-paraclinic și polimorfismul genetic în pancreatita cronică*. Teza de dr. șt. med. Chișinău, 2017, 168 p.
- Diaconu B. L. ș.a. *Rolul mutației N34S în gena inhibitorului tripsinei la pacienții cu pancreatită cronică din România*. Journal of Gastrointestinal and liver diseases, 2008, vol.17, suppl.1, p. 197-198.
- Țibîrnă I., Bugai R. *Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogeneză (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II)*. Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2008, 2(16), p. 144-158.
- Aghdassi A. A. et al. *Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis*. Pancreatology, 2015, 15, suppl. 4, S23-31.
- Antonarakis S. E. *Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations*. Nomenclature Working group. Hum Mutat., 1998, 11, pp. 1-3.
- Aoun E. et al. *Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis*. PLoS One, 2008, 3(4), e2003.
- Boulling A. et al. *Functional analysis of eight missense mutations in the SPINK1 gene*. Pancreas, 2012, 41, pp. 329-30.
- Boulling A. et al. *Identification of a functional PRSS1 promoter variant in linkage disequilibrium with the chronic pancreatitis-protecting rs10273639*. Gut, 2015, 64, pp. 1837-8.
- Brock C. et al. *Pathophysiology of chronic pancreatitis*. World J Gastroenterol., 2013, 19, pp. 7231-40.
- Chen J. M. et al. *Exclusion of anionic trypsinogen and mesotrypsinogen involvement in hereditary pancreatitis without cationic trypsinogen gene mutations*. Scand J Gastroenterol., 1999, 34, pp. 831-832.
- Chen J. M., Férec C. *Genetics and pathogenesis of chronic pancreatitis*. Clin Res Hepatol Gastroenterol., 2012, 36, pp. 334-40.
- Chiari H. *Ueber die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas*. Zeitschrift für Heilkunde, 1896, 17, pp. 69-96.
- Cohn J. A. *Reduced CFTR function and the pathobiology of idiopathic pancreatitis*. J Clin Gastroenterol., 2005, 39, 4, suppl. 2, S70-7.
- Cohn J. A. et al. *Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis*. New Engl J Med., 1998, 339, pp. 653-658.
- Comfort M. Steinberg A. *Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis*. Gastroenterol., 1952, 21, pp. 54-63.
- Committee on Genetics, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. nr. 486, april 2011. Update on carrier screening for cystic fibrosis. Obstet Gynecol. 2011, 117, pp. 1028-1031.
- Derikx M. H. et al. *Pan-European Working group on Alcoholic Chronic Pancreatitis Members and Collaborators. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in an European replication study*. Gut, 2015, 64(9), pp. 1426-33.
- Dong F. et al. *Multiple gene mutations in the patients with type 2 autoimmune pancreatitis and its clinical features*. Centr Eur J Immunol., 2014, 39, pp. 77-82.
- Drenth J. P. H., TeMorsche R., Jansen J. B. M. J. *Mutations in serine protease inhibitor Kazal type-1 are strong by associated with chronic pancreatitis*. Gut, 2002, 50, pp. 687-692.
- Férec C., Cutting G. R. *Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR*. Cold Spring Harb Perspect Med., 2012, 2(12), a009480.
- Férec C. et al. *Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis*. J Med. Genet., 1999, 36, pp. 228-3.
- Flajnik M. F. *Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents*. Nat Rev Immunol., 2002, 2, pp. 688-698.
- Frank U. W., Sahin-Tóth M. *Variations in tryp-*

- sinogen expression may influence the protective effect of the p.G191R PRSS2 variant in chronic pancreatitis. *Gut.*, 2009, 58, pp. 749–50.
27. Gao F. et al. *Identification of a novel frame-shift mutation in PRSS1 gene in patients with autoimmune pancreatitis.* *CurrMol Med.*, 2014, 14, pp. 340–8.
28. Garg P. K. *Chronic Pancreatitis in India and Asia.* *Current Gastroenterology Reports*, 2012, vol. 14, Issue 2, pp. 118–124.
29. Gasiorowska A. et al. *The prevalence of Cationic Tripsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor; Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis.* *Dig Dis Sci.*, 2011, 56(3), pp. 894–901.
30. Geisz A., Hegyi P., Sahin-Tóth M. *Robust auto-activation, chymotrypsin C independence and diminished secretion define a subset of hereditary pancreatitis associated cationic trypsinogen mutants.* *FEBS J.*, 2013, 280(12), pp. 2888–2899.
31. Gorry M. C. et al. *Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis.* *Gastroenterol.*, 1997, 113, pp. 1063–1068.
32. Grendell J. H. *Genetic factors in pancreatitis.* *Curr Gastroenterol Rep.*, 2003, 5, pp. 105–109.
33. Gukovsky I. et al. *Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis.* *J GastroenterolHepatol.*, 2012, 27, suppl. 2, pp. 27–32.
34. Hashimoto D. et al. *Heterogeneity of KRAS Mutations in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.* *Pancreas.*, 2016, 45(8), pp. 1111–4.
35. Hegyi E. et al. *Hungarian Pancreatic Study Group. SPINK1 Promoter Variants in Chronic Pancreatitis.* *Pancreas.*, 2016, 45(1), pp. 148–153.
36. Heras-Castaño G. et al. *Hereditary Pancreatitis: Clinical Features and Inheritance. Characteristics of the R122C Mutation in the Cationic Trypsinogen Gene (PRSS1) in Six Spanish Families.* *JOP*, 2009, 10(3), pp. 249–255.
37. Hirota M., Ohmuraya M., Baba H. *Genetic background of pancreatitis.* *Postgrad. Med.*, 2006, 82, pp. 775–778.
38. Howes N. et al. *European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe.* *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2004, 2, pp. 252–261.
39. Jang J.H. et al. *Genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, cigarette smoking and pancreatic cancer risk.* *Carcinogenesis*, 2012, 33, pp. 1430.
40. Kanth V.R., Reddy D.N. *Genetics of acute and chronic pancreatitis: An update.* *World J Gastrointest-Pathophysiol.*, 2014, 5(4), pp. 427–437.
41. LaRusch J., Whitcomb D.C. *Genetics of pancreatitis.* *Curr OpinGastroenterol.*, 2011, 27, pp. 467–74.
42. LaRusch J., Whitcomb D. *Genetics of Pancreatitis with a focus on the Pancreatic Ducts.* *GastroenterolDietol.*, 2012, 58(4), pp. 299–308.
43. LaRusch J. et al. and the North American Pancreatitis Study Group. *Mechanisms of CFTR Functional Variants That Impair Regulated Bicarbonate Permeation and Increase Risk for Pancreatitis but Not for Cystic Fibrosis.* *PLoS Genet.*, 2014, 10(7), e1004376.
44. LaRusch J. et al. *The Common Chymotrypsinogen C (CTRC) Variant G60G (C.180T) Increases Risk of Chronic Pancreatitis But Not Recurrent Acute Pancreatitis in a North American Population.* *ClinTranslGastroenterol.*, 2015, 6(1), e68.
45. Le Bodic L. et al. *The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7.* *Hum MolGenet.*, 1996, 5, pp. 549–554.
46. Lee J. H. et al. *Immunohistochemical analysis of claudin expression in pancreatic cystic tumors.* *Oncol Rep.*, 2011, 25(4), pp. 971–978.
47. Lee M. G. et al. *Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion.* *Physiol Rev.*, 2012, 92(1), pp. 39–74.
48. Maisonneuve P. et al. *Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis.* *Gut.*, 2005, 54, pp. 510–514.
49. Masson E. et al. *Conservative Assessment of the Major Genetic Causes of Idiopathic Chronic Pancreatitis: Data from a Comprehensive Analysis of PRSS1, SPINK1, CTRC and CFTR Genes in 253 Young French Patients.* *PLoS One.*, 2013, 8(8), pp. e73522.
50. Midha S. et al. *Idiopathic pancreatitis in India: Phenotypic characterization and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations.* *Gut.*, 2010, 59, pp. 800–807.
52. Németh B. C., Sahin-Tóth M. *Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis.* *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol.*, 2014, 306(6), G466–G473.
53. Noone P. G. et al. *Cystic Fibrosis Gene Mutations and Pancreatitis Risk: Relation to Epithelial Ion Transport and Trypsin Inhibitor Gene Mutations.* *Gastroenterology*, 2001, 121, pp. 1310–1319.
54. Ooi C.Y., Durie P. R. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis.* *J Cyst Fibros.*, 2012, 11(5), pp. 355–62.
56. Otsuki M. et al. *Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan.* *Pancreas.*, 2004, 28(2), pp. 200–206.
57. Pallagi P., Hegyi P., Rakonczay Z. Jr. *The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians.* *Pancreas.*, 2015, 44(8), pp. 1211–33.
58. Pandya A. et al. *Linkage studies in a large kindred with hereditary pancreatitis confirms mapping of the gene to a 18-cM region on 7q.* *Genomics.*, 1996, 38, pp. 227–230.
59. Park H. W. et al. *Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion.* *Gastroenterology*, 2010, 139(2), pp. 620–631.
60. Pelaez-Luna M. et al. *PRSS1 and SPINK1 mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis.* *World J Gastroenterol.*, 2014, 20(33), pp. 11788–11792.
61. Perrault J. *Hereditary pancreatitis.* *Gastroenterol-Clin North Am.*, 1994, 23, pp. 743–752.
62. Pezzilli R. et al. *Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease.* *Pancreas.*, 2003, 27, pp. 332–336.
63. Pfützner R. H. et al. *SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chron-*

- ic pancreatitis. *Gastroenterol.*, 2000, 119, pp. 615-623.
64. Rebours V. et al. *The natural history of hereditary pancreatitis: a national series.* *Gut.*, 2009, 58, pp. 97-103.
65. Reddy D. N., Prasad S. S. *Genetic basis of chronic pancreatitis in Asia Pacific region.* *J GastroenterolHepatol.*, 2004, 19(9), pp. 998-1004.
66. Rommens J. M. et al. *Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping.* *Science.*, 1989, 245(4922), pp. 1059-65.
67. Rosendahl J. et al. *CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?* *Gut.*, 2013, 62, pp. 582-592.
68. Rosendahl J. et al. *Hereditary chronic pancreatitis.* *OJRD*, 2007, 2, 1.
69. Rubera I. et al. *Role of CFTR in oxidative stress and suicidal death of renal cells during cisplatin-induced nephrotoxicity* *Open.Cell Death and Disease*, 2013, 4, e817.
70. Sah R. P., Saluja A. K. *Trypsinogen activation in acute and chronic pancreatitis: Is it a prerequisite?* *Gut.*, 2011, 60, pp. 1305-7.
71. Sahin-Tóth M., Nemeth B. *Genetic risk factors in chronic pancreatitis.* <http://www.pancreasgenetics.org/index.php> (accesat 25.11. 2015).
72. Sandhu B. et al. *Presence of SPINK-1 variant alters the course of chronic pancreatitis.* *J GastroenterolHepatol.*, 2011, 26(6), pp. 965-9.
73. Schneider A. et al. *Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis.* *Gastroenterology*, 2011, 140, pp. 162-71.
74. Schnür A. et al. *Functional effects of 13 rare PRSS1 variants presumed to cause chronic pancreatitis.* *Gut.*, 2014, 63(2), 10.1136/gutjnl-2012-304331.
75. Schubert S. et al. *CFTR, SPINK1, PRSS1 and CTRC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients.* *Pancreas.*, 2014, 43(7), pp. 1078-82.
76. Setiawan V.W. et al. *Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort.* *Pancreas.*, 2016, 45(6), pp. 819-25.
77. Sharer N. et al. *Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis.* *New Engl J.*, 1998, 339, pp. 645-652.
78. Sheppard D. N, Welsh M. J. *Structure and function of the CFTR chloride channel.* *Physiol Rev.*, 1999, 79, suppl. 1, pp. S23-45.
80. Szabó A., Radisky E. S., Sahin-Tóth M. *Zymogen Activation Confers Thermodynamic Stability on a Key Peptide Bond and Protects Human Cationic Trypsin from Degradation.* *J Biol Chem.*, 2014, 289(8), pp. 4753-4761.
81. Szabó A. Sahin-Tóth M. *Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C.* *J Biol Chem.*, 2012, 287, pp. 20701-10.
82. Szabó A. et al. *Mesotrypsin Signature Mutation in a Chymotrypsin C (CTRC) Variant Associated with Chronic Pancreatitis.* *MJ Biol Chem.*, 2015, 290(28), pp. 17282-92.
83. Szmola R., Sahin-Tóth M. *Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104, pp. 11227-11232.
84. Talamini R. et al. *Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy.* *Eur J Cancer*, 2010, 46(2), pp. 370-6.
85. Teich N. et al. *Mutations of Human Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Chronic Pan-creatitis.* *Hum Mutat*, 2006, 27(8), pp. 721-730.
86. Vue P. M., McFann K., Narkewicz M. R. *Genetic Mutations in Pediatric Pancreatitis.* *Pancreas*, 2016, 45(7), pp. 992-6.
87. Wang G. P., Xu C. S. *Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor.* *World J Gastrointest Pathophysiol.*, 2010, 1(2), pp. 85-90.
88. Wang L. W. et al. *Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years.* *Pancreas.*, 2009, 38, pp. 248-54.
89. Wang W. et al. *Comprehensive screening for PRSS1, SPINK1, CFTR, CTRC and CLDN2 gene mutations in Chinese paediatric patients with idiopathic chronic pancreatitis: a cohort study.* *BMJ Open.*, 2013, 3(9), e003150.
90. Wartmann T. et al. *Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice.* *Gastroenterology*, 2010, 138, pp. 726-37.
91. Weiss F. U. *Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis.* *Front Physiol.*, 2014, 5, p. 70.
92. Weiss F. U. et al. *Fucosyltransferase 2 (fut2) non-secretor status and blood group b are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study.* *Gut.*, 2015, 64(4), pp. 646-56.
93. Whitcomb D. C. *Genetic risk factors for pancreatic disorders.* *Gastroenterol.*, 2013, 144, pp. 1292-1302.
94. Whitcomb D. C. *Value of genetic testing in the management of pancreatitis.* *Gut.*, 2004, 53, pp. 1710-1717.
95. Whitcomb D. C. et al. *A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35.* *Gastroenterol.*, 1996, 110, pp. 1975-1980.
96. Whitcomb D. C. et al. *Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis.* *Nat Genet.*, 2012, 44, pp. 1349-1354.
97. Whitcomb D. C. et al. *Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene.* *Nat Genet.*, 1996, 14, pp. 141-145.
98. Witt H. et al. *A degradation sensitive anionic trypsinogen (PRSS₂) variant protects against chronic pancreatitis.* *Nat Genet.*, 2006, 38, pp. 668-67.
99. Witt H. et al. *Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis.* *Nat Genet.*, 2013, 45, pp. 1216-20.
101. Yadav D. et al. *Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis.* *Arch Intern Med.*, 2009, 169, pp. 1035-1045.
102. Zhou J., Sahin-Tóth M. *Chymotrypsin C mutations in chronic pancreatitis.* *J GastroenterolHepatol.*, 2011, 26, pp. 1238-46.

MORTALITATEA ȘI LETALITATEA PRIN BOLI DIGESTIVE ÎN POPULAȚIA REPUBLICII MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 2012-2016

Bugai Rodica - dr. șt. med., asist. univ.,

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

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de medicină internă-semiologie

or. Chișinău, str. Ștefan cel Mare și Sfânt nr.165

tel. +373 687 62 166, +393 794 33 028

e-mail rodica.bugai@usmf.md., ion.tibirna@usmf.md

Rezumat

Bolile digestive sunt răspândite în populație, ocupând un loc important în morbiditatea și mortalitatea generală. Conform datelor statistice internaționale pentru 2013, patologiile digestive au avut o rată anuală totală de mortalitate de 19,0/100.000 de locuitori, ocupând locul IV. Rata mortalității / 100.000 de locuitori din cauza bolilor digestive în Republica Moldova depășește în mod semnificativ rata mortalității la nivel mondial, cu o creștere în perioada 2012-2016 de la 103,1 la 104,1. Analiza letalității spitalicești la adulți a arătat o creștere a letalității totale prin afecțiuni digestive de la 2,2 în 2012 la 2,6 în 2016, cu o creștere a letalității în toate bolile: ulcer gastric și duodenal - de la 3,3 la 3,5, gastrită, duodenită - de la 0,2 la 0,6, hepatită, ciroză - de la 5,1 la 6,4, colecistită, colangită - de la 0,4 la 0,7. Rezultatele obținute fac apel la atenția medicilor și a întregii societăți asupra imperiozității problemei respective, mortalitatea fiind un fenomen puternic dependent de dezvoltarea economico-socială și de caracteristicile unei societăți.

Cuvinte-cheie: mortalitate, boli digestive.

Summary. Mortality and lethality of digestive diseases in the population of the Republic of Moldova in the period 2012-2016.

Digestive diseases are widespread in the population, occupying an important place in general morbidity and mortality. According to the international statistical data for 2013, digestive pathologies had an annual overall mortality rate of 19,0 / 100.000, occupying the 6th place. The death rate /100.000 inhabitants due to digestive diseases, significantly exceeds the global mortality rate, with an increase in 2012-2016 from 103,1 to 104,1, in the Republic of Moldova. Analysis of hospital lethality of adults showed an increase in total lethality by digestive diseases from 2,2 in 2012 to 2,6 in 2016, with an increase in lethality in all diseases: gastric and duodenal- from 3,3 to 3,5, gastritis, duodenitis - from 0,2 to 0,6, hepatitis, cirrhosis - from 5,1 to 6,4, cholecystitis, colangitis - from 0,4 to 0,7. The obtained results call for the attention of physicians and the entire society to the imperitiveness of the problem, mortality being a phenomenon strongly dependent on the economic and social development, and the characteristics of a society.

Key words: mortality, digestive diseases.

Резюме. Смертность, вызванное желудочно-кишечными заболеваниями у населения Республики Молдовы в период 2012-2016 годов.

Болезни органов пищеварения широко распространены среди населения, занимая важное место в общей заболеваемости и смертности. Согласно международным статистическим данным за 2013 год, пищеварительная патология имела глобальный годовой коэффициент смертности 19,0 на 100 000 жителей, занимая 6-е место. В Республике Молдова показатель смертности/100.000 жителей из за заболеваний органов пищеварения значительно превышает показатель глобальной смертности, с увеличением за 2012-2016 годы с 103,1 до 104,1. Полученные результаты требуют, чтобы врачи и все общество осознавали важность проблемы, поскольку смертность это явление, сильно зависящее от экономического и социального развития и характеристик общества.

Ключевые слова: болезни органов пищеварения, смертность.

Mortalitatea este un fenomen puternic dependent de dezvoltarea socio-economică și de caracteristicile unei societăți. În rezultatul acțiunilor complexe vizând sănătatea și dezvoltarea economică din ultimii ani la nivel mondial s-a înregistrat un declin al mortalității. La început declinul s-a manifestat în țările în curs de dezvoltare. În aceste țări, după ce inițial mortalitatea generală a scăzut, a fost observată o stagnare

în evoluția fenomenului, însoțită chiar și de o scădere a duratei medii a vieții. Aceeași situație s-a înregistrat și în România [2,4].

Bolile digestive au o largă răspândire în populație, ocupând un loc important în morbiditatea generală și mortalitate. Conform datelor statistice internaționale pentru anul 2013 [1], patologiile digestive dețineau o rată a mortalității anuale globale de 19,0/100.000 de

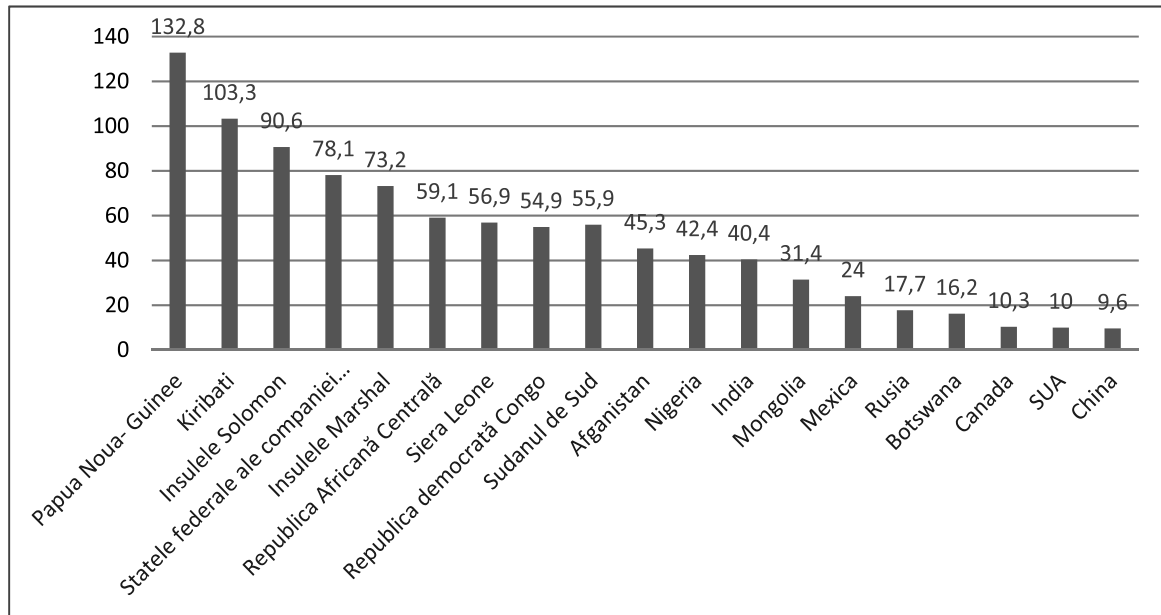


Fig. 1. Rata mortalității anuale prin bolile digestive la nivel mondial în 2013

locuitori, ocupând locul 6 după patologiile cardiovasculare-292,6/100.000, cancer - 133,6/100.000, bolile cronice ale aparatului respirator-72,9/100.000, diabet zaharat, boli urogenitale, endocrine-48,2/100.000, boli neurologice-34,9/100.000.

La nivel mondial, în 2013, patru țări aveau cea mai înaltă mortalitate prin boli digestive: Papua Noua-Guinee-132,8/100.000, Kiribati-103,3/100.000, Insulele Solomon-90,6/100.000, Statele federale ale companiei Micronerva-78,1/100.000 de locuitori (figura 1).

La nivelul Europei, în 2013, (figura 2) Republica Moldova se situa pe locul 5, cu o rată a mortalității anuale de 15,4/100.000 de locuitori [1].

Raportat la datele statistice internaționale [1], din 1990 până în 2013 în țările dezvoltate s-a înregistrat o creștere a ratei mortalității prin bolile digestive la 100.000 de populație de la 19,0 la 20,6, iar în țările în curs de dezvoltare o scădere de la 20,1 la 15,3. Creșterea ratei mortalității în țările dezvoltate poate fi explicată prin creșterea numărului populației vârstnice.

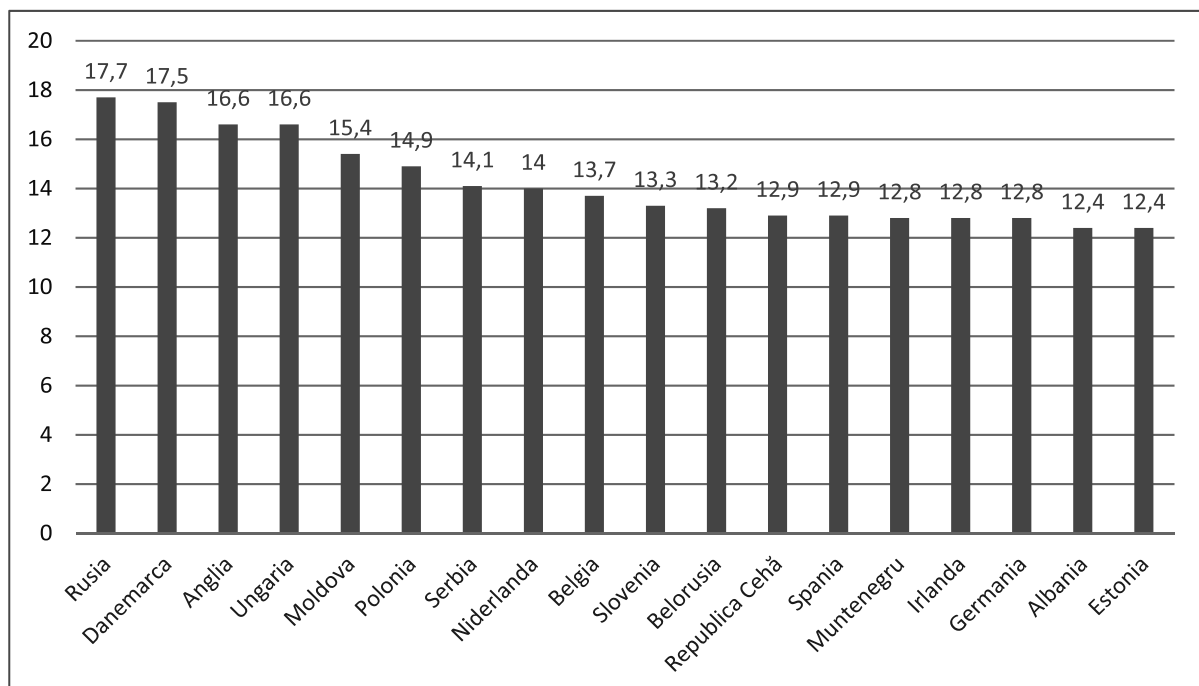


Fig. 2. Rata mortalității anuale prin bolile digestive în Europa în 2013

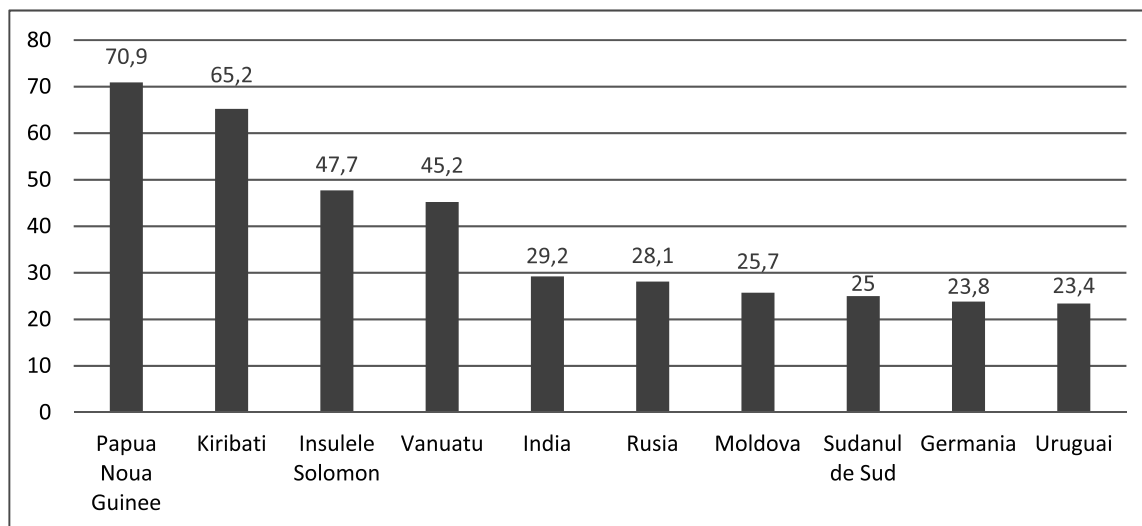


Fig. 3. Țările în care predomina rata mortalității prin boli digestive la bărbați, în 2013

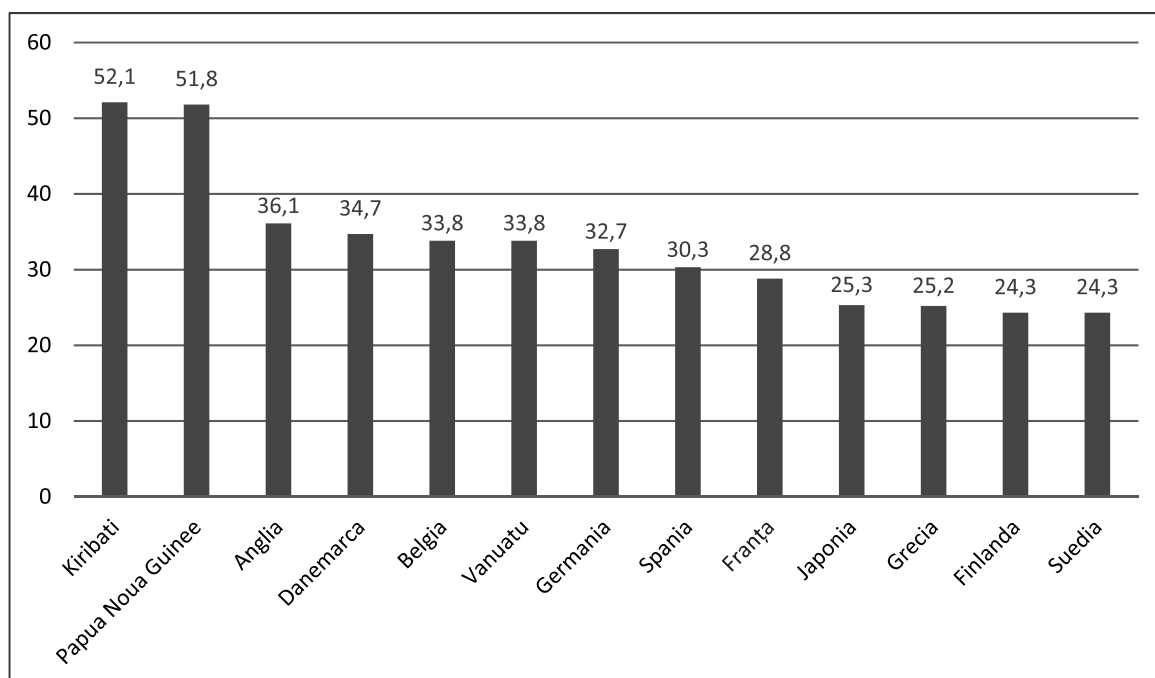


Fig. 4. Țările, în care predomina rata mortalității prin boli digestive la femei, în 2013

Referitor la genul pacienților afectați, în 2013, la nivel mondial se observă o rată a mortalității/100.000 de locuitori mai mare la femeile de la 70 la 74 de ani-138,8 vs bărbații-104,0; în grupul de vârstă de 45-54 de ani predomină bărbații-16,1 vs femeile-8,2. Riscul de mortalitate crește preponderant după 60 de ani. La vârsta de 75-79 de ani în țările dezvoltate rata mortalității prin bolile digestive/100.000 de locuitori este de 244,6, iar în țările în curs de dezvoltare-315,8. În unele țări predomină patologii digestive la bărbați (Papua Noua-Guinee-52,1, Kiribati-65,2, Insulele Solomon-47,7); înaltele – la femei (Kiribati-52,1, Papua Noua-Guinee-51,8, Anglia-36,1). În Republica Moldova, în 2013, patologii digestive prevalau la bărbați - 25,7 (figura 3, 4).

Printre patologii digestive, care prevalează după mortalitate la nivel mondial sunt ulcerul peptic-4,9 și ileusul paralic și obstrucția intestinală-3,8/100.000 de locuitori (figura 5).

Dezvoltarea economico-socială la nivel mondial din ultimele decenii a determinat scăderea mortalității și creșterea longevității și a calității vieții populației, în special în țările în curs de dezvoltare. În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate [3], se atestă un indice al mortalității/100.000 de locuitori prin boli digestive cu mult mai superior indicelui mortalității prin boli digestive la nivel mondial, cu o creștere pe parcursul anilor 2012-2016 de la 103,1 la 104,1 (tabelul 1, figura 6).

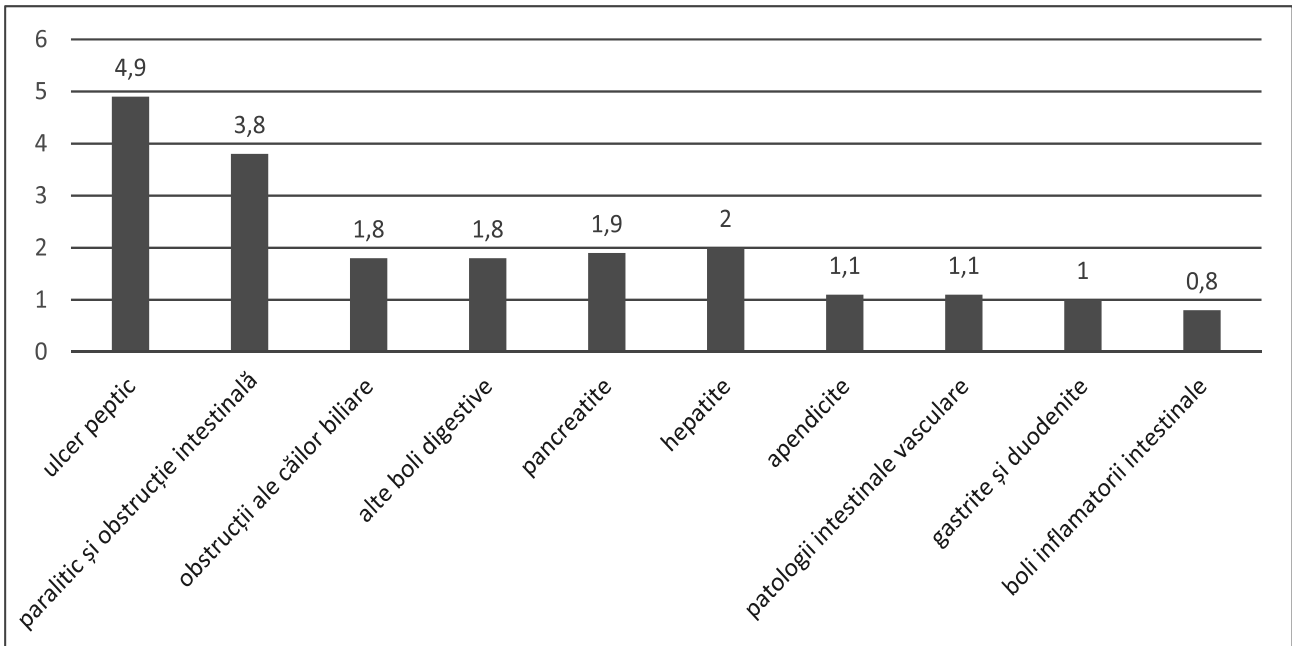


Fig. 5. Structura mortalității, în 2013, la nivel mondial prin bolile digestive/100.000 de locuitori

Tabelul 1.

Mortalitatea prin boli digestive, inclusive hepatite și ciroze hepatice, în Republica Moldova, anii 2012-2016

	2012		2013		2014		2015		2016	
	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%
Boli ale aparatului digestiv	103,1	9,3	94,5	8,8	101,7	9,2	106,0	9,4	104,1	9,6
Ciroze, hepatite	81,6	79,1	73,3	78,9	77,5	77,6	82,2	77,6	80,1	76,9

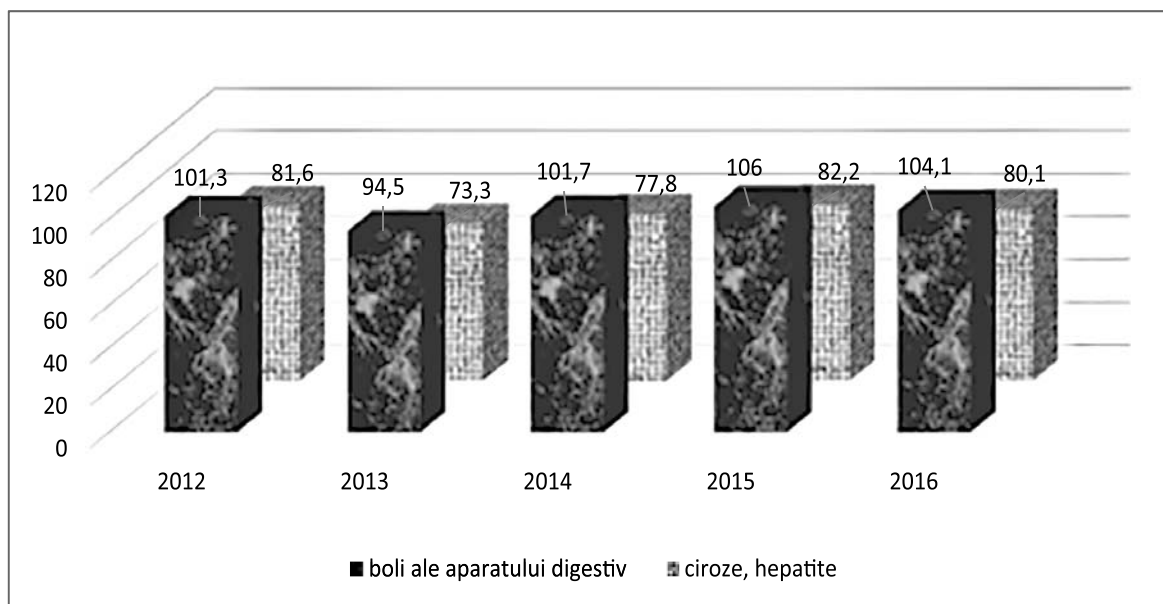


Fig. 6. Mortalitatea prin boli digestive, inclusive hepatite și ciroze hepatice, în Republica Moldova, anii 2012-2016, la 100.000 de locuitori

Este îngrijorător faptul, că în structura morbidității prin bolile digestive în Republica Moldova este destul de înalt indicele morbidității la persoanele apte de muncă, care este în creștere din 2012 până în 2016 - de la 72,2 la 73,1/100.000 de locuitori. De asemenea

este înalt și în creștere indicele letalității la persoanele apte de muncă prin ciroze și hepatite – de la 57,2 în 2012 la 57,9 în 2016 la 100.000 de locuitori (tabelul 2, figura7) [3].

Tabelul 2.

Mortalitatea populației în vârstă aptă de muncă prin boli digestive, inclusive hepatite și ciroze hepatice, în Republica Moldova, an. 2012-2016

	2012		2013		2014		2015		2016	
	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%	la 100.000 locuitori	%
Boli ale aparatului digestiv	72,2	15,8	64,6	15,4	70,3	15,8	75,4	16,8	73,1	17,1
Ciroze, hepatite	57,2	79,2	50,0	77,3	56,0	79,6	60,6	80,3	57,9	79,2

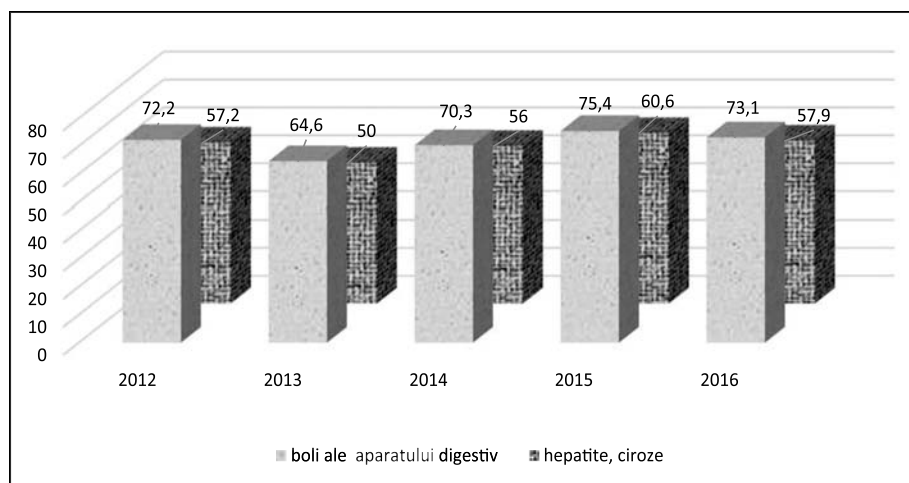


Fig. 7. Mortalitatea populației în vârstă aptă de muncă prin boli digestive, inclusive hepatite și ciroze hepatice, în Republica Moldova, anii 2012-2016, la 100.000 de locuitori

Letalitatea la 100 de bolnavi în Republica Moldova prin boli digestive a crescut de la 1,1 în 2012 la 1,2 în 2016, în timp ce prin hepatite și ciroze a scăzut de la 3,6 în 2012 la 3,3 în 2016 (figura8) [3].

Analiza letalității spitalicești a adulților în Republica Moldova a demonstrat o creștere a letalității totale prin boli digestive de la 2,2 în 2012 la 2,6 în 2016, cu o creștere a letalității la nivelul tuturor bo-

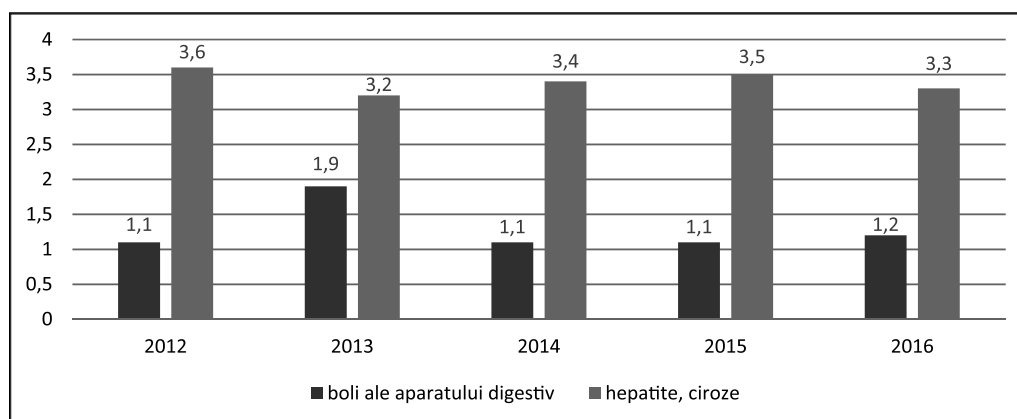


Fig. 8. Letalitatea la 100 bolnavi prin boli digestive, inclusive hepatite și ciroze, în Republica Moldova, anii 2012-2016

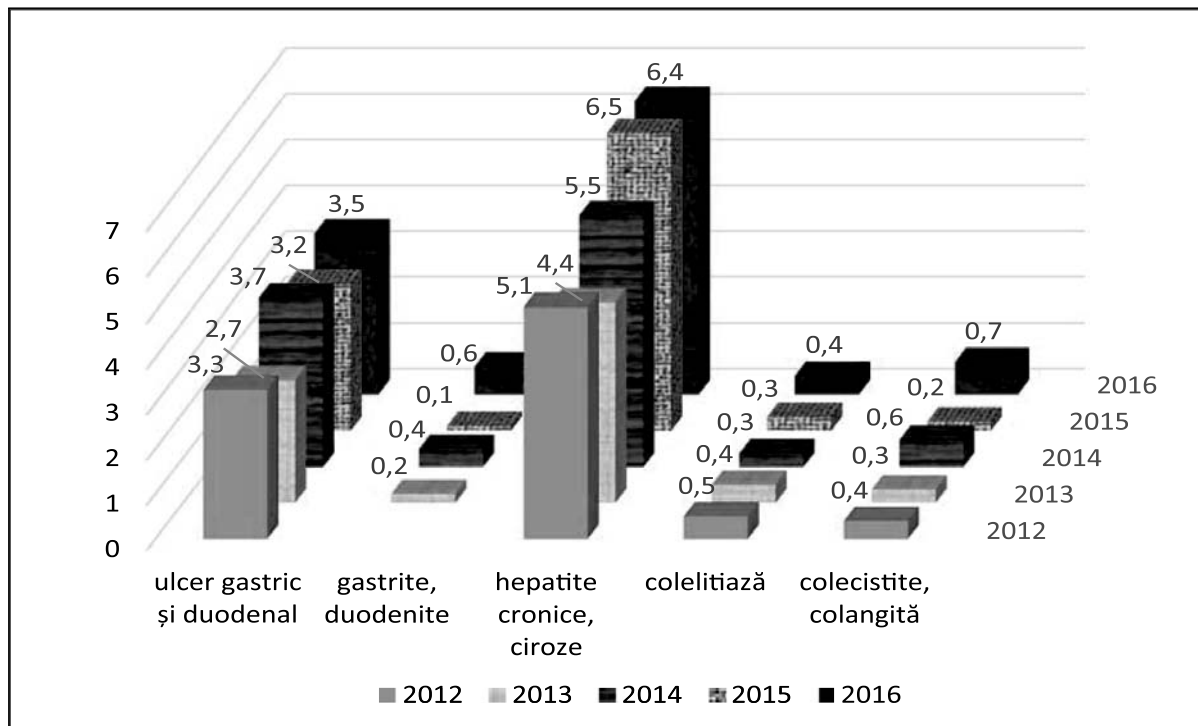


Fig. 9. Letalitatea spitalicească a adulților în staționar prin boli digestive, inclusive hepatite și ciroze, în Republica Moldova, anii 2012-2016

lilor: ulcerul gastric și duodenal de la 3,3 la 3,5, gastrite, duodenite-de la 0,2 la 0,6, hepatite, ciroze- de la 5,1 la 6,4, colecistite, colangite de la 0,4 la 0,7 [3].

România se află pe locul IV în Europa la mortalitatea prin hepatite cronice și ciroze, cu o rată standardizată de mortalitate de peste 3 ori mai mare decât media europeană[2]. În anul 2013 letalitatea prin hepatite cronice și ciroze a avut o valoare de 4,13%, înregistrându-se la nivel național 10701 decese. Numeroase studii relevă că, în țările din Europa de Est, mortalitatea prin hepatite cronice și ciroze este strâns corelată cu consumul de alcool, unele studii sugerând că, în aceste state consumul de alcool este mai mare decât în statele membre ale Uniunii Europene [4].

Rezultatele obținute, referitor la mortalitatea înaltă și în creștere prin bolile digestive în Republica Moldova, impun atenționarea medicilor și a întregii societăți asupra imperiozității problemei respective.

Concluzii

1. În Republica Moldova se atestă indici înalți ai mortalității și letalității prin boli digestive, cu creștere pe parcursul ultimilor 5 ani (2012-2016), mortalitatea

fiind un fenomen puternic dependent de dezvoltarea economico-socială și de caracteristicile unei societăți.

2. În mare măsură, această problemă este în funcție de nivelul de asistență medicală primară, secundară, spitalicească, asigurarea activității medicale cu aparataj medical adecvat, performant și medicamente.

Bibliografie

1. <http://global-diseases.healthgrove.com/l/149/Digestive-Diseases>, accesat 10.03.2018
2. Calinoiu A., Picus A., Vizitiu A., Bibirus N. Evaluarea clinică, prognostică și terapeutică a pacienților cu gastropatie portal hipertensivă. Clinica medicală a spitalului universitar de urgență București. <https://www.revistagalenus.ro/practica-medicala/evaluarea-clinica-prog-nostica-si-terapeutica-a-pacientilor-cu-gastropatie-portal-hipertensiva/>, accesat 12.03.2018.
3. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Centrul Național de Management în Sănătate. <http://cnms.md/ro/rapoarte>, accesat 01.03.2018.
4. Minca D. G. Sănătate publică și management sanitar. Sănătate publică, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2005, p. 174-5.

ASPECTE PRIVIND OPTIMIZAREA ŞI PERSPECTIVELE REALE ALE ABORDĂRILOR INTERDISCIPLINARE DE TRATAMENT ŞI REABILITARE A COPIILOR CU PATOLOGIE RESPIRATORIE – PURTĂTORI AI INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE (REVISTA LITERATURII ŞI MATERIALELE AUTORILOR)

Iavorschi Constantin¹² - dr. hab. şt. med., prof. cercet.,

Şincarenco Irina² – dr. şt. biol.

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”

²IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Introducere. Problema tehnologiilor noi de organizare şi optimizare a tratamentului şi reabilitării purtătorilor infecţiei tuberculoase latente în asociere cu patologia respiratorie nespecifică, este prioritară şi ocupă un loc important în strategia de dezvoltare a ajutorului ftiziopneumologic. **Scopul.** De prezentat informaţia despre problema infecţiei tuberculoase latente şi actualitatea ei. De arătat importanţa integrării interdisciplinare în optimizarea tratamentului şi reabilitării copiilor cu infecţie tuberculoasă latentă. **Material şi metode.** A fost studiată literatura, actele OMS. A fost efectuată analiza retrospectivă a actelor medicale la 125 copii şi adolescenţi cu ITL: 55 cu patologie concomitentă nespecifică bronho-pulmonară şi otolaringologică în perioada de reconvăscenţă şi 70 de copii, care des sunt bolnavi. **Rezultate.** În articolul de sinteză a fost analizată situaţia actuală a problemei infecţiei tuberculoase latente, actualitatea ei şi importanţa medico-socială. Sunt prezentate rezultatele cercetărilor personale în eficacitatea tratamentului şi reabilitarea copiilor cu infecţie tuberculoasă latentă în condiţiile de ambulatoriu şi sanatoriale. **Concluzii.** Abordarea conceptuală şi relaţii interdisciplinare pot intensifica rezolvarea sarcinilor strategiei noi a OMS în domeniul sănătăţii copilului.

Cuvinte-cheie. Infecţie tuberculoasă latentă, copii frecvent bolnavi, tratament şi reabilitare, abordare interdisciplinară.

Summary. Aspects regarding optimization and real perspectives of the interdisciplinary approaches and rehabilitation of children with respiratory pathology – carriers of latent tuberculosis infection (literature review and authors materials).

Introduction. The new organizing and optimizing technologies issue for the treatment and rehabilitation of the carriers of latent tuberculosis infection in association with nonspecific respiratory pathology is a priority and occupies an important place in the ftiziopneumological aid development strategy. **Aim.** To present information on the problem of latent tuberculosis and its actuality. To show the importance of interdisciplinary integration in the treatment optimization and rehabilitation in children with latent tuberculosis. **Materials and methods.** The literature and WHO data was studied. A retrospective analysis of medical records was established in 125 children and teenagers with LTBI: 55 with simultaneous nonspecific broncho-pulmonary and ENT disorders within the convalescent period, and 70 children who are frequently ill. **Results.** In the synthesis paper it was analyzed the up-to-date situation of LTBI, its actuality and medico-social importance. There were presented personal study outcomes of the treatment and rehabilitation efficiency in children with latent tuberculosis infection in ambulatory and sanatorial conditions. **Conclusions.** Conceptual approach and interdisciplinary relations may enhance solving of the new WHO strategy tasks in child healthcare.

Key words: Latent tuberculosis infection (LTBI); frequently ill children, treatment and rehabilitation, interdisciplinary approach.

Резюме. О возможностях оптимизации и реальных перспективах междисциплинарных подходов к лечению и реабилитации детей с респираторной патологией - носителей латентной туберкулезной инфекции (обзор литературы и собственные материалы).

Проблема новых организационных технологий и оптимизация лечения и реабилитации носителей латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в сочетании с неспецифической респираторной патологией является приоритетной и занимает одно из ведущих мест в стратегии развития фтизиопульмонологической помощи населению. **Цель:** представить информацию о проблеме ЛТИ и её актуальности. Показать значимость междисциплинарной интеграции в оптимизации лечения и реабилитации детей с ЛТИ. **Материалы и методы:** изучена литература, документы ВОЗ. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 125 детей и подростков с ЛТИ: 55 с сопутствующей неспецифической бронхо-легочной и лор-патологией в период реконвалесценции и 70 часто болеющих детей. **Результаты:** в обзорной статье проанализировано современное состояние проблемы ЛТИ, её актуальность и медико-социальная значимость. Представлены результаты собственных наблюдений по

эффективности лечения и реабилитации детей с ЛТИ в амбулаторных и санаторных условиях. **Заключение:** концептуальный подход и междисциплинарные взаимосвязи позволяют интенсифицировать решение задач новой стратегии ВОЗ в области охраны здоровья детского населения.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, часто болеющие дети, лечение и реабилитация, междисциплинарный подход.

Introducere

Infecția tuberculoasă latentă (ITL), ca și tuberculoza (TB), prezentând o problemă medico-socială serioasă pentru Republica Moldova, influențează realmente asupra dimensiunii și calității realizării Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) și direcțiile de bază de dezvoltare a sănătății publice în domeniul ocrotirii sănătății copiilor.

Interesul sporit față de ITL se explică prin faptul că aceasta reprezintă un rezervor al tuberculozei active, fără controlul asupra căreia toate eforturile în lupta cu TB vor fi reduse la minim [1, 2, 3]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), o treime din locuitorii planetei este infectată cu micobacteriile tuberculozei (MBT) și prezintă riscul de contractare a formei active de TB în decursul vieții, însă, în majoritatea cazurilor, TB evoluează în primii cinci ani după infectarea primară [4]. În afară de aceasta, sporirea interesului față de problema indicată este legată de un șir de alte aspecte obiective. În particular și întâi de toate, este vorba despre creșterea rezistenței MBT și altor agenți patogeni respiratorii la tratamentele medicamentoase, precum și suprasarcina medicamentoasă și posibilele reacții adverse la medicamente, polimorfismul clinic al îmbolnăvirilor și stările în care se află copiii.

Analizând problema în discuție, este necesar să atragem atenția asupra celor mai recente publicații ale OMS [5, 6]. Acestea relevă că cel de-al doilea deceniu al sec. XXI se caracterizează prin tranziția de la realizarea Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului (ODM – *Millenium Development Goals*) spre Obiectivele de Dezvoltare Durabilă (ODD – *UNSustainable Development Goals*) ale ONU pe anii 2016-2030. Începând cu anul 2016, OMS, în rapoartele sale, publică informația cu referire la metodele de evaluare a indicatorilor privind realizarea ODD la capitolul profilaxia TB, depistarea și tratarea ITL.

În afară de aceasta, într-un șir de alte lucrări științifice [7, 8, 9, 10] sunt aduse argumente forte, conform cărora una din sarcinile actuale ale ftiziopulmonologiei moderne, inclusiv celei naționale, este elaborarea schemelor de observație a pacienților purtători ai infecției tuberculoase latente în îmbinare cu patologia respiratorie, printre care cea mai mare parte o constituie copiii care se îmbolnăvesc frecvent (CÎF) [11]. Deși în literatura științifică nu există un punct de

vedere unic privind reabilitarea complexă a copiilor și adolescenților în caz de infectare tuberculoasă, gravitatea și durata infecției tuberculoase și consecințele acțiunii acesteia asupra organismului dictează necesitatea reabilitării sănătății sub aspect clinic, funcțional și social [12, 13]. Totodată, cercetările efectuate în ultimii ani au evidențiat un nou mecanism important al colaborării și sinergismului interacțiunilor medicilor de diferite specialități în alegerea tacticii optime de tratament și reabilitare a unor astfel de copii și adolescenți. Nivelul cunoștințelor contemporane în domeniul ftiziopulmonologiei și al științelor biomedicale permite reunirea eforturilor medicilor în înțelegerea componentelor complexe ale comorbidității [10, 14].

Sintetizând cele expuse și atribuind o mare importanță abordării interdisciplinare în extinderea cunoștințelor privind ITL și influența măsurilor de tratament și reabilitare asupra acesteia, devine destul de evidentă actualitatea temei în discuție și necesitatea acumulării în continuare a cunoștințelor. Este important să menționăm, de asemenea, că în prezent, conform unor publicații internaționale [15], este recunoscută oportunitatea și perspectiva cercetărilor științifice orientate către pacient, care să includă studierea, discutarea și realizarea concepțiilor inovaționale de tratament și reabilitare a bolnavilor.

La baza motivației realizării acestui studiu stau și noile cunoștințe privind depistarea și tratarea precoce a ITL, unele dintre acestea sunt prezentate mai jos sub formă de revistă analitică a literaturii. În limitele acestui studiu sunt prezentate, de asemenea, datele cercetării științifice obținute de noi în baza rezultatelor abordării interdisciplinare a pacienților purtători ai ITL.

Scopul cercetării este de a pune la dispoziția specialiștilor care participă la acțiunile de combatere a tuberculozei informații cu privire la problema infecției tuberculoase latente și la actualitatea acesteea. A evidențiat importanța abordării interdisciplinare și interacțiunii medicilor de diferite specialități în optimizarea tratamentului și reabilitării pacienților cu ITL.

Material și metode de cercetare.

Pornind de la importanța problemei studiate, în contextul priorităților ocrotirii sănătății publice, au fost analizate: reviste și culegeri de specialitate rusești și anglo-saxone, documente ale Organizației Mondiale a Sănătății, în special „Îndreptar de îngrijire

a pacienților cu infecție tuberculoasă latentă” (*Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01*) [4], „Recomandări clinice federale privind diagnosticul și tratamentul tuberculozei latente la copii (Rusia)” [16]. Căutarea informațională a surselor a fost efectuată cu ajutorul cuvintelor-cheie: „infecția tuberculoasă latentă”, „copii care se îmbolnăvesc frecvent”, „tratament preventiv și reabilitare”, „abordare interdisciplinară”.

Au fost efectuate destul de multe cercetări legate de studierea ITL. Însă majoritatea publicațiilor din literatura de specialitate universală sunt consacrate metodelor și algoritmului diagnosticului și așa-numitei „poveri” a ITL. Cele mai puțin studiate s-au dovedit a fi întrebările referitoare la terapia de prevenție și la reabilitare, precum și la riscurile de pronostic al evoluției TB după etapa infecției latente.

Cercetarea clinică retrospectivă-prospectivă efectuată de noi s-a desfășurat în Secția consultativă-polclinică a Institutului de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”, precum și în Centrul de Reabilitare „Târnovo” și în Grădinița de tip sanatorial nr. 80 din Chișinău. De menționat că aceste instituții, după reformarea în 2002, corespund modelului european al etapei sanatoriale a ajutorului medical acordat copiilor cu infecție tuberculoasă și patologie respiratorie atipică.

Cercetările au fost efectuate în conformitate cu următorul protocol. *Criteriile de includere:* copii cu vârsta de la 3 la 17 ani având diagnosticul stabilit de infecție tuberculoasă latentă. Printre aceștia, o grupă era constituită din 55 de copii infectați cu tuberculoză, asociată cu patologie atipică bronho-pulmonară și ORL în perioada de convalescență. A doua grupă a fost alcătuită din 70 de copii, de asemenea, infectați cu TB, expuși infecțiilor respiratorii repetate, numiți „copii care se îmbolnăvesc frecvent”. *Criterii de excludere:* în cercetare n-au fost incluși copiii cu formă activă de TB a organelor respiratorii și care au suportat TB având modificări sechelare posttuberculoase. Diagnosticul de ITL a fost verificat în baza datelor anamnezei (informații privind contactul cu un bolnav de TBC, imunizarea BCG), diagnosticul tuberculinic, examenul clinico-roentgenologic și de laborator cu aplicarea minimului diagnostic obligatoriu și metodelor suplimentare. La stabilirea condițiilor de efectuare a tratamentului și reabilitare au fost luate în considerare caracteristicile medicale și sociale ale pacienților. Dinamica stării copiilor era evaluată după încheierea perioadei de tratament și reabilitare și înainte de scoaterea din evidența dispensarului medical. Analizei și evaluării au fost supuse rezultatele tratamentului preventiv chimioprofilactic al ITL și tehnicile suplimentare medicamentoase și nemedica-

mentoase de tratament și reabilitare. Datele obținute erau destinate utilizării în practica clinică.

Rezultate. În ultimii ani s-au produs schimbări esențiale în percepția noastră cu privire la ITL și la ceea ce ține de recomandările moderne de diagnostic al acesteia, de tratament și reabilitare a pacienților purtători ai acestei infecții. Conform OMS [17, 18], ITL este definită ca un răspuns imun stabil la micobacteriile de tuberculoză (MBT) care au nimerit anterior în organism, în lipsa manifestărilor clinice ale formei active a TB. În consensul publicat *TB NET (A Tuberculosis Network European Trails Group, 2009)*, termenul de ITL se recomandă să fie utilizat în raport cu pacienții infectați cu MBT, fără simptome clinice și alte simptome ale bolii active [19].

În calitate de confirmare a prezenței unei asemenea infecții latente la copil în țările cu morbiditate înaltă prin TB, din care face parte și Republica Moldova, este examinată trecerea probei negative Mantoux în probă pozitivă (viraj) sau prezența probelor hiperergice.

Începutul studierii ITL a fost pus în sec. XX (anii '50-'60), însă sporirea interesului față de aceasta (numărul și calitatea publicațiilor în baza Medline), după cum comunică P.N. Filimonov [20], a coincis cu anii 2000. Conform datelor numeroaselor cercetări, se face simțită necesitatea acută a percepției univoce a acestei stări, evaluării corecte a riscurilor legate de ea, necesitatea unor recomandări echilibrate în ceea ce privește luarea hotărârii referitoare la începerea terapiei [21, 22]. În legătură cu aceasta, problema dată la înc. sec. XXI a căpătat o importanță științifico-practică, deschizând noi orizonturi în optimizarea diagnosticului, tratamentului și reabilitării pacienților cu ITL. În afară de aceasta, concepția contemporană conform căreia medicina trebuie să fie preventivă, iar tratamentul individualizat, a schimbat esențial viziunea privind schemele tradiționale de tratament și reabilitare [23, 24]. În acest context, studiul academicianului V.I. Litvinov [25], publicat în 2011, a spulberat multe temeri referitoare la ITL, cu toate acestea, până azi apar o mulțime de întrebări. ITL rămâne una din temele științifice cele mai actuale și mai importante, însă insuficient studiată și discutabilă.

În multe studii se subliniază că ITL este capabilă să nu se manifeste multă vreme, însă în condiții favorabile pentru ea începe să progreseze. Încă în studiile semnate de A. Fraser [26], I. Morrison et al. [27] a fost indicat că grupul de risc cel mai important în raport cu ITL îl constituie persoanele aflate în contact cu infecția tuberculoasă în condițiile familiei, traiului cotidian și producției. V.A. Aksionova și coaut. [28], C.C. Leung et al. [29], la rândul lor, relevă că activizarea ITL are loc în condițiile stărilor imunodeficienta-

re (stres, foame, terapie glucocorticoidă îndelungată, infecția HIV). Despre necesitatea testării sistematice și rata ITL în rândul lucrătorilor medicali relatează M. Belo et al. [30], F. Drobniewski et al. [31], V. Mirtskhulava et al. [32], M.M. Zorina [33]. Un interes mare prezintă și datele aduse de N.N. Stavițkaia [34] și A.G. Doroșenkova [15]. Autorii consideră că stabilizarea sau progresarea ITL în mare parte sunt asigurate de factori ereditari, evidența cărora poate nu numai să contribuie la prognozarea evoluției bolii, ci și să personifice chimioprofilaxia cu scopul prevenirii formelor locale de TB.

Întrebările privind diagnosticul ITL și capacitatea de prognoșticare a evoluției acesteia sunt deosebit de acute în țările cu povară înaltă a TB și cu resurse limitate de luptă împotriva TB [35]. Experiența utilizării metodicilor tradiționale și inovative de diagnostic precoce al ITL și de selecție a contingentelor pentru investigația aprofundată a fost reflectată pe larg în literatura de specialitate. Cercetările științifice efectuate în Rusia [36, 37, 38, 39] au demonstrat în mod convingător siguranța și caracterul de perspectivă al screeningului populației prin probele cu preparatul „Diaskintest” – un test cutanat inovator de diagnostic. În SUA și în țările din Europa noile posibilități de identificare a infecției tuberculoase sunt puse în legătură cu testele IGRA. De o popularitate deosebită se bucură QuantiFERON-TB Gold IT și ELISPOT [40, 41, 42].

Ținând cont că trigeri ai activizării ITL pot fi infecțiile respiratorii acute (IRA) repetate, în cadrul problemei abordate am atras atenția asupra copiilor care se îmbolnăvesc frecvent (CÎF), care, din câte se cunoaște, prezintă un risc mult mai mare de a contracta forma activă de TB decât copiii sănătoși, iar infecțiile bacteriale și virale își modifică sensibilitatea față de tuberculină. De remarcat că CÎF nu reprezintă o formă nozologică și nici un diagnostic, ci un grup aflat sub observație de dispensar. Copiii expuși infecțiilor respiratorii repetate sunt numiți CÎF. La majoritatea dintre ei se observă o evoluție ușoară a IRA, cu cazuri rare de complicații, fără afectarea rezistenței generale a organismului. Dar în cazul unor copii cu anamneză alergologică mai complicată sau cu îmbolnăviri recurente mai grave ale căilor respiratorii (sinusită cronică, tonsilită cronică, bronșită recidivantă, pneumonie), care contribuie la imunodepresie, poate surveni și infectarea, și îmbolnăvirea de tuberculoză. Reactivitatea modificată a CÎF reprezintă o stare de fond pentru dezvoltarea infecției tuberculoase. Coexistența bolilor și stărilor care sunt legate și care nu sunt legate de caracterul comun al factorilor etiologici și patogenici ai ITL îi determină pe medici să posede cunoștințe în specialități conexe. În afară de aceasta,

în asemenea situații pacienții adesea sunt nevoiți să îmbine în același timp tratamentul specific preventiv cu multe alte preparate medicamentoase, ceea ce conduce la polipragmazie și, respectiv, la creșterea riscului complicațiilor medicamentoase și la reducerea calității vieții copiilor. Relațiile imunologice reciproce dintre patologia respiratorie și infecția tuberculoasă stabilită la acești copii îi determină pe medici să caute noi abordări conceptuale în vederea sporirii eficienței și inofensivității tratamentului, profilaxiei și reabilitării. Acest lucru a necesitat extinderea granițelor interacțiunii interdisciplinare dintre diverși specialiști, pentru a pune în practică principiile patogenetice ale tratamentului și reabilitării.

Sub acest aspect, sunt relevante cercetările efectuate de E.E. Anorina și coaut. [43], M.E. Lozovskaia și coaut. [13], M.K. Nikanorova și coaut. [44], I.V. Titlova și coaut. [45], care au demonstrat că etapa sanatorială a tratamentului preventiv și reabilitării este cea mai eficientă formă de însănătoșire a copiilor cu ITL, în special în cazul altor asocieri comorbide și al stărilor de fond.

În calitate de exemplu de tratament eficient și reabilitare a copiilor cu ITL în condiții de ambulatoriu și sanatoriale prezentăm descrierea observațiilor noastre în cadrul interacțiunii interdisciplinare a specialiștilor.

Ținând cont de faptul că partea cea mai importantă a reabilitării este terapia de reabilitare, care include metodele contemporane, îndreptate spre stimularea reacțiilor de apărare și de adaptare ale organismului, am evaluat etapa policlinică și sanatorială a reabilitării. În condițiile sanatoriilor, în complexul măsurilor de reabilitare și tratament, pe lângă factorii naturali, au fost utilizați și cei preformați fizici. Un loc special în tratamentul copiilor au ocupat metodele complaente: terapia inhalatoțională, masajul, inclusiv cel acupunctic și auricular, kinetoterapia, fizioterapia, fitoterapia și terapia imunocorecțională. Cea mai importantă parte componentă a reabilitării medicale policlinice a constituit-o terapia cu haloaerosol (microclimatul curativ al halocamerei și inhalarea aerosolului uscat).

Evaluarea rezultatelor utilizării etapei sanatoriale și policlinice de tratament al copiilor cu ITL denotă o înaltă eficiență. O dovadă a rezultatului pozitiv este reducerea frecvenței IRA la copii, modificarea sensibilității tuberculinice până la normergică; la niciunul dintre copiii aflați sub observație nu s-a constatat evoluția tuberculozei active. În afară de aceasta, particularitățile organismului la copil permit în mare măsură să sperăm la obținerea efectului pozitiv atât nemijlocit, cât la distanță al tratamentului medicamentos și al acțiunilor de reabilitare.

S-a stabilit că actualmente direcția prioritară și

factorii-cheie în menținerea și fortificarea sănătății respiratorii a copiilor o constituie interacțiunea interdisciplinară a specialiștilor și medicina personificată. Algoritmul elaborat al organizării activității de tratament și reabilitare, legat de mecanismele etiopatogenetice cele mai importante ale afecțiunilor respiratorii, a constituit sursa de integrare. Abordarea orientată pe pacient și îmbinarea rațională a metodelor de tratament medicamentoase și complaente nemedicamentoase cu acțiunea complementară a factorilor climatici și a corecției psihologice au permis asigurarea unui efect pozitiv evident în 95% din cazuri. S-a constatat îmbunătățirea calității vieții, reducerea riscului complicațiilor și cronicizării procesului patologic, scăderea numărului copiilor care se îmbolnăvesc frecvent.

Concluzii

Problema infecției tuberculoase latente și a copiilor care se îmbolnăvesc frecvent, care actualmente constituie obiectul unei discuții științifice active, îi preocupă pe ftiziopneumologi, pediatri, imunologi și alți specialiști. În acest context, a sporit rolul abordării conceptuale și al interacțiunii interdisciplinare ca o componentă esențială în strategia ocrotirii sănătății populației predispuse să dezvolte tuberculoză și boli respiratorii nespecifice în condițiile practicii clinice reale. Este necesar să subliniem încă o dată că reușita soluționării problemelor enunțate depinde în mare măsură de conștientizarea actualității și importanței medico-sociale a acestora de către diverși specialiști.

Noua abordare a noțiunii de infecția tuberculoasă latentă și a stărilor comorbide, colaborarea medicilor în aplicarea metodelor inofensive și eficiente la etapele de ambulatoriu și sanatorială de tratament și reabilitarea reprezintă factori substanțiali pentru realizarea inovațiilor și sporirea gradului de aplicare a acestora.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese, financiar sau nonfinanciar, asociate cu această lucrare.

Contribuția autorilor

Autorii au participat în mod egal la elaborarea articolului.

Bibliografie

- Churchyard G.J., Fielding K.L., Lewis J.J., Coetzee L., Corbett E.L., Godfrey-Faussett P., Hayes R.J., Chaisson R.E., Grant A.D. *A Trial of Mass Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Control*. N. Engl. J. Med., 2014, 370, pp. 301-310. doi: 10.1056/NEJMoa1214289.
- Laniado-Laborin R., Cazares-Adame R., Volker-Soberanes M. L., del Portillo-Mustieles C., Villa-Rosas C., Ocegueda-Palao L., Magallanes-Mijares J. *Latent tuberculous infection prevalence among paediatric contacts of drug-resistant and drug-susceptible cases*. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 18(5), pp. 515–519. //dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0840.
- Raviglione M.C., Korobitsyn A.A. *END TB – the WHO Strategy in the SDY ERA, and the contributions from the Russian Federation*. Tuberculosis and Lung Diseases, 2016, 11, pp. 7-15.
- Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01. Geneva, World Health Organization, 2015.
- Global Tuberculosis Report, 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, World Health Organization, 2016.
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной Организации Здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких, 2017, 95(5), pp. 7-15.
- Erkens C.G.M., Slump E., Verhagen M., Schimmel H., de Vries G., Cobelens F., van den Hof S. *Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands*. European Respiratory Journal, 2016, 47, pp. 1492-1501. doi: 10.1183/13993003.01397-2015.
- Jasmer R.M., Nahid P., Hopewell P.C. *Clinical practice. Latent tuberculosis infection*. N. Engl. J. Med., 2002, 347(23), pp. 1860-1866.
- Systemic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. World Health Organization, 2013.
- Яворский К.М., Тудор Е.М., Болотникова В.А., Московчук А. Ф., Брумариу А. Г., Александру С. М. и др. Достижения и перспективы междисциплинарного подхода в борьбе с туберкулезом как полиорганной и коморбидной патологией в Республике Молдова. Туберкулез и болезни легких, 2016, 94(12), pp. 43-47.
- Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., Babusikova E., Banovcin P. *Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention*. Bronchitis, 2011. doi: 10.5772/19422.
- Болотникова В.А., Яворский К.М., Брумариу А.Г., Александру С.М., Олейник В.К., Аксентий Е.И. Бремя туберкулеза и значимость фтизиопульмонологических реабилитационных центров в повышении эффективности лечения и качества жизни детей в Республике Молдова. IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков”. Ялта, 2016. [http://www.humanhealth.ru/images/conference/30_03_2016_Yalta/Tezisy/13.pdf].
- Лозовская М.Э., Осипова М.А., Сулова Г.А. и др. Личностно-ориентированный подход к реабилитации детей школьного возраста с туберкулезной инфекцией. V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов, С. Петербург, 2016, с. 128-130.
- Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А. и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких, 2017, 95(1), pp. 34-39.

15. Ставицкая Н.В., Дорошенкова А.Е. Основы разработки персонифицированной программы профилактики туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*, 2010, 8, pp. 37-43.
16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. Москва, 2015, 34 с.
17. Getahun H., Matteelli A., Abubar J. et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. *Eur. Respir. J.*, 2015, 46(6), pp. 1563-1576.
18. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. *Latent Mycobacterium tuberculosis Infection*. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372, pp. 2127-2135. doi: 10.1056/NEJMra1405427.
19. Mack U., Migliori G.B., Sester M., Rieder H.L., Ehlers S., Goletti D., Bossink A., Magdorf K., Hölscher C., Kampmann B., Arend S.M., Detjen A., Bothamley G., Zellweger J.P., Milburn H., Diel R., Ravn P., Cobelens F., Cardona P.J., Kan B., Solovic I., Duarte R., Cirillo D.M., Lange C. *LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement*. *Eur. Respir. J.*, 2009, 33(5), pp. 956-973. doi: 10.1183/09031936.00120908.
20. Филимонов П.Н. К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*, 2014, 5, pp. 69-73.
21. Cowie R., Bent H. *Treatment of latent tuberculosis infection: completion rates and adverse effects*. *Eur. Respir. J.*, 2003, 22, suppl.45, p. 3303.
22. Systemic screening for active tuberculosis: an operational guide. World Health Organization, 2015.
23. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morbidity and Mortality Weekly Rep.*, 2000, 49, pp. 1-51.
24. Younossian A.B., Rochat T., Ketterer J.P., Wacker J., Janssens J.P. *High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2005, 26(3), pp.462-4.
25. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? *Туберкулез и болезни легких*, 2011, 6, pp. 3-8.
26. Fraser A., Paul M., Attamna A., Leibovici L. *Treatment of latent tuberculosis in persons at risk for multidrug-resistant tuberculosis: systematic review*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, 10(1), pp. 19-23.
27. Morrison J., Pai M., Hepewell P.C. *Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income countries: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect. Dis.*, 2008, 8(6), pp. 359-368.
28. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Моисеева Н.Н. Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики. *Лечащий врач*, 2017, 2, pp. 58-62.
29. Leung C.C., Chan K., Yam W.C., Lee M.P., Chan C.K., Wong K.H., Ho P.L., Tam C.M. *Diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected persons*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14(11), suppl.2, s.61.
30. Belo M., Teixeira E., Orfao A., Tavares C., Figueiredo P., Botencourt N., Golub J., Trajman A. *Health-care workers in Rio de Janeiro's primary care TB clinics at risk for latent tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14(11), suppl.2, s.84.
31. Drobniewski F., Balabanova Y., Zakamova E., Nikolayevskyy V., Fedorin I. *Rates of Latent Tuberculosis in Health Care Staff in Russia*. *PLoS Med.*, 2007, 4(2), e55. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040055>.
32. Mirtskhulava V., Whitaker J., Lipiani M., Tukvadze N., Kurbatova E., Kalandadze I., Salakaia A., Blumberg H.M. *Latent tuberculosis infection among health-care workers in the country of Georgia*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14(11), suppl.2, s.04.
33. Зорина М.М. Латентная туберкулезная инфекция у сотрудников противотуберкулезной медицинской организации: диагностика, факторы риска, профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2015, 26 с.
34. Ставицкая Н.В. Диагностика и лечебная тактика при латентной туберкулезной инфекции у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. С. Петербург, 2011, 45 с.
35. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization, 2011, 39 p.
36. Бармина Н.А., Рейхард В.В., Шурыгин А.А., Барышникова Л.А. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллерегена туберкулезного рекомбинантного. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “Инновационные технологии во фтизиатрии”, посвященная памяти академика М.И. Перельмана, Москва, 2016, с. 6-7.
37. Волчкова И.Л., Казмирова Н.Е., Панкратова Л.Э. Использование пробы с диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких; съезд фтизиатров России*, 2015, 5, с. 64-65.
38. Илясова Э.В., Метальникова С.Г., Барышникова Л.А. Применение нового метода диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков с бронхиальной астмой. *Туберкулез и болезни легких*, 2013, 6, с. 36-37.
39. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. *Возможность массового скрининга. Туберкулез и болезни легких*, 2016, 94(65), с. 5-16.
40. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D., Kampmann B., Lange C., Losi M., Markova R., Migliori G.B., Nienhaus A., Ruhwald M., Wagner D., Zellweger J.P., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. *Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Myco-*

bacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J., 2011, 37(1), pp. 88-99. doi: 10.1183/09031936.00115110.

41. King T.C., Upfal M., Gottlieb A., Adamo P., Bernacki E., Kadlecck C.P., Jones J.G., Humphrey-Carothers F., Rielly A.F., Drewry P., Murray K., DeWitt M., Matsubara J., O'Dea L., Balser J., Wrighton-Smith P. *T-SPOT. TB Interferon- γ Release Assay Performance in Healthcare Worker Screening at Nineteen U.S. Hospitals.* Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2015, 192(3), pp. 367-373. doi: 10.1164/rccm.201501-0199OC.

42. Steffen R., Pinto M., Chaves D., Ferrari R., Andrade P.J.S., Castilho L., Guedes B., Trajman A. *Cost-effectiveness of IGRA for the diagnosis of latent TB infection: a review.* The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2010, 14(11), suppl.2, s.126.

43. Анорина Е.Е., Комарова Е.А., Ставицкая Н.В. Эффективность реабилитации детей с латентной туберкулезной инфекцией в санаторных условиях. XVIII Нац. Конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов конгресса, Екатеринбург, 2008, р. 145.

44. Никанорова М.К., Илларионова М.Г., Охлопкова М.В., Павлова С.Н. Организация работы сестринского персонала по оказанию лечебно-реабилитационной помощи детям из групп риска по заболеванию туберкулезом. V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов, С. Петербург, 2016, с. 292-294.

45. Титлова И.В., Бакиров А.А., Азаматова М.М., Даминов Э.А. Профилактика и реабилитация туберкулеза у детей в условиях противотуберкулезных санаториев. Туберкулез и болезни легких, 2013, 6, с. 89-90.

ASPECTE MEDICALE ALE SEISMULUI

Vasile Dumitraş - dr. şt. med., conf. univ., colonel medic (r)

Catedra de medicină militară și a calamităților, USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 798 31 826, vasile.dumitras@usmf.md

Rezumat

Seismul (cutremur de pământ) este unul dintre cele mai grave dezastre naturale din lume. După gravitatea consecințelor medico-sanitare, cutremurul ocupă unul dintre locurile de frunte dintre toate calamitățile naturale. Republica Moldova, din punct de vedere geografic, se află în zona cu acțiunea seismică înaltă, având ca epicentru munții Carpați (Vrancea). În timpul seismului, de regulă, sunt înregistrate numeroase pierderi generale umane și sanitare. De o importanță majoră este pregătirea tuturor serviciilor statului în vederea organizării cât mai timpurii a căutării, deblocării și salvării populației din zonele afectate de seism.

Cuvinte-cheie: cutremur, pierderi sanitare, asistența medicală.

Summary. Medical aspects of earthquake.

Earthquake - one of the worst natural disasters in the world. On the severity of health effects of the earthquake are the leading of natural disasters. The Republic of Moldova is geographically located in an area of high seismic activity, with the epicenter in the Carpathians (Vrancea). When earthquakes usually occur massive general and medical losses. The important role played by training for all government agencies to organize the search, unblocking and rescue victims of the earthquake.

Key words: earthquake, medical losses, medical assistance.

Резюме. Медицинские аспекты землетрясения.

Землетрясения - одни из самых опасных стихийных бедствий на земле. По тяжести медико-санитарных последствий землетрясения занимают ведущее место среди стихийных бедствий. Республика Молдова географически расположена в зоне повышенной сейсмической активности, с эпицентром в Карпатах (Вранча). При землетрясениях, как правило, возникают массовые общие и санитарные потери. Важную роль играет подготовка всех государственных структур по организации поиска, разблокирование и спасения людей, пострадавших от землетрясения.

Ключевые слова: землетрясения, санитарные потери, медицинская помощь.

„Dacă nu ai un plan de răspuns într-un dezastru, atunci ai două dezastre.”

Michael Mouri „Silabus of Disaster Medicine”

Conform datelor din literatura de specialitate, seismul ocupă locul de frunte între calamitățile naturale

ori spontane, în ceea ce privește consecințele devastatoare. Circa 60% dintre toate victimele apărute în

urma acestor calamități (naturale) îi revin seismului. Seismul reprezintă o mișcare prin rupere a rocilor muntoase cu degajarea de energie acumulată [9,12].

Cauzele producerii cutremurelor pot fi: naturale (deplasarea plăcilor tectonice, erupții vulcanice, impactul cu meteoriții) și artificiale (mijloacele de transport (produc microcutremure), explozii subterane (test nuclear subteran, arma tectonică)[14],surparea maselor mari de roci în golurile formate în mod artificial sau natural). Cutremurul vulcanic și cel prin surpare au caracter local, fără pericol iminent, deoarece energia degajată este relativ mică, iar procesul are loc la adâncimi mici. Cutremurul tectonic are loc la adâncimi de zeci și chiar sute de km în interiorul pământului și este provocat de fracturile din scoarța pământului și din mantia superioară a lui.

După adâncime cutremurul se divizează: superficial (cu adâncimea focarului până la 70 kilometri), intermediar (cu adâncimea focarului de la 70 până la 300 kilometri) și adânc (cu adâncimea focarului până la 700 kilometri).

Anual se înregistrează circa 500.000 de mișcări seismice, însă doar 0,2% din ele pot provoca pagube. Urmări ale mișcărilor seismice: energia eliberată declanșează avalanșe și valuri seismice, produce modificări ale mediului natural și antropic în funcție de intensitatea și de modul de propagare a undelor, cu pierderi umane și economice.

Particularitățile specifice ale seismului sunt [2]:

- Cu părere de rău, până în prezent și chiar în viitorul apropiat (conform datelor de specialitate) [8] nu există utilaj special care ar detecta precis locul și timpul când se va produce seismul, magnitudinea, epicentrul, numărul și periodicitatea zguduirilor. Actualmente însă, științific, au fost determinate zonele cu acțiune seismică înaltă de pe globul pământesc și întocmită harta seismicității teritoriilor în care seismul se manifestă puternic și frecvent: centura de foc a Pacificului, careia îi revin circa 80% din cutremurele puternice globale și 90% din toată energia seismică anuală; brâul Mediteranean-Himalayan, care cuprinde și munții Carpați cu zona seismogenă Vrancea. Celelalte zone seismice, Oceanul Atlantic, partea interioară a Oceanului Pacific, Riftul Est-African ș.a. au o activitate seismică mai redusă. Țara cu cele mai frecvente cutremure este Japonia. Cele mai puternice cutremure din România își au focarul în munții Vrancea, fiind produse de mișcări ale scoarței terestre. Există și zone unde cutremurele nu se produc. Aceste zone, numite aseismice sunt următoarele: scutul baltic, canadian, brazilian, african, australian, platforma rusă, Groenlanda ș.a..

- Apariția simultană într-un timp scurt a unui număr impunător de pierderi generale umane și panică în rândurile populației din zona afectată.
- Seismul, la rândul său, poate provoca și alte calamități așa cum sunt: alunecările de teren, inundațiile catastrofale, incendiile, contaminarea teritoriului cu substanțe toxice și radioactive etc.

Republica Moldova, din punct de vedere geografic, se află în zonă cu acțiunea seismică înaltă, având ca epicentru munții Carpați, și anume regiunea Vrancea [2,3,5]. Cele mai vechi informații despre cutremur pe teritoriul Moldovei se referă la anul 1091. În decursul ultimelor 200 de ani (1790-1990) au avut loc 18 cutremure cu magnitudinea de la 7 până la 9 grade pe scara Richter, cele mai devastatoare fiind cele din 1940, 1977, 1986, 1990. Aceasta dovedește că seismul afectează relativ frecvent Republica Moldova, iar acțiunile sale devastatoare duc la distrugeri, pierderi de vieți omenești și leziuni corporale în rândurile populației.

Aspectul medical al seismului este determinat de studierea factorilor lezanți și acțiunea lor asupra organismului uman, patologia specifică apărută, formele și metodele de organizare și acordare a asistenței medicale lezaților, tratamentul și recuperarea medicală cu expertiza medicală în vederea determinării capacității de muncă[4].

Factorii lezanți ai seismului sunt: mecanici (contuzii, plăgi, luxații, fracturi, hemoragii interne și externe, comoții); fizici (electrocutări); chimici (intoxicații); sociali (insuficiență de condiții igienice și apariția bolilor contagioase); psihologici (stări reactive, dereglări psihice). Factorii enumerați pot acționa asupra organismului uman în mod diferit: izolat, în rezultatul cărora sunt produse leziuni izolate; în combinații, care duc la apariția leziunilor combinate; pot afecta mai multe regiuni anatomice cu mai multe elemente lezante ale unuia și aceluiași factor - în rezultat apar traume multiple; cu un element al unui factor pot fi lezate mai multe regiuni anatomice - leziuni asociate. Leziunile asociate clasice sunt leziunile toraco-abdominale [11].

O deosebită importanță pentru cadrele medicale care planifică și organizează asigurarea medicală în procesul de lichidare a consecințelor medicale ale seismului o are cunoașterea ori aprecierea situației medicale din teritoriul afectat de seism[6]. Această apreciere a situației medicale este inclusă în noțiunea de caracteristică medico-tactică care, la rândul său, include mai multe elemente, principalele din ele fiind: dimensiunile focarului, volumul și structura pierderilor generale umane și sanitare, gradul de scoatere din funcțiune a instituțiilor sanitare, prezența ori absența contaminării teritoriului cu substanțe toxice și radi-

Tabelul 1.

Volumul pierderilor sanitare și celor nerecuperabile în rezultatul seismului din diferite țări

Localitatea	Anul	Răniți	Morți
Turkmenistan	1948	50000	23500
China	1976	156000	243000
Armenia	1988	32500	40000
Peru	2001	1000	250
Sumatra	2004	125000	227898
Peru	2007	1050	387
Haiti	2010	1000000	250000
Chili	2010	60000	10000
China	2010	12000	2000
Japonia	2011	5929	15776 – morți 4225 – dispăruți
Italia	2016	1500	308
România	1940	300	400
	1977	11275	1541
	1986	317	8
	1990	296	9

oactive, starea sanitaro-epidemiologică a teritoriului afectat de seism [9,12,13].

Evident că aceste elemente pot fi prezente în focarul seismului completamente ori parțial, în dependență de localitatea afectată și de obiectivele economice care sunt situate în această zonă. Din aceste elemente o deosebită importanță o are valoarea și structura pierderilor generale și a celor sanitare. Acestea depind de: magnitudinea seismului, durata undei maxime, momentul apariției seismului (zi/noapte), tipul de construcții din teren și densitatea populației, locul în care se află populația în momentul seismului (în clădiri ori în afara lor), gradul de pregătire a populației în vederea comportamentului corect și acordarea primului ajutor în modalitatea auto-ajutor și ajutor reciproc.

În tabelul ce urmează este arătat numărul de răniți și decedați în cele mai devastatoare cutremure de pământ din România și din alte țări (tabelul 1).

Mulți cercetători consideră că 45% din traumele apărute se datorează căderii elementelor construcțiilor (în rezultatul șocului acestora), iar 55% sunt ca urmare a comportamentului incorect al populației și, mai cu seamă, în rezultatul panicii apărute [10,13].

Convențional, focarul apărut în rezultatul seismului este fracționat în patru zone, de la periferie spre epicentru, și anume zona distrugerilor ușoare, medii, de amploare, complete.

De asemenea, în rezultatul analizelor de expertiză [10] s-a dovedit că majoritatea traumelor în structura pierderilor sanitare vor fi traumele multiple până la 17-18% și cele asociate până la 75-80%. Traumele

izolate vor fi până la 2-3% din numărul total al lezaților. O deosebită atenție trebuie acordată sindromului de zdrobire care va avea o cotă de până la 20-24 % și lezaților cu arsuri - cota cărora poate ajunge până la 0,4-0,5%. De exemplu, în Armenia cota lezaților cu arsuri a constituit doar 0,2% din numărul total de lezați spitalizați, însă din datele de literatură se poate concluziona că numărul acestora poate fi și până la 5-7% (în dependență de numărul și amploarea incendiilor apărute în timpul cutremurului).

În primele șase ore de la declanșarea seismului mor circa 60% de sinistrați cu leziuni grave, la a 4-6 zi decedează 20% cu traumatisme medii și ușoare, la a 7-10 zi - 75%. Moartea lezaților survine atât în rezultatul traumatismelor, cât și din cauza deshidratării și hipotermiei organismului. Repartizarea pierderilor sanitare (%) după gravitate, în dependență de magnitudine, în timpul unui seism, are o structură bine definită, care este redată în tabelul 2.

După cum se vede, în cazul unui seism cu magnitudinea de până la 8 grade, majoritatea lezaților vor avea leziuni ușoare. Începând cu magnitudinea de 9 grade și chiar de la 8 până la 9, brusc crește cota leziunilor grave (de 2-3 ori) și a celor de gravitate medie (de 2 ori). Dacă magnitudinea seismului este de 12 grade, leziunile grave vor constitui până la 60%, iar cele de gravitate medie până la 30 % [12].

În structura pierderilor sanitare o cotă importantă revine lezaților din rândurile femeilor și copiilor. Atenție deosebită trebuie acordată femeilor gravide care au suportat cutremurul. Deseori la aceste femei

Tabelul 2.

Repartizarea pierderilor sanitare după gravitate în cutremur (%)

Magnitudinea seismului, grade (scara Mercalli - MM)	gradul de gravitate		
	ușoare	de gravitate medie	grave
5	100,00	-	-
6	87,83	8,11	4,06
7	75,87	14,09	10,04
8	74,88	14,56	10,56
9	36,74	29,69	33,58
10	32,24	30,68	37,08
11	26,88	28,92	44,02
12	22,07	25,65	52,28

apare întreruperea sarcinii. Este necesar de menționat că structura leziunilor la copii puțin se va deosebi de cea a adulților.

Este cunoscut și faptul că în rândurile populației, în focarul seismului, apar diferite dereglări psihice. Cauza acestor dereglări este situația creată în focar (zgomotul clădirilor care se prăbușesc, norii de praf, incendiile, numărul impunător de victime, moartea rudelor și apropiaților). Datele din literatura de specialitate evidențiază că aproximativ la 20% din populația orașelor din focar dereglările psihice sunt de scurtă durată, în 70% se mențin de la câteva ore până la 2-3 zile, iar la 10% se atestă dereglări psihice serioase care necesită ajutor medical și tratament specializat[9,13]. În cutremurul din Armenia această problemă a fost studiată de o grupă de specialiști psihiatri, care au confirmat datele aduse anterior. Se pot acutiza maladiile cronice cardio-vasculare și pulmonare, care pot duce la decese (infarctul miocardic, astmul bronșic)[11].

Cât privește nivelul morbidității prin boli contagioase, aceasta în mare măsură, va depinde de situația sanitaro-igienică și antiepidemică creată după seism. Distrugerea locuințelor, deteriorarea sistemelor de canalizare și apeducte, sistemelor electrice, migrația intensivă vor duce la creșterea nivelului morbidității prin boli contagioase. Evident că dacă măsurile sanitaro-igienice și antiepidemice vor fi organizate și efectuate paralel cu cele de salvare și acordarea asistenței medicale, nivelul morbidității prin boli contagioase poate fi redus [1,5].

În urma cutremurului vor fi afectate și deseori scoase din funcțiune instituțiile medicale. Reieșind din aceasta este necesar de prevăzut ca, în caz de deteriorare sau distrugere a instituțiilor sanitare și afectarea cadrului medical, să fie introduse în focar noi forțe și mijloace medicale, iar în unele cazuri și formațiuni medicale în vederea acordării asistenței medicale lezaților. Și chiar de cadrele medicale din

teritoriul afectat vor rămâne vii (în activitate), randamentul muncii lor va fi redus considerabil, datorită stării psiho-emoționale, mai cu seamă dacă ei și-au pierdut apropiații [7].

Concluzie

În structura pierderilor sanitare, în urma seismului, conform studiilor, mai cu seamă în zonele distrugerilor complete și grave, vor predomina leziunile traumatice care în majoritate vor avea caracter combinat, multiplu și asociat. Aceste leziuni trebuie să fie studiate de către cadrele medicale de la toate nivelele în vederea diagnosticului corect, acordării asistenței medicale (îndeosebi urgente) și tratamentului. Un rol deosebit în această activitate trebuie să revină USMF „Nicolae Testemițanu” și specialiștilor coordonatori titulari și ne titulari ai Ministerului Sănătății. O importanță deosebită în salvarea vieților omenești și prevenirea traumatismelor colaterale o are instruirea din timp a populației în vederea comportamentului corect în timpul seismului și acordării primului ajutor (verigă foarte importantă în sistemul de management medical) în modalitatea autoajutor și ajutor reciproc.

Bibliografie

1. Cotelea A., Prisăcaru V. *Epidemiologia situațiilor excepționale*. Chișinău, CEP Medicina, 2009, 216 p.
2. Dumitraș V., Dediu I., Cîrstea N., Grigorean D., Cebotar D. *Managementul medical al dezastrelor*. Chișinău, CEP Medicina, 2010, 194 p.
3. Panza G., Radulian M., Kuznetov I. *Impact of Vrancea Earthquakes on the Security of Bucharest and other Adjacent Urban Areas*. Independent Film, Bucharest, Romania, 2007.
4. Pîsla M., Gheorghîța S., Caterinciuc N. *Managementul riscurilor și urgențelor de sănătate publică*. Chișinău, 2013, 276 p.
5. Steiner N., Mănăstireanu D. *Managementul medical al dezastrelor*. București, Editura MPM Edit Consult, 2003, 339 p.

6. Воробьева Ю. Катастрофы и образование. Москва, Изд. «Эдиториал», 1999, 174 с.

7. Губченко П. Медико-санитарное обеспечение в чрезвычайных ситуациях. Москва, ОАО «Издательский Дом Астрель», 2007, 529 с.

8. Завьялов А. Среднесрочный прогноз землетрясений: основы, методика, реализация. Москва, Изд. Наука, 2006, 254 с.

9. Киршин Н. Безопасность жизнедеятельности и медицина катастроф. Москва, ОИЗ «Академия», 2005, 320 с.

10. Мешков В. Организация экстренной медицинской помощи населению при стихийных бедствиях и

других чрезвычайных ситуациях. Москва, Изд. «Медикас», 1991, 208 с.

11. Нечаев Э., Фаршатов М. Военная медицина и катастрофы мирного времени. Москва, 1991, 318 с.

12. Сахно В., Захаров Г., Карлин Н., Пильчик Н. Организация медицинской помощи населению в чрезвычайных ситуациях. Санкт-Петербург, Изд. «Фолиант», 2003, 248 с.

13. Сахно И., Сахно В. Медицина катастроф. Москва, ГОУ ВУНЦМЦ МЗ РФ, 2002, 560 с.

14. Чиж И. Организация и тактика медицинской службы. Санкт-Петербург, Изд. «Фолиант», 2005, 586 с.

PARTICULARITĂȚILE DE FINANȚARE A SISTEMULUI DE SĂNĂTATE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Leonid Margine – dr. șt. med., conf. univ.,
Tudor Grejdean – dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Ana Rusnac – studentă.

¹Catedra Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu”,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel .022205248, sănătatepub@usmf.md

Rezumat

Introducere. Finanțarea sistemului de sănătate din Republica Moldova are particularitățile sale specifice legate de moștenirea istorică de finanțare caracteristică sistemului Semașco și cerințele actuale de finanțare ale sistemului Bismark care a fost implementat în Republica Moldova în 2004.

Scopul lucrării: Evaluarea particularităților de finanțare a sistemului de sănătate din Republica Moldova.

Material și metode. În calitate de material de lucru s-au folosit modelele de finanțare ale sistemelor de sănătate din lume, prevederile legislative, datele de la CNAM, datele de finanțare a țărilor vecine.

Rezultate. Sistemul de sănătate din Republica Moldova are caracteristicile sale de finanțare. Moștenind de la sistemul sovietic (Semașco) o rețea eronat dezvoltată de spitale și astăzi se finanțează prioritar sectorul spitalicesc (circa 65%), pentru medicina primară rămânând doar 30-35%. Optimizarea sistemului spitalicesc va permite repartizarea finanțelor după priorități și necesități, evidențiind medicina primară. De asemenea urmează de atras în sistemul de sănătate noi investiții prin parteneriat public-privat, granturi, donații etc.

Concluzie. În pofida faptului că în Republica Moldova se alocă pentru sănătate circa 11,5-11,7% din PIB, fiecărui locuitor îi revine anual doar \$200 SUA. Optimizarea sistemului spitalicesc și atragerea de noi investiții va permite îmbunătățirea finanțării sistemului de sănătate din Republica Moldova mărind totodată și suma de bani prevăzută pentru fiecare cetățean.

Cuvinte cheie: sistemul Semașco, Bismark, PIB, finanțare, cheltuieli, CNAM.

Summary. The financing peculiarities of the health system in Republic of Moldova

Introduction: Health system financing in Moldova has its specific particularities related to the historical heritage of Semașco system funding and current financing requirements of the Bismark system which has been implemented in Moldova since 2004.

The purpose of the paper: Assessing the particularities of financing the health system in Moldova.

Materials and Methods: As a working material there were used financing models of health systems throughout the world, legal provisions, data from NMIC and neighboring countries finance data.

Results: The health system in Moldova has its financing characteristics. By inheriting from the Soviet system (Semașco) an erroneous developed network of hospitals, today the financing is primarily allocated to the hospital sector (about 65%), while the primary medicine receives only 30-35%. Optimizing the hospital system will allow the distribution of finances according to priorities and needs, highlighting the primary medicine. Also, to attract new investments in the health system through public-private partnership, grants, donations, etc.

Conclusion: Despite the fact that about 11.5 to 11.7% of GDP is allocated for health in the Republic of Moldova, each inhabitant is provided only \$200 annually. Optimizing the hospital system and attracting new investments will help

improving the financing of the healthcare system in the Republic of Moldova, at the same time increasing the amount of money provided for each citizen.

Key words: Semașco system, Bismark, GDP, financing expenses, CNAM.

Резюме. Особенности финансирования системы здравоохранения в Республике Молдова.

Введение: Финансирование системы здравоохранения в Молдове имеет свои особенности, связанные с историческим наследием системного финансирования Семашко и текущими требованиями к финансированию системы Бисмарк, которая была внедрена в Молдове с 2004 года.

Цель статьи: Оценка особенностей финансирования системы здравоохранения в Молдове.

Материалы и методы: В качестве рабочего материала использовались модели финансирования систем здравоохранения во всем мире, законодательные положения, данные НММС и соседних стран.

Результаты: Система здравоохранения в Молдове имеет свои финансовые характеристики. Наследуя от советской системы (Семашко) развитую сеть больниц, сегодня финансирование в основном направляется в больничный сектор (около 65%), а первичная медицина получает только 30-35%. Оптимизация системы больниц позволит распределить финансы в соответствии с приоритетами и потребностями, выделив первичную медицину. Кроме того, для привлечения новых инвестиций в систему здравоохранения через государственно-частное партнерство, гранты, пожертвования и т. Д.

Заключение: Несмотря на то, что в Республике Молдова, на медицину выделено около 11,5-11,7% ВВП, каждый житель получает только 200 долларов в год. Оптимизация системы больниц и привлечение новых инвестиций помогут улучшить финансирование системы здравоохранения в Республике Молдова, одновременно увеличив количество денег, предоставляемых каждому гражданину.

Ключевые слова: система Семашко, Бисмарк, ВВП, расходы на финансирование, НКМС.

Introducere. De la obținerea independenței, Republica Moldova a depus eforturi semnificative pentru a îmbunătăți performanța sistemului său de sănătate prin reformarea modului în care sunt folosite finanțele publice, remarcabile fiind o serie de reforme structurale de scară largă introduse în 2004, care au fost recunoscute și documentate pe arena internațională a politicilor în sănătate.

Introducerea unui sistem de asigurare obligatorie de asistență medicală (AOAM) în 2004, a fost caracterizată de introducerea unui impozit salarial pentru sănătate și crearea unui fond comun național unic gestionat de Compania Națională de Asigurări în Medicină, creată cu acest scop și denumită în continuare CNAM.

Pentru cei cu un angajator, rata contribuției pentru asigurare a fost stabilită la 4% (împărțită egal de angajatori și angajați) la început în 2004 și după aceea a fost mărită treptat până la 7% (din nou împărțită egală) în 2009 și 9% (împărțită egal) în 2014. Lucrătorii pe cont propriu plătesc o contribuție la rată fixă egală cu costul mediu pe cap de locuitor al pachetului de beneficii de asistență medicală garantat de AOAM. Rata este revizuită și stabilită de Guvern în fiecare an.

Populația neangajată în câmpul muncii (15 categorii, inclusiv pensionari, studenți, copii, șomerii înregistrați, etc.) este asigurată prin transferuri de la bugetul de stat către Compania Națională de Asigurări în Medicină. Accesul la asistență medicală urgentă și primară este universal, indiferent de starea de asigurare, inclusiv și servicii legate de probleme de sănătate publică, cum ar fi infecțiile HIV/SIDA, TBC și imunizarea.

Serviciile medicale prestate în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală acoperă asistența medicală urgentă prespitalicească, asistența medicală primară, asistența medicală specializată de ambulator, asistența medicală spitalicească și unele preparate medicamentoase compensate.

Astfel, numărul total al celor asigurați a fost de peste 2 801 275 în 2015 (inclusiv 933 400 angajați, 1 851 200 persoane neangajate asigurate de guvern și 52 700 auto-asigurați), în total reprezentând 79,7% din populația rezidentă. Numărul celor neasigurați este estimat la 723 300 sau 20,3% din populația rezidentă.

Scopul lucrării: Acest articol are ca scop evaluarea particularităților de finanțare a sistemului de sănătate din RM și evidențierea surselor suplimentare de finanțare

Material și metode: Compania Națională de Asigurări în Medicină distribuie resursele financiare publice, iar cele private se distribuie prin companiile de asigurări sau prin plățile directe a beneficiarilor de servicii medicale. În final resursele financiare sunt utilizate de către prestatorii serviciilor medicale care sunt instituțiile medico-sanitare publice și private în baza contractelor încheiate cu CNAM sau companii de asigurări.

La nivel internațional studierea finanțării sistemului de ocrotire a sănătății se efectuează luând în considerație cheltuielile totale pentru sănătate, fiind evidențiată contribuția surselor publice de finanțare și surselor private de finanțare. Resursele financiare destinate ocrotirii sănătății sunt colectate din mai multe surse:

- 1) impozite generale directe și indirecte acumulate la bugetul de stat;
- 2) impozite locale acumulate la bugetul autorităților publice locale;
- 3) contribuțiile salariaților și angajatorilor;
- 4) contribuțiile persoanelor cu libera practică acumulate la fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală;
- 5) plăți directe a serviciilor medicale de către pacienți;
- 6) fondurile asigurărilor medicale facultative.

Finanțarea publică a sistemului de ocrotire a sănătății se referă la sursele financiare care se formează la bugetul de stat, bugetele unităților administrativ teritoriale, fondurile asigurărilor obligatorii de asistență medicală.

Finanțarea privată a sistemului de ocrotire a sănătății se referă la sursele financiare sub formă de plăți directe și fondurile companiilor de asigurări.

Astfel, sursele de venit în cadrul schemei AOAM sunt mixte, incluzând impozite salariale, contribuții la o rată fixă și transferuri din bugetul de stat.

Una din trăsăturile modelului AOAM în Moldova, ceea ce nu este ceva neobișnuit în țările cu venituri mai mici de mediu, este cota mare de venituri care provin din contribuțiile bugetare (aproximativ 67% în 2004). Acest procentaj a scăzut la 53,3% în 2014, sursele private constituie 40,7% din total cheltuieli pentru ocrotirea sănătății și 6% revin surselor externe.

Reducerea ponderii cheltuielilor publice pentru sistemul de sănătate în PIB nu afectează grav finan-

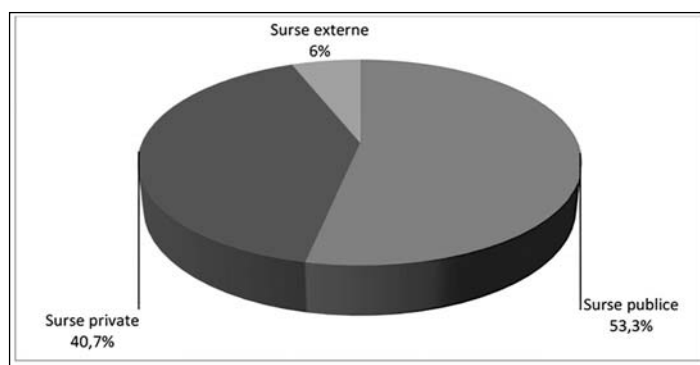


Fig. 1. Sursele de venit în cadrul schemei AOAM, % în 2014.

țarea prestării serviciilor medicale pentru populație, invers trendul cheltuielilor publice pentru ocrotirea sănătății pe cap de locuitor este pozitiv

În figura 2 se observă creșterea cheltuielilor publice pentru ocrotirea sănătății pe cap de locuitor în anul 2013 cu 1031,4 lei comparativ cu anul 2005. Conform graficului o creștere mai mare a cheltuielilor pentru sănătate pe cap de locuitor se înregistrează în perioada anilor 2005- 2009 și 2011-2013 când au fost valorificate sume considerabile în sectorul ocrotirii sănătății. Astfel în Republica Moldova în anul 2013

pe un locuitor s-a cheltuit 1468,2 lei pentru ocrotirea sănătății.

Bugetul public național pentru ocrotirea sănătății se formează din surse de finanțare provenite din bugetul de stat, din fondurile asigurărilor obligatorii de asistență medicală și din bugetul unităților administrativ teritoriale.

Astfel, constatăm că în 2005 și 2013 Fondurile Asigurărilor Obligatorii de Asistență Medicală contribuie enorm la finanțarea sistemului ocrotirii sănătății în Republica Moldova constituind 83% în buge-

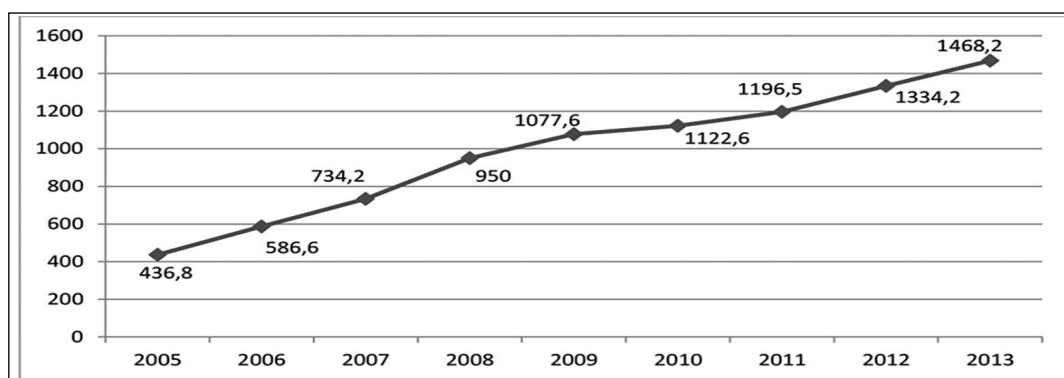


Fig. 2. Evoluția cheltuielilor publice pentru sănătate pe cap de locuitor în Republica Moldova în perioada 2005-2013, lei

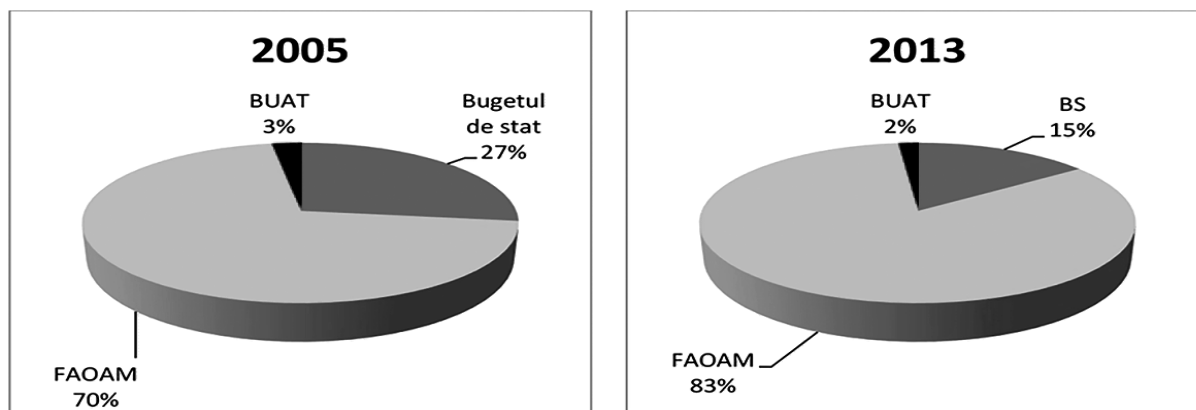


Fig. 3. Ponderea cheltuielilor pentru ocrotirea sănătății în componentele bugetului public național pentru anii 2005 și 2013, %

tul public național de sănătate în anul 2013. Această creștere a contribuit la apariția posibilității de a reduce ponderea surselor bugetului de stat pentru ocrotirea sănătății care s-au micșorat de 2 ori în anul 2013 comparativ cu anul 2005 și constituie 15%. Rolul autorităților administrațiilor publice locale în formarea resurselor financiare a ocrotirii sănătății a diminuat nesemnificativ în perioada de cercetare, reflectând nivelul mediu de 2,5 %, reflectate în fig. 3

Rezultate și discuții: În general, Republica Moldova a cheltuit în 2013- 11,8% din PIB pentru sănătate, un nivel foarte înalt pentru Regiunea Europeană, care cheltuiește în mediu 7,56% din PIB (doar Olanda și Franța cheltuiesc mai mult de 11,9%). În 2015, Produsul Intern Brut per capita atingea nivelul de 1843,24 dolari SUA, comparativ cu media înregistrată în Uniunea Europeană – 31815,1 dolari SUA.

Acest nivel înalt al PIB-ului reflectă creșterea considerabilă în nivelele cheltuielilor publice și private pe parcursul ultimului deceniu, deși în termeni absoluți cheltuielile pentru sănătate pe cap de persoană în Moldova rămân cele mai mici în regiune.

Acești doi indicatori (cheltuielile totale ale guvernului și alocațiile pentru sănătate), luați împreună, oferă o imagine a importanței cheltuielilor guvernului pentru sănătate în economia generală și mesajul este cu siguranță unul de o importanță în scădere.

Un rol primordial îl ocupă și modalitatea în care este organizat sistemul de sănătate. Spitalele sunt prea mari cu un nivel mediu redus de ocupare a paturilor. Sistemul de sănătate fragmentat, constituit din numeroase instituții medicale învechite, a eșuat să asigure intervenții eficiente, fiind influențat și de alți determinanți sociali așa ca sărăcia, asigurarea cu locuințe, ocuparea forței de muncă, etc.

Cele mai multe paturi spitalicești sunt pentru îngrijire acută comparativ cu cele pentru îngrijiri cronice (servicii de reabilitare, geriatrie, îngrijiri de lungă durată). Îngrijirile cronice nu sunt suficiente de

dezvoltate ca parte componentă a sistemului, fapt ce afectează eficiența generală a sistemului de sănătate.

Ineficiența utilizării mijloacelor financiare disponibile caracterizate prin:

- 1) durata medie de spitalizare pentru cazurile acute crescută;
- 2) durata medie de utilizare a patului scăzută;
- 3) rata scăzută a tratamentului în condiții de ambulator și chirurgie de zi.

Instituțiile de asistență medicală spitalicească realizează parțial și funcțiile instituțiilor de asistență socială, ceea ce cauzează durate medii de spitalizare excesive. Durata medie de spitalizare înregistrată în Republica Moldova în anul 2014 a constituit 9,0 zile, ceea ce reprezintă o medie mult mai mare comparativ cu Bulgaria – 5,4 zile, Polonia – 6,9 zile, Slovenia – 6,9 zile; Estonia – 7,6 zile, etc

Prin urmare, în perioada 2017-2024, capacitatea totală de paturi va descrește cu 3667 paturi (de la 16941 până la 13274) din contul reducerii paturilor acute de la 12 615 până la 8948. Trebuie de ținut cont de faptul că paturile acute în spitalele locale vor servi doar pentru monitorizarea pacienților pentru o perioadă scurtă de timp (până la 24 de ore).

Totodată durata medie de spitalizare va fi redusă prin dezvoltarea staționarului de zi și chirurgiei de zi, precum și prin direcționarea pacienților sociali spre instituțiile de asistență socială. Dezvoltarea capacităților minimale de chirurgie mini-invazivă va rezulta în perioade de spitalizare mai scurte și recuperare mai rapidă. Crearea staționarului de zi și chirurgiei de zi prin dezvoltarea abilităților minimale de chirurgie invazivă va garanta reducerea propusă de paturi acute în spitale în decurs de 5 ani.

Concluzii:

1. Introducerea în 2004 a sistemului de asigurare obligatorie de asistență medicală, prevede introducerea unui impozit salarial pentru sănătate, a cărei

valoare este 9%, fiind împărțit egal între angajat și angajator, precum și crearea unui fond comun național unic care este gestionat de Compania Națională de Asigurări în Medicină.

2. Scăderea cotei de venituri care provin din contribuțiile bugetare, ce constituia aproximativ 67% în 2004, până la 53,3% în 2014, sursele private constituind 40,7% din total cheltuieli pentru ocrotirea sănătății și 6% revenindu-i surselor externe.

3. În 2015, Produsul Intern Brut per capita atinse nivelul de 1843,24 dolari SUA, comparativ cu media înregistrată în Uniunea Europeană – 31815,1 dolari SUA.

4. Optimizarea numărului de paturi cu aplicarea Conceptul reformei spitalelor în Republica Moldova, pentru perioada 2017-2024, în care capacitatea totală de paturi va descrește cu 3667 paturi (de la 16941 până la 13274) din contul reducerii paturilor acute de la 12 615 până la 8948 va contribui la finanțarea prioritară a medicinei primare și distribuirea corectă a finanțelor.

Bibliografie

1. Barari A. *Finanțarea sistemului ocrotirii sănătății în Republica Moldova*. Analele științifice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie, Chișinău, 2003, ediția IV, vol. I, p. 441-449.

2. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Produsul intern brut. http://statbank.statistica.md/pxweb/pxweb/ro/40%20Statistica%20economica/40%20Statistica%20economica__13%20CNT__CNT010/CNT010700.px/?rxid=b2ff27d7-0b96-43c9-934b-42e1a2a9a774 (vizualizat la 20.04.2015)

3. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Cheltuieli privind ocrotirea sănătății. http://statbank.statistica.md/pxweb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN060/SAN060100.px/?rxid=b2ff27d7-0b96-43c9-934b-42e1a2a9a774

4. Compania Națională de Asigurări în Medicină. Raport privind executarea fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală, anii 2010-2016. <http://www.cnam.md/?page=131&>

5. Comisia Națională a Pieței Financiare. Încasări de prime de asigurare și plăți a despăgubirilor și sumelor asigurate, anii 2010 – 2016. <http://www.cnpf.md/md/segas/>

6. Ghid Conceptul reformei spitalelor în Republica Moldova. p. 31-32.

PERFORMANȚA CRITERIILOR DE CLASIFICARE A MIOPATIILOR INFLAMATORII IDIOPATICE ACR/EULAR 2017 ÎN PRACTICA CLINICĂ

Natalia Loghin-Oprea - doctorand
USMF ” Nicolae Testemițanu ”

Rezumat

Diagnosticul miopatiilor inflamatorii idiopatice – boli autoimune cu afectarea primară a musculaturii scheletice proximale, a fost stabilit în baza criteriilor Bohan și Peter, însă recent Grupul Internațional de Evaluare a Miozitelor și Studii Clinice (IMACS) a creat un nou set de criterii. Lotul de studiu a constituit 65 de pacienți, cu predominarea femeilor, vârsta medie a fost de 52,9±13,1 (iv 25 – 78) ani și durata bolii 113,8±68,8 (iv 6–324) luni. Aplicând setul nou de criterii am determinat că în mediu pacienții au întrunit 7,3±1,4, variind de la 5 la 11 criterii, echivalent a 91,6±14,5%, ceea ce constituie un diagnostic definit de miopatie. În concluzie setul nou de criterii sunt ușor de aplicat și interpretat, fiind utile în examinarea acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: criterii de clasificare, miopatii inflamatorii idiopatice, practica clinică.

Summary. Performance of clarification criteria of idiopathic inflammatory myopathies ACR/EULAR 2017 in clinical practice.

The diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies - autoimmune diseases that primary involve proximal skeletal muscle, was established based on the Bohan and Peter criteria, but recently the International Myositis of Assessment and Clinical Studies (IMACS) created a new criteria set. The study group consisted of 65 patients, with the predominance of women, the median age was 52,9±13,1 (range 25 - 78) years and the duration of the disease was 113,8±68,8 (iv 6 - 324) months. Applying the new set of criteria we determined that the mean number of criteria was 7,3±1,4, varying from 5 to 11 criteria, equivalent to 91,6±14,5%, which represents a defined diagnosis. In conclusion, the new set of criteria is easy to apply and interpret, being useful in examining these patients.

Key words: classification criteria, idiopathic inflammatory myopathies, clinical practice.

Резюме. Критерии классификации идиопатических воспалительных миопатий ACR/EULAR 2017 в клинической практике.

Диагностика идиопатических воспалительных миопатий - аутоиммунных заболеваний с первичным повре-

jdением проксимальной скелетной мускулатуры, была установлена на основе критериев Бохана и Питера, но в последнее время Международная Группа Оценки Миозитов и Клинических Исследований (IMACS) создала новый набор критериев. Исследовательская группа состояла из 65 пациентов с преобладанием женщин, средний возраст составил $52,9 \pm 13,1$ (ви 25 - 78) лет, а средняя продолжительность заболевания составила $113,8 \pm 68,8$ (ви 6 - 324) месяцев. Применив новый набор диагностических критериев, мы определили, что среднее их количество было равно $7,3 \pm 1,4$, от 5 до 11 критериев, что соответствует $91,6 \pm 14,5\%$, и представляет определение четкого диагноза миопатий. В заключение, новый набор критериев легко применять и интерпретировать, будучи полезным при исследовании этих пациентов.

Ключевые слова: критерии классификации, идиопатические воспалительные миопатии, клиническая практика.

Introducere. Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) sunt un grup de boli autoimune cu afectare primară a musculaturii scheletice proximale, la care sunt asociate morbiditate și mortalitate semnificativă. La momentul actual diagnosticul de MII se stabilește în baza criteriilor propuse de Bohan și Peter în 1975 [1-2]. Criteriile includ manifestările clinice, rezultatul examenului electromiografic (EMG), nivelurile serice ale enzimelor musculare și modificările depistate la biopsia musculară. Literatura de specialitate raportează o sensibilitate înaltă a criteriilor - 94,3%, pe când specificitatea este joasă, constituind 29,4%. Pe parcursul timpului au fost propuse mai multe seturi de criterii de diagnostic și clasificare, unele fiind mai utile în practica medicală, altele au fost folosite în studii clinice, ceea ce a făcut dificilă compararea rezultatelor, ulterior nu au fost validate și mai puțin aplicate în societatea medicală din varii motive: complexitate, dificultate de aplicare și interpretare, etc. [4,5]. Cu toate acestea, cercetarea a continuat demonstrând utilitatea subclasificării miopatiilor, adesea bazată pe prezența anticorpilor, care a scos în lumină mecanismele fiziopatologice și opțiunile de tratament pentru miopatiile inflamatorii. Recent, Grupul Internațional de Evaluare a Miozitelor și Studii Clinice (IMACS) a elaborat un nou set de criterii pentru diagnostic și clasificare, care a fost validat de către Colegiul American de Reumatologie (ACR) și Liga Europeană împotriva Reumatismului (EULAR) în 2017 [3]. Din setul de criterii a fost exclusă EMG și au fost incluși anticorpii

anti Jo-1 și disfagia, manifestările clinice fiind detaliate cu specificarea localizării asteniei musculare și vârsta pacientului la debutul bolii. De notat că biopsia musculară nu este obligatorie, cu toate că rezultatele acesteia pot facilita diagnosticul [4,5]. Astfel, setul de criterii este format din 16 variabile grupate în șase categorii, fiecărui din ele îi este atribuit un scor. Pentru diagnosticul de MII probabil a fost stabilit nivelul de probabilitate între 55% și 90%. În opinia experților, diagnosticul de MII definit ar trebui să fie egal cu o probabilitate $\geq 90\%$, corespunzând scorului total $\geq 7,5$ fără biopsie musculară și $\geq 8,7$ puncte cu biopsie musculară [3,4,5].

În contextul celor expuse, am considerat oportun să evaluăm performanța criteriilor noi ACR/EULAR 2017 la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

Material și metode. Am efectuat un studiu transversal în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina Medicină internă-semiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (rector-academician al AȘM, profesor universitar Ion Ababii), la baza clinică a Institutului de Cardiologie (director – d.ș.m., conf. cercetător Vitalie Moscalu), în perioada în perioada mai 2016 - decembrie 2017, în care au fost incluși pacienți cu MII, conform criteriilor Bohan și Peter. Datele demografice și clinico-statutare au fost colectate prin utilizarea unui chestionar elaborat în baza recomandărilor internaționale, aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF “Nicolae

Tabelul 1.

Caracteristica clinico-statutară a pacienților cu miopatii

Parametrii evaluați	Numărul absolut, nr.	Numărul relativ, %
Pacienți cu MII	65	100
• Femei	50	76,9
• Bărbați	15	23,1
Mediu de trai		
• Urban	29	44,6
• Rural	36	55,4
Vârsta medie la momentul cercetării, ani (\pm SD)	$52,9 \pm 13,1$ (i-v 25-78)	
Vârsta medie la debutul maladiei, ani (\pm SD)	$48,5 \pm 11,1$ (i-v 18-67)	
Durata medie a maladiei, luni (\pm SD)	$113,8 \pm 68,8$ (i-v 6-324)	

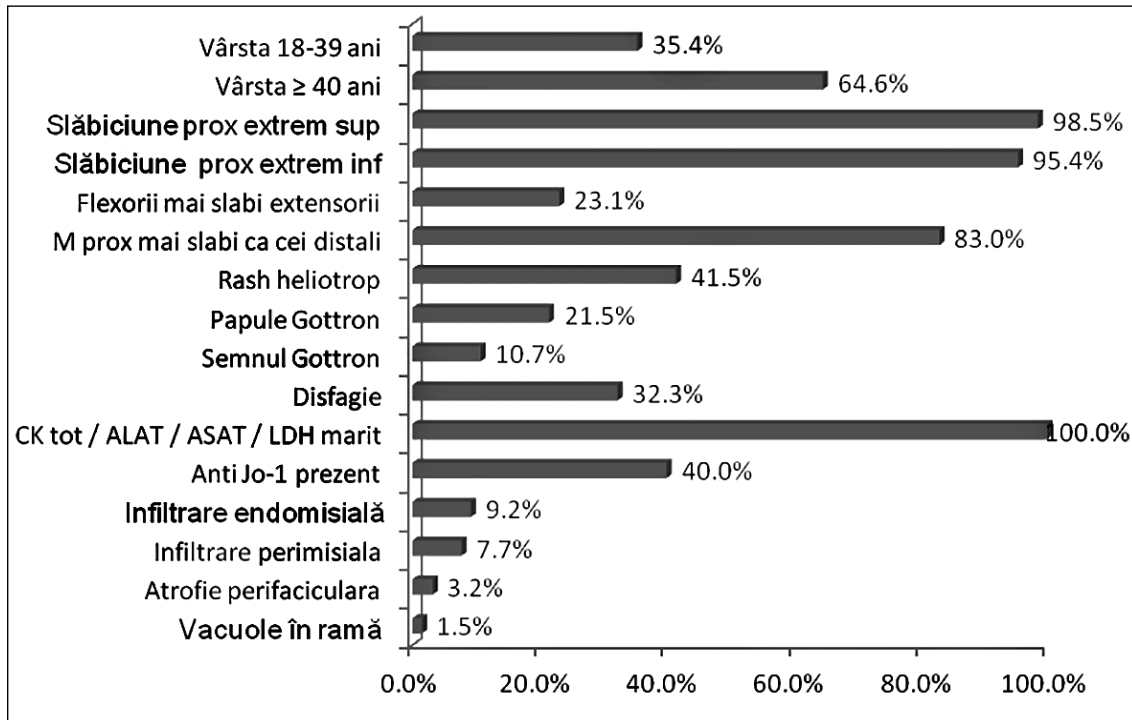


Fig. 1. Distribuția criteriilor ACR/EULAR 2017 la pacienții cu MII

Testemițanu” din 23 mai 2016. Setul de criterii ACR/EULAR 2017 a fost aplicat retrospectiv la pacienții din lotul de studiu. Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin programul MedCalc v.1.2 și Excel.

Rezultate. Lotul de cercetare a fost constituit din 65 pacienți cu vârsta medie $52,9 \pm 13,1$ (iv 25 - 78) ani, raportul femei: bărbați fiind 3,3:1 (tab. 1). Vârsta medie la debutul maladiei a constituit $48,5 \pm 11,1$ (i-v 18-67) ani și cu o durată medie a bolii de $113,8 \pm 68,8$ (iv 6-324) luni.

Din datele prezentate în tabel este evidentă repartiția mediului de reședință a pacienților din lotul de studiu, astfel am constatat o distribuție mai mare a mediului rural - 55,4% cazuri.

În continuare am aplicat criteriile ACR/EULAR 2017 pentru miopatii retrospectiv la pacienții cu diagnosticul de MII. Am analizat datele obținute, rezultatele sunt prezentate în figura 1.

Datele afișate în diagramă prezintă că la 35,4% din pacienți simptomele clinice tipice au apărut la vârstă tânără (până la 39 ani) și în 64,6% cazuri debutul bolii a survenit după 40 ani, divizarea fiind conform criteriilor. Din manifestările clinice cele mai frecvente au fost astenia musculară proximală a membrilor superioare și a celor inferioare depistată la 64 (98,5%) și 62 (95,4%) pacienți, respectiv. Expresia cutanată în cadrul lotului de studiu a fost dictată de predominarea rash-ului heliotrop - 27 (41,5%) și papulelor Gottron - 14 (21,5%) cazuri. Prezența disfagiei a fost decelată la 21 (32,3%) pacienți și anticorpii anti Jo-1 de diver-

se nivele au fost depistați în 26 (40,0%) cazuri din 48 investigați. De menționat că elevarea enzimelor musculare a fost prezentă la toți pacienții. Biopsia musculară, conform noului set de criterii, fiind opțională a fost efectuată la 11 (16,9%) pacienți cu MII, dintre care infiltrare endomisială și perimisială a fost identificată în câte 6 (9,2%) și 5 (7,7%) cazuri, respectiv. Referitor la numărul de criterii prezente la pacienți am identificat că în mediu pacienții din lotul de studiu au întrunit $7,3 \pm 1,4$, variind de la 5 la 11 criterii, echivalent a $91,6 \pm 14,5$ procente. Am fost interesați să analizăm variația în mediu a numărului de criterii în dependență de durata bolii: grupul 1 - până la 24 luni (MII precoce) și grupul 2 peste 25 luni - maladie tardivă, astfel pacienții din grupul 1 au întrunit $6,7 \pm 1,3$, iar cei din grupul 2 - $7,4 \pm 1,4$ criterii ($p > 0,05$).

Discuții

Criteriile de clasificare și diagnostic a MII sunt esențiale atât pentru stabilirea diagnosticului definit cât și a criteriilor de includere în studiile clinice. În setul de criterii ale MII de clasificare EULAR/ACR 2017 s-au făcut modificări importante ale celor existente și au fost propuse subtipurile noi ale miopatiilor. Noile criterii de clasificare EULAR/ACR prevăd un scor cu o probabilitate de mai mult de 90% de a stabili diagnosticul de miopatie definit. Aceasta oferă flexibilitate medicilor în ceea ce privește indicarea tratamentului sau includerea în diferite tipuri de studii. Printre limitările la elaborarea criteriilor, declarate de către experți au fost durata cercetării de peste 10 ani

în care au fost colectați pacienții, miopatiile fiind atribuite grupului de boli rare, lipsa datelor despre anticorpii anti Jo-1, care este o cercetare recent inclusă în criterii. Astfel validarea criteriilor noi a fost realizată la circa 40 de ani după emiterea criteriilor Bohan și Peter, 1975.

În cercetarea efectuată am aplicat criteriile noi, validate pentru miopatii, astfel $91,4 \pm 14,5\%$ obținute în studiul nostru indică un nivel înalt al diagnosticului definit de MII. Debutul bolii cu vârsta peste 40 ani a predominat la pacienții (64,6%) din lotul de studiu, rămâne caracteristică a bolii, ceea ce înlesnește diagnosticul. De asemenea prezentarea clinică cu specificarea slăbiciunii musculare axată pe porțiunea proximală a centurii scapulare și pelviene, 64 (98,5%) și 62 (95,4%) pacienți, respectiv, facilitează acest diagnostic. Deși în lotul de studiu disfagia și anticorpii anti Jo-1 au fost la o treime, importanța acestora este dictată de atribuirea unui punctaj semnificativ în setul de criterii, crescând probabilitatea diagnosticului.

Concluzii

Criteriile noi de diagnostic și clasificare ale mio-

patiilor inflamatorii idiopatice sunt ușor de aplicat și interpretat, fiind utile în examinarea acestor pacienți.

Bibliografie

1. Bohan A., Peter J. B. *Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1975, 292, pp. 344–7.
2. Bohan A., Peter J. B. *Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)*. N Engl J Med, 1975, 292, pp. 403–7.
3. Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathies. Available from: <http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>.
4. Hočevar A. et al. *Performance of the 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies in clinical practice*. Ann Rheum Dis., 2017.
5. Lundberg I. E. et al. *International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups*. Ann Rheum Dis., 2017, 76(12), pp. 1955–1964.

ASPECTE ÎN UTILIZAREA COMPUTERULUI DE CĂTRE TINERI

Elena Ciobanu¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Cătălina Croitoru¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Tatiana Crițcaia² – profesor la disciplina Igiena generală, grad didactic unu,

Tamara Anghel¹ – studentă, anul V, Specialitatea Sănătate Publică.

1 – Catedra de igiena generală, USMF „Nicolae Testemițanu”

2 - Centrul de Excelență în Medicină și Farmacie „Raisa Pacalo”

tel.: +373 793 99 610, elena.ciobanu@usmf.md

Rezumat

Computerul, indiferent de utilizarea sa, constituie un important factor de stres pentru creierul uman. Tinerii pot sta ore întregi în fața computerului, uitând de sine, făcând prea puține pauze. Această activitate prelungită poate crea probleme oculare, musculo-scheletale, psihologice etc. A fost efectuată o cercetare cu scopul de a evidenția impactul utilizării computerului de către tineri. În studiu au participat 112 elevi-studenți, cu vârsta medie $18,8 \pm 0,9$ ani. Au fost evidențiate anumite aspecte problematice în utilizarea computerului de către tineri: vârsta fragedă, timpul petrecut în fața monitorilor, condițiile și cauzele utilizării computerului, diminuarea capacităților intelectuale, perturbarea activităților sociale, impactul asupra sănătății. Utilizarea greșită și necorespunzătoare a computerului poate aduce prejudicii ireparabile sănătății.

Cuvinte-cheie: computer, dependență, risc, sănătate.

Summary. Aspects in the use of the computer by young people.

The computer, irrespective of its use, is an important stress factor for the human brain. Young people can spend hours in front of the computer, forgetting about themselves, taking too few breaks. This prolonged activity can cause eye, musculoskeletal, psychological problems, etc. Research has been conducted to highlight the impact of computer use on young people. The study included 112 students, with an average age of 18.8 ± 0.9 years. Some issues of computer use by young people have been highlighted: early age, time spent in front of monitors, conditions and causes of computer use, decrease

of intellectual capabilities, disruption of social activities, the impact on health. Incorrect and inappropriate use of computer can cause irreparable harm to one's health.

Key words: computer, addiction, risk, health.

Резюме. Аспекты использования компьютера молодежью.

Компьютер, независимо от его использования, является важным фактором стресса для человеческого организма. Молодые люди могут проводить часы перед компьютером, забывая о себе, делая слишком мало перерывов. Эта длительная деятельность может вызвать глазные, мышечно-скелетные, психологические проблемы и т. д. Было проведено исследование, с целью подчеркнуть влияние компьютеров на молодых людей. В исследовании приняли участие 112 студентов, средний возраст которых составлял $18,8 \pm 0,9$ года. Были освещены некоторые проблемы использования компьютера молодыми людьми: ранний возраст, время, проведенное перед мониторами, условия и причины использования компьютеров, снижение интеллектуальных способностей, воздействие на здоровье. Неправильное и нерациональное использование компьютера может нанести непоправимый вред здоровью.

Ключевые слова: компьютер, зависимость, риск, здоровье.

Introducere

Utilizarea computerelor fie staționare, fie portabile, generează numeroase controverse în ultimii ani. Profesia, plăcerea, necesitatea sau dependența sunt cele mai frecvente scuze invocate de către tinerii care își petrec o mare parte a timpului în fața computerului. Aceștia nu-și pot concepe viața fără computer, iar interdicerea accesului la internet sunt asemuite unor traume psihologice severe. Utilizarea în exces a computerului, internetului și lumii virtuale poate duce la dezvoltarea unui atașament anormal, patologic, care este încadrat de către specialiști în categoria adicțiilor – dependență de computer [3]. Un studiu condus de Annenberg Public Policy Center din Washington (2002) arată că majoritatea părinților care au un computer acasă sunt îngrijorați de eventuala influență negativă asupra dezvoltării copiilor [1]. Utilizarea îndelungată a computerului este un important factor de risc asupra stării fizice, dezvoltării psiho-cognitive, dezvoltării relațiilor și a interacțiunii sociale, perceperea realității etc. [11,14]. În unele cazuri, când computerul este principalul instrument al muncii, în urma utilizării îndelungate, acesta poate deveni un factor stresogen determinant de tulburări psihologice. De altfel, sindromul de tunel carpian a fost recent recunoscut în Olanda drept boală profesională, ca rezultat al folosirii intensive a tastaturii [7]. De aceea, fenomenul dat prezintă interes de studiu pentru medicii din domeniul Sănătății Publice atât pentru evidențierea urmărilor cauzate de utilizarea îndelungată a computerului, cât și pentru elaborarea unor recomandări și complexe de măsuri de prevenție.

Material și metode

A fost proiectată o cercetare epidemiologică transversală, utilizând metoda descriptivă și analitică. În studiu au participat elevii-studenți ai Centrului de Excelență în Medicină și Farmacie „Raisa Pacalo”

din Chișinău, Republica Moldova. Cercetarea a fost realizată în perioada 2015-2016 și a presupus obținerea acordului informat direct de la studenți. Participarea în studiul dat a fost absolut voluntară, benevolă. Echipa de cercetare a asigurat confidențialitatea și anonimatul participanților. În acest scop, a fost elaborat un instrument complex de colectare a datelor. Chestionarul a cuprins 82 de întrebări structurate în 15 compartimente tematice: date generale, acces la computer (PC), timpul petrecut la PC, tipurile de activitate la PC, dependența de PC, aspecte psihologice, influența PC-ului asupra capacităților intelectuale, starea de sănătate, dereglări ale vederii, concordanța cu caracteristicile PC-ului, riscurile utilizării PC-ului, cunoașterea regulilor de lucru la PC și aspectelor ergonomice, atitudinea față de E-learning, aplicarea tehnicilor de reducere a stresului vizual, feed-back-ul și receptivitatea. Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată utilizând programele EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultate și discuții

În studiu au participat 112 elevi-studenți ai anului II de studii, cu vârsta medie $18,8 \pm 0,9$ ani, intervalul de vârstă a fost încadrat în limitele 15-24 ani. Conform criteriului de gender, 84,8% (95 persoane) de respondenți au fost femeii și 15,2% (17 persoane) – bărbați. Dintre toate persoanele cercetate, 62,5% (70 persoane) sunt din mediul urban, iar 37,5% (42 persoane) – din mediul rural.

Utilizarea frecventă și pe termen îndelungat a computerului și modul sedentar de viață determinat de utilizarea lui pot cauza modificări ample în parametrii fiziologici și psihologici ai organismului. Utilizarea îndelungată a computerului este un important factor de risc în dezvoltarea obezității. Diverse studii efectuate în SUA și UE au evidențiat faptul că timpul

petrecut în fața computerului (5 ore/zi și mai mult) este direct asociat cu dezvoltarea obezității la populația tânără[10]. Media indicelui masei corporale (conform criteriilor OMS) la respondenții de gen feminin incluși în studiu a constituit $21,40 \text{ kg/m}^2$ (intervalul $16,8 - 29,07 \text{ kg/m}^2$), iar la respondenții de gen masculin – $22,52 \text{ kg/m}^2$ (intervalul $16,41 - 26,17 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,001$), ceea ce atestă o masă corporală normală în ambele cazuri.

Societatea modernă și progresul tehnico-științific impun tinerilor anumite comportamente legate de distracție, instruire, mediu, familie. În acest context, posesia sau lipsa computerului a devenit o carte de vizită în societate. Toți respondenții incluși în studiul nostru au afirmat că dețin cel puțin unul din variantele de computere: computer staționar, laptop, tabletă, smartphone, iPhone, iPad. În 84,8% cazuri toate dispozitivele au avut conexiune la Internet. Arealul utilizării computerului de către respondenți a fost destul de variat: acasă, în stradă, la ore, în locuri publice etc.

Persoanele incluse în studiu au menționat că au început să utilizeze computerul de la vârsta mai mică de 10 ani în 5,4% cazuri, 11-15 ani – 45,5% cazuri, 16-20 ani – 47,3% și 21-25 ani – 1,8% cazuri. Timpul petrecut în fața monitorului a evidențiat următoarea situație: de la o oră până la 3 ore își petrec timpul în fața computerelor 42% dintre tineri, 3-5 ore – 34% și 5-10 ore – 24% respondenți. Astfel, trebuie să ne îngrijoreze faptul că un număr impunător de tineri petrec foarte mult timp la computer.

Activitatea la computer a fost condiționată, în mare măsură, de procesul de instruire în 79,5% cazuri, care, de altfel, în 89% cazuri a fost un mijloc eficient de învățare.

Dependența de computer este un termen relativ nou, introdus de către M. Shotton în 1989 [12]. Primele semne de alarmă cu privire la dependența de jocurile pe computer sau de Internet au fost trase încă din anii 1980. Comportamentul adictiv este conștientizat la un moment dat de către tineri ca o problemă tot mai serioasă pentru propria persoană sau pentru cei din jur, dar totuși ei nu renunță la el [4]. Probleme legate de dependență, adicție, comportament dependent (adictiv) implică o analiză mai profundă a conceptelor actuale. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că respondenții au tendință de a utiliza computerul și Internetul în exces în diverse situații, precum comunicarea virtuală, luarea mesei în fața computerului, jocuri online, petrecerea timpului liber, navigarea pe internet pentru informare și instruire etc. Majoritatea tinerilor s-au pronunțat în favoarea computerului invocând următoarele situații benefice în opinia lor: facilitarea comunicării, informare non-stop, numeroase tehnici de relaxare, ușurarea procesului de învățare și

educarea continuă. Contrar celor expuse, respondenții au declarat și efecte negative legate de utilizarea în exces a calculatorului: dificultăți în comunicarea reală, dificultăți de atenție, afectarea capacității de concentrare, imitație, probleme de însușire a materiei, violență și agresivitate. Drept rezultat al utilizării frecvente a computerului, studiul nostru a evidențiat influența acestuia asupra capacităților intelectuale ale utilizatorului. Astfel, în 51,8% cazuri capacitățile intelectuale au crescut, în 3,6% – au diminuat, în 10,7% cazuri – au rămas la același nivel și 28,6% dintre respondenți nu au semnalat nicio schimbare.

Studiile demonstrează că aproximativ 30% de persoane, care utilizează computerul la locul de muncă, manifestă următoarele simptome: dureri, rigiditate, amorțeală, furnicături, usturimi, prevalent în regiunea cervicală 17%, a umărului 11%, a cotului 8%, a articulației mâinii 20% [8,13]. Rata pozitivă de manifestare a simptomelor este condiționată de durata de muncă la computer (mai ales dacă munca presupune efectuarea unor mișcări repetitive), postura de muncă incorectă, vârsta persoanei, stagiul de muncă și modul de viață [2,9]. La fel, o prevalență a manifestării simptomelor se observă la femei față de bărbați [5]. În studiul nostru, circa 58% dintre tinerii participanți au acuzat dureri de cap în cazul în care petrec mult timp în fața computerului, 64,2% au acuzat dureri de spate, iar 26,8% – dureri de gât. De asemenea, în timpul lucrului îndelungat la computer, respondenții au observat variații de temperatură a corpului și tegumentelor – 25,9% cazuri, fapt condiționat de undele emise de computer și de suprasolicitația organismului.

Este cunoscut faptul că mulți tineri utilizează computerul nemijlocit înaintea somnului, adică se expun luminii intense a monitorului, putem presupune și o dereglare a somnului. Studiile arată că lumina, în special cea de culoare albastră, inhibă sinteza de melatonină, care este un hormon cu rol major în organismul uman.

Fiind în contact continuu și îndelungat cu monitorul computerului, organul văzului la fel este afectat [7]. Studiile au arătat că la 64-90% dintre utilizatorii computerului se manifestă anumite simptome de gravitate variată. Toate aceste simptome în sumă, având manifestare diferită, însă cauze comune, au fost reunite sub termenul – sindromul văzului de calculator, care primar se manifestă prin xerofthalmie, senzație de iritație, privire încețoșată, senzație de oboseală și disconfort al globului ocular, senzații de nisip în ochi, arsură, usturime, iar în stadii avansate poate duce la afecțiuni degenerative ale ochiului, precum: miopie, diplopie, fotofobie, focusare și adaptare îngreunată și glaucom, chiar cefalee[10].

În acest context, în studiul nostru 39,3% dintre respondenți au acuzat dereglări ale vederii. Diverse senzații neplăcute acuză respondenții din partea ochilor în timpul lucrului la computer. Astfel, 19,6% acuză înțepături în ochi, 27,7% – usturime a ochilor, 8% – uscăciune a ochilor, 8% – senzație de nisip în ochi, 27,7% – vedere încețoșată, 7,1% – vedere dublă și 20,5% – mâncărima pleoapelor.

Creșterea dependenței de computer în activitățile cotidiene și la locul de studii sau muncă duc la creșterea numărului de persoane care suferă de dereglări din partea aparatului vizual și, conform aprecierilor, acest număr urmează să crească.

Concluzii

În timpul erei moderne este imposibil de evitat informatizarea populației. Computerele sunt prezente în toate domeniile de activitate a oamenilor. Din păcate, computerele nu ne fac mai sănătoși, ci din contra utilizarea lor greșită și necorespunzătoare poate aduce prejudicii ireparabile sănătății.

Informarea și educarea tinerilor în această privință este de o importanță incontestabilă, deoarece este mai ușor și mai puțin costisitor să previi decât să tratezi.

Bibliografia

1. Annenberg Public Policy of the University of Washington: Media and the Developing Child, 2002. <http://www.annenbergpublicpolicycenter.org/Default.aspx>
2. Brage S., Bjerkedal T. *Musculoskeletal pain and smoking in Norway*. Journal of Epidemiology and Community Health, 1996, 50(2), p.166-169.
3. Croitoru Cătălina. *Computerul și efectele lui asu-*

pra organismului copiilor. Print-Caro, Chișinău, 2015, 345 p.

4. Cromie W. *Computer Addiction Is Coming Online*. HPAC - Harvard Public Affairs & Communications, 2010. www.computeraddiction.com
5. Ekman A., Andersson A., Hagberg M. *Gender differences in musculoskeletal health of computer and mouse user in the Swedish workforce*. Occupational Medicine, 2000, 50 (8), p. 608-613.
6. Izquierdo N., Townsend W. *Computer Vision Syndrome*. Medscape Reference: Drugs, Diseases & Procedures. WebMD LLC, 2012.
7. Marvin C. *When Old Technologies Were New*. New York: Oxford University Press. Potenza MN, 1988.
8. Mohamed A., Sathiyasekaran B. *Computer Professional and Carpal Tunnel Syndrome*. International Journal of Occupational Safety and Ergonomics, 2006, 12(3), pp.319-325.
9. Pirouzi S., Ghanbari A., Pouya F. *The prevalence of musculoskeletal pain in male cigarette smoking students at Shiraz university of medical sciences*. Addict Health, 2011, 3(3-4), pp.125-129.
10. Reddy C. *Computer vision syndrome: a study of knowledge and practices in university students*. Nepalese J. of Ophthalmology, 2013, 5(2), pp.161-168.
11. Sadock B., Sadock V. *Synopsis of Psychiatry – Behavioral Sciences – Clinical Psychiatry*. 9th Ed., Edit. Lippincott Williams și Wilkins, New York, 2003.
12. Shotton M. *Computer Addiction*. Ed. Taylor & Francis, New York, 1989.
13. Tittiranonda P., Burastero S., Rempel D. *Risk Factors for Musculoskeletal disorders among computer users*. Occupational Medicine, 1999, 14(1), pp.17-38.
14. Young K. et al. *Cyber-Disorders: The mental Health Concern for the New Millennium*. CyberPsychology and Behavior, 1999, 2(5), pp.475-479.

EMIGRAREA STUDENȚILOR MEDICINIȘTI – PERICOL REAL PENTRU VIITORUL SISTEMULUI DE SĂNĂTATE DIN REPUBLICA MOLDOVA

¹Leonid Margine – dr. șt. med., conf. univ.,

¹Tudor Grejdean – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹Dorin Spînu – student.

¹Catedra Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Tel. 022205248, sanatatepub@usmf.md

Rezumat

Introducere. „Criza resurselor umane” în sectorul medical este descrisă ca fiind una dintre cele mai stringente probleme în domeniul ocrotirii sănătății la moment. În acest context capătă amploare migrația internațională a medicilor, din țările în curs de dezvoltare spre țările dezvoltate. Și în Republica Moldova există o insuficiență de medici. Am studiat atitudinea studenților și absolvenților USMF „Nicolae Testemițanu” față de emigrație.

Scopul lucrării. Evaluarea atitudinii mediciniștilor studenți și absolvenți față de începerea carierei de medic în Republica Moldova și față de emigrare.

Material și metode. Studiu mixt, longitudinal și transversal. Au fost studiate datele de la Centrul de Calcul al USMF

referitor la admiterea la rezidențiat pe anii 2012-2017. De asemenea au fost chestionați studenții anilor I, III și VI ai USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultate. Rata de continuare a studiilor la rezidențiat este în scădere, în 2017 doar 2 din 3 absolvenți alegând să-și continue studiile în RM. În rândurile studenților ratele celor ce doresc să emigreze este destul de mare, circa 75% intenționând să plece peste hotare. Concluzii: Este necesar de a identifica factorii determinanți ce țin de decizia mediciniștilor studenți și absolvenți de a emigra sau a rămâne și a implementa urgent măsuri de retenție în dependență de acești factori.

Cuvinte-cheie: emigrare, rezidenți, studenți.

Summary. Emigration of medical students – a real threat to the future of the health care system in Republic of Moldova

Introduction. The „human resources crisis” is described as being one of the most important problems in the health care sector of our time. At the same time, the international migration of doctors is increasing, from the developing countries toward the developed ones. There is a shortage of doctors in the Republic of Moldova as well. We studied the attitude of SMPHU students and graduates to emigration.

Objective of the study. To evaluate the attitude of medical students and graduates to the perspective of starting their medical career at home and to emigration.

Material and methods. Mixt study, longitudinal and cross-sectional. We analyzed the data from the Computing Center of the SMPHU regarding the admission results to residency during 2012-2017. We also surveyed the students of SMPHU from years I, III and VI.

Results. The rate of those who continue their studies in RM is decreasing, in 2017 only 2 out of 3 SMPHU graduates chose to continue their studies in RM. Among medical students, the rate of those who want to emigrate are high, 75% willing to emigrate.

Conclusions: It is necessary to identify the determinant factors that influence students or graduates idea of emigrating or continuing home and to implement urgently retention measures based on these factors.

Key words: emigration, rezidents, students.

Резюме. Эмиграция студентов медиков - реальная угроза для будущего системы здравоохранения в Республики Молдова

Введение. „Кризис кадров” в системах здравоохранения одна из важнейших проблем современность. Характерна миграция врачей из развивающихся стран в развитых странах. И в Республике Молдова существует дефицит медицинского персонала. Мы изучили отношение к эмиграции у студентов и выпускников ГУМФ „Николае Тестемицану”.

Цель исследования. Оценка отношения студентов и выпускников медиков к началу медицинской деятельности в Республике Молдова или за её границами.

Материалы и методы. Комбинированное исследование на общей и выборочной совокупность. Были изучены данные из Вычислительного Центра ГУМФ о приёме в резидентуру на 2012-2017 годы. Также были опрошены студенты 1-го, 3-го и 6-го курсов ГУМФ „Николае Тестемицану”.

Результаты. Прогрессивно падает уровень желающих продолжать учёбу в резидентуру в Республике Молдова. Так, в 2017 году только 2 из 3 выпускников выбрали этот путь. Среди студентов уровень желающих эмигрировать довольно высокий и составляет 75%.

Заключения: Необходимо выделить определяющих факторов эмиграции среди студентов и выпускников медиков и разрабатывать механизмы их внедрения в национальную систему здравоохранения.

Ключевые слова: Эмиграция, резиденты, студенты.

Introducere. Conform statisticii OMS, în 2013, la nivel mondial, era o insuficiență de 17,4 milioane de cadre medicale, dintre care 2,6 milioane medici. „Criza resurselor umane” în sectorul medical este descrisă ca fiind una dintre cele mai stringente probleme în domeniul ocrotirii sănătății ale timpului nostru, în contextul în care există deja o conexiune stabilită între asigurări adecvate cu personal medical și rezultatele obținute în domeniul sănătății [3]. O insuficiență de cadre medicale la nivel global pune în pericol calitatea și durabilitatea sistemelor medicale din toată lumea.

Această insuficiență se dezvoltă în contextul glo-

balizării și liberalizării piețelor de muncă și comerciale, ce permite lucrătorilor medicali să-și presteze serviciile în alte țări decât țara lor de origine. Serviciile medicale reprezintă un sector cu creștere rapidă a economiei mondiale, iar globalizarea și creșterea la nivel global a cererii pentru servicii medicale nu doar a stimulat comerțul în domeniul tehnologiilor medicale, dar de asemenea a deschis granițele pentru specialiștii medicali, rezultând migrarea lor internațională [8]. Gradientul de salarizare, de condiții de muncă și de viață întrețin curenții migraționali, care încep din țările în curs de dezvoltare și se termină în țările dezvoltate, precum SUA, Canada, Australia,

Regatul Unit. În țările dezvoltate deficitul de medici este explicat prin creșterea numărului și îmbătrânirea populației, îmbătrânirea generației actuale de medici, distribuția internă ineficientă pe specialități și regiuni geografice, activitatea pe „jumătate de normativ” [2, 4, 9]. Țările în curs de dezvoltare se confruntă cu problema emigrației tinerilor specialiști medicali, sau chiar a absolvenților universităților de medicină – Croația 37%, Serbia 80%, România 82%, Irlanda, 88% [7, 8].

Problemele de personal medical calificat la nivelul sistemului de sănătate al Republicii Moldova sunt bine cunoscute. Destrămarea URSS și declararea independenței Republicii Moldova a fost urmată de o degradare în plan a condițiilor de trai, de muncă și de remunerare profesională. Aceasta a servit ca imbold pentru valul de emigrare a medicilor dintre anii 1997-2002 (figura 1), care a precedat cu puțin timp primul val de emigrație a populației generale din republică. După cum se observă în figura 1, numărul de medici este în continuă scădere.

Studiile realizate care să studieze problema specialiștilor medicali care emigrează sunt prea superficiale pentru a permite formularea unor concluzii [5,6]. Măsurile implementate menite să facă față procesului emigrațional din țară poartă un caracter mai mult empiric. Astfel, este interesantă evoluția atitudinii față de migrație a potențialilor lucrători medicali, inclusiv a studenților și absolvenților USMF „Nicolae Testemițanu”.

Scopul lucrării. Acest articol are ca scop evaluarea atitudinii tinerei generații de medici față de începerea carierei de medic în Republica Moldova și față de emigrație.

Material și metode. Este un studiu mixt, cu component longitudinal și transversal. Ca material de

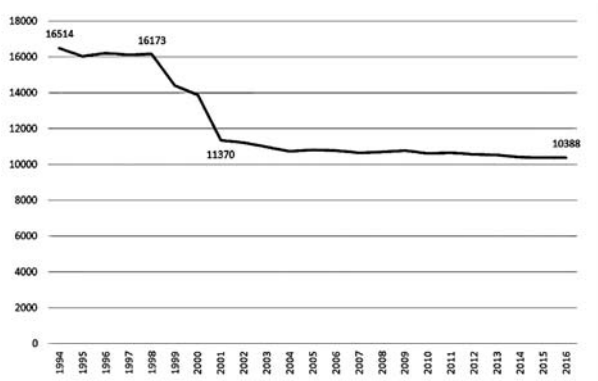


Fig. 1. Numărul absolut de medici înregistrați în sistemul Ministerului Sănătății, 1994-2016 [1]

studiu au servit datele completării locurilor oferite la rezidențiat pe anii 2012-2017 și studenții medici ai USMF „Nicolae Testemițanu”. Studiul completării locurilor la rezidențiat a avut loc longitudinal, fiind colectate date de la Centrul de Calcul al USMF pentru anii 2012-2017 referitoare la planul aprobat de locuri la specialități medicale, numărul total de medici absolvenți și numărul total de rezidenți admiși. Chestionarea studenților USMF reprezintă componenta transversală, și a avut loc în primul semestru al anului de studii 2017-2018 în rândurile studenților din anii I, III și VI. Volumele reprezentative au fost calculate folosind formula propusă de P. Mureșan, luând în considerare numărul total de studenți autohtoni în fiecare an. Omogenitatea s-a asigurat prin alegerea aleatorie a grupelor din toate torențele chestionate. Datele au fost stocate și prelucrate cu ajutorul programului Microsoft Excel 2016.

Rezultate și discuții. În urma procesării datelor primare obținute de la Centrul de Calcul al USMF pentru anii 2012-2017 am obținut date, care sunt prezentate în tabelul 1 și figura 2. Tabelul 1 prezintă abordarea absolvenților USMF „Nicolae Testemițanu” față de admiterea la rezidențiat în perioada 2012-2017. În figura 2 este redată schematic evoluția raportului numărului total de rezidenți admiși (specialități medicale) către numărul de absolvenți ai facultății Medicină Generală a USMF „Nicolae Testemițanu”. Se observă că în ultimii există o tendință negativă în ce privește ocuparea locurilor de rezidențiat. În 2017 raportul rezidenților admiși în anul I către medici absolvenți a atins valoarea 64,6%, urmând o scădere cu aproape 30% timp de 5 ani, dintre care 20% în ultimii 2 ani. În 2017 fiecare al 3-lea absolvent al USMF nu și-a continuat instruirea profesională în Republica Moldova.

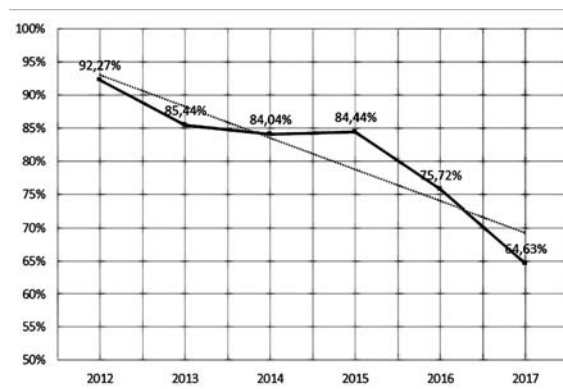


Fig. 2. Raportul numărului total de rezidenți admiși (specialități medicale) către numărul de absolvenți ai facultății Medicină Generală a USMF „Nicolae Testemițanu”

Tabelul 1.

Numerele absolute de mediciști-absolvenți și rezidenți admiși în anul I, planul de admitere la rezidențiat și raportul rezidenților admiși în anul I la numărul de mediciști-absolvenți, perioada 2012-2017

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Mediciști-absolvenți autohtoni	388	474	495	392	416	410
Plan admitere rezidențiat, total	391	440	507	395	416	417
Rezidenți, admiși anul I, total	358	405	416	331	315	265
Rap. rezidenți anul I/absolvenți	92,27%	85,44%	84,04%	84,44%	75,72%	64,63%

Aceste date fac abstracție de la acei rezidenți, care deși au fost admiși în anul I, și-au depus actele și peste hotare, cel mai frecvent în România, unde admiterea are loc mai târziu și ar mai putea pleca. În acest context, indicatori prezentați referitori la rezidenți ar putea fi și mai mici. Luând în considerare deficitul de personal deja existent în republică și faptul că o bună parte din medici deja au atins sau urmează să atingă în scurt timp vârsta de pensionare, suplینirea deficitului cu personal tânăr ar trebui să fie o prioritate. Totuși, aceasta nu va putea avea loc din cauza lipsei dorinței tinerei generații nu doar de a continua, ci chiar de a-și începe cariera profesională în Republica Moldova. Atitudinea absolvenților față de admiterea la rezidențiat anunță prin sine o criză gravă de personal medical calificat în anii ce urmează. Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina factorii determinanți pentru absolvenți pentru a-și continua studiile în RM și a-și începe cariera de medic acasă și a evalua impactul acestor factori.

Pentru a afla atitudinea studenților față de emigrare și evoluția acesteia de-a lungul anilor, au fost chestionați studenții USMF din anii I, III și VI. În anul I au fost validate 211 chestionare. Dintre aceștia, 144 studenți și-au arătat intenția de a emigra, ce reprezintă 68,25%. În anul III, din 185 de persoane cu chestionare validate, 153 au răspuns că au intenția de a emigra, sau 82,70%. În anul VI, din 210 chestionare validate, 157 conțineau răspuns afirmativ la întrebarea dacă intenționează să emigreze, adică 74,76%,

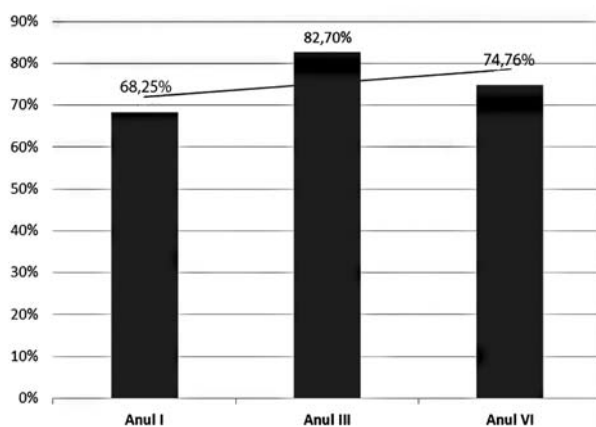


Fig 3.

ceea ce înseamnă că doar 1 din 4 și-ar dori să activeze ca medic în RM. Datele sunt prezentate schematic în figura 3. Se observă evoluția în clopot a valorilor, dar totuși cu tendință slab pozitivă între anul I și anul VI. În rândul categoriilor analizate, factorii „de risc” care să predisună un student din anul VI să emigreze ar fi sexul masculin, cei necăsătoriți, proveniența urbană, familia părinților completă, ambii părinți angajați și rezultate academice bune. Factori „protectivi” ar fi genul feminin, statut marital – căsătorit, proveniență rurală, de la sud, familia părinților incompletă, părinți neangajați, rezultate academice relativ mai rele. Judecând în baza categoriilor ce predispun spre a emigra sau de a rămâne se poate afirma că sunt predispuși a rămâne cei cu o povară socială mai mare, pe când cei fără careva piedici sociale sunt mai predispuși să plece.

Se observă, totuși, aceste valori sunt mult mai mari decât ratele celor ce nu-și urmează studiile la rezidențiat. Acest fapt trebuie interpretat corect, luând în considerare și alte criterii decât dorința de a emigra, care au rol determinant în alegerea locului de continuare a studiilor. Totuși, aceste date demonstrează ca există teren pe care să putem aștepta așa rate mici de ocupare a locurilor la rezidențiat.

Concluzii:

1) Rata de completare a locurilor oferite la rezidențiat este în continuă scădere, în 2017 fiecare al 3-lea absolvent alegând să nu-și continue instruirea în Republica Moldova.

2) În rândurile studenților anului VI de la USMF „Nicolae Testemițanu” doar 1 din 4 și-ar dori să-și înceapă cariera de medic în Republica Moldova. Factorii „de risc” care să predisună un student din anul VI să emigreze ar fi sexul masculin, cei necăsătoriți, proveniența urbană, familia părinților completă, ambii părinți angajați și rezultate academice bune.

3) Studii suplimentare sunt necesare pentru a cerceta care sunt factorii determinanți ce influențează decizia mediciniștilor și absolvenților de a emigra sau a rămâne și care este impactul acestor factori.

4) Este necesară elaborarea și implementarea urgentă a unor politici de retenție pentru absolvenți și tineri specialiști, pentru a evita o criză de personal medical în viitor.

Bibliografie:

[1] Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova, anul 2016. Resursele ocrotirii sănătății, Raport Centrul Național de Management în Sănătate, Chișinău, 2017.

[2] Bundesartzeckammer, Ärzttestistik 2016: Die Schere zwischen Behandlungsbedarf und Behandlungskapazitäten öffnet sich. <http://www.bundesartzeckammer.de/ueber-uns/aerzttestistik/aerzttestistik-2016/>. [Accesat 11 02 2018].

[3] Global strategy on human resources for health: workforce 2030, Raport OMS, 2016.

[4] Health workforce needs, demand and shortages to

2030: an overview of forecasted trends in, Raport OMS, 2016.

[5] Health Workers Who Migrate from the Republic of Moldova to Work in Italy and Other European Union Countries, Raport OMS, Copenhaga, 2014.

[6] Jelamschi Nicolae et al. Destinații prioritare pentru recunoașterea diplomelor medicale eliberate de instituțiile de învățământ medical din Republica Moldova, Chișinău, 2013.

[7] P. G. et al. *Ireland's medical brain drain: migration intentions of Irish medical students*. Human Resources for Health, 2015, vol. 13, nr. 11.

[8] Șoimita Mihaela Suciuc et al. *Physician migration at its roots: a study on the emigration preferences and plans among medical students in Romania*. Human Resources for Health, 2017, vol. 15, nr. 6.

[9] The Complexities of Physician Supply and Demand 2017 Update: Projections from, Raport Association of American Medical Colleges, 2017.

MALADIILE CRONICE - FACTOR DETERMINANT ÎN PROVOCAREA BOLII CRONICE DE RINICHI

¹Tudor Grejdean – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹Leonid Margine - dr. șt. med., conf. univ.,

¹Alexei Rusu – asist. univ.,

¹Vlad Badan - asist. univ.

Catedra Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu”,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +79256735, sanatatepub@usmf.md

Rezumat

Maladiile cronice au un impact negativ atât asupra pacientului (stare fizică, psihică, calitatea vieții), cât și asupra întregii societăți (aspect social și economic). Una dintre complicațiile acestor maladii poate fi boala cronică de rinichi care actualmente, comparativ cu deceniile anterioare, este mai frecvent diagnosticată. În această lucrare au fost efectuate două studii: unul retrospectiv pe baza la 100 fișe de observații și unul prospectiv pe 100 pacienți, toți din mediul rural, cu vârsta mai mare de 18 ani, internați în Secția Nefrologie a Spitalului Clinic Republican. Din populația generală predomină ușor femeile, vârsta medie a loturilor este de 52,15 ani, iar categorii profesionale sunt variate. Cele mai frecvente maladii cronice asociate cu boala cronică de rinichi s-au dovedit a fi hipertensiunea arterială, hepatitele virale cronice și bolile autoimune. În ambele studii au prevalat pacienți cu boala cronică de rinichi stadiul I și II. De asemenea, la jumătate dintre pacienți, din cadrul studiului prospective, s-au identificat diferit grad al depresiei, dominant fiind numărul celor cu depresie severă.

Cuvinte-cheie: maladii cronice, boală cronică de rinichi.

Summary. Chronical diseases- the determinant factor that induces chronical renal diseases.

Chronic diseases have a negative impact on the patient (physical state, mental quality of life) and on the society (socially and economically). One of the complications of these diseases can be chronic kidney disease that currently, compared to previous decades, is more frequently diagnosed. In this paper we were conducted two studies: a retrospective one base on 100 medical records and a prospective survey on 100 patients. All patients was older than 18 years, exclusively from rural areas, admitted in Nephrology Department of the Clinical Republican Hospital. Median age was 52.15 years. Patients were from different professional categories and women had a slightly higher rate. The most common chronic diseases associated with chronic kidney disease are: hypertension, chronic viral hepatitis and autoimmune diseases. In both surveys predominated patients with chronic kidney disease stage I and II. Also, in the half of the patients in prospective trial was identified various degrees of depression, dominating the number of those with severe depression.

Key words: chronic diseases, chronic renal disorders

Резюме. Не специфические хронические заболевания – ведущий фактор развития хронических почечных заболеваний.

Хронические заболевания оказывают негативное воздействие как на пациента (физическое состояние, психическое качество жизни), так и на общество в целом (социальный и экономический аспект). Одним из осложнений данных заболеваний является хроническая болезнь почек, которая в настоящее время, по сравнению с предыдущими десятилетиями, чаще диагностируется. В данной работе мы провели два исследования: ретроспективное, включающее 100 историй болезни, и перспективное, которое основывалось на опросе 100 пациентов, проживающих в сельской местности, старше 18 лет, поступивших в Республиканскую Клиническую Больницу, в отделение Нефрологии. Наблюдается небольшое преобладание женщин среди населения в целом; средний возраст всех испытуемых составляет 52,15 лет, сфера деятельности варьирует. Было установлено, что наиболее распространенными хроническими заболеваниями, связанными с хронической болезнью почек считаются: артериальная гипертензия, хронический вирусный гепатит и аутоиммунные заболевания. В обоих исследованиях преобладали пациенты с хронической болезнью почек в стадии I и II. Кроме того, у половины пациентов из перспективного исследования были выявлены различные степени депрессии, большинство из которых страдали тяжелой формой заболевания.

Ключевые слова: хронические заболевания, хроническая болезнь почек.

Introducere

Termenul de maladie cronică se atribuie unui grup de boli care tind să fie de lungă durată și au efecte persistente, sunt frecvente și costisitoare, însă pot fi prevenite și controlate în evoluție.

Maladiile cronice au impact negativ atât asupra pacientului (starea fizică, psihică, calitatea vieții), cât și asupra întregii societăți (aspect social și economic) [5]

Apariția și evoluția acestora depind de mai mulți factori:

- modificabili: tabagismul, reducerea activității fizice, obiceiuri alimentare proaste, stresul
- nemodificabili: vârsta, sexul, predispoziția genetică, reactivitatea organismului.

Desinestătător acești factori nu sunt într-atât de periculoși, însă în tandem aceștia pot induce o maladie cronică cu afectarea organelor și/sau a sistemelor de organe. Vârsta joacă un rol deosebit de important în apariția și evoluția maladiilor cronice deoarece modificările metabolice, procesele degenerative creează un substrat perfect. Astfel vorbind, conform datelor Centers for Diseases Control, în anul 2011, 88% din populația americană cu vârsta de peste 65 ani suferă cel puțin de o maladie cronică [6,7].

Printre cele mai frecvente maladii cronice la momentul actual se enumeră: bolile cardio – vasculare, diabetul zaharat și obezitatea, boli pulmonare, cancerul, boli musculo-scheletale, boli ale sistemului nervos central.

Persistența în timp a acestor maladii cronice duc la modificări ireversibile în organismul pacientului care provoacă apariția complicațiilor ce pot invalidiza sau chiar duce la deces.

Printre aceste complicații este și boala cronică de rinichi care, în ultimul timp, este întâlnită mai frecvent comparativ cu deceniile anterioare [7,8].

Impactul social al BCR este cu atât mai mare cu

cât afectează și tineretul, și persoanele apte de muncă, diminuând semnificativ calitatea vieții lor (pacienții cu BCR pot avea reacții diferite față de maladiea cu care se confruntă: neîncrederea în sine, labilitatea emoțională, pesimismul pot declanșa reacții neașteptate, uneori chiar de intensitate psihotică) și starea fizică (se reduce capacitatea fizică până la pierderea definitivă a acesteia) [1,2,8].

La polul opus, îmbătrânirea populației și ponderea în creștere a diabetului zaharat condiționează majorarea anuală cu 10 – 20 % a numărului pacienților cu BCR stadiul terminal, care necesită tratament de substituție a funcției renale [1,8].

Pe de altă parte, cheltuielile pe care le suporta sistemul de sănătate sunt enorme. Actualmente, numărul pacienților aflați la tratament de substituție a funcției renale depășește cifra de 2 mln de persoane pe plan global. Circa 2/3 dintre ei sunt tratați cu hemodializă, 10 % prin dializă peritoneală și aproximativ 1/4 supraviețuiesc datorită transplantului renal [4,7]. Costul tratamentului adecvat la etapa actuală al pacientului dializat este foarte înalt și atinge 30.000 – 50.000 de dolari în țările occidentale. Costul mai redus, de 2 – 3 ori, de tratament dialitic în țările în curs de dezvoltare și cele cu economie în tranziție se explică prin aplicare limitată a opțiunilor terapeutice existente în domeniu și este asociat cu înrăutățirea evidentă a calității vieții pacienților. Costul transplantului renal și al terapiei imunosupresive este mai mic în comparație cu tratamentul prin dializă, dar implementarea mai largă a acestei modalități de substituție a funcției renale este limitată de deficitul de organe [3,4].

Scopul studiului. Evaluarea aspectelor medico – sociale a maladiilor cronice ce pot provoca boală cronică de rinichi la populația din mediul rural.

Material și metode. Studiul a fost proiectat pentru a culege informații dintr-un eșantion de 100

de persoane din mediul rural, cu vârsta mai mare de 18 ani, din diferite localități ale Republicii Moldova, aceștia fiind pacienți din secția de Nefrologie a Spitalului Clinic Republican. Pentru efectuarea acestei lucrări au fost folosite următoarele materiale: 100 de chestionare pentru pacienți, date din 100 de fișele de observație a pacienților, date statistice despre numărul pacienților cu boală cronică de rinichi internați în secțiile Nefrologie și Dializă a Spitalului Clinic Republican în perioada dintre anii 2012 – 2016, surse din literatura de specialitate referitor la tema dată. Studiul efectuat și a propus să studieze, din aspect medico-social, morbiditatea și mortalitatea prin BCR, să analizeze factorii de risc la pacienții cu BCR, să elaboreze măsuri de profilaxie ce ar contribui la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu BCR.

Rezultate și discuții. În studiul retrospectiv au fost incluși 100 de pacienți cu predominare neînsemnată a numărului sexului feminin (54%) față de cel masculin (46%), vârsta medie a constituit 51,18 ani, mulți dintre ei din categoria de vârstă aptă de muncă (72%), mai mulți din centrul (46%) și mai puțini din sudul republicii (22%) cu profesii variate. Dintre aceștia majoritatea sunt căsătoriți (86%) și au câte 2 copii (54%). Fumătorii au constituit 28%.

Mai mult de jumătate din numărul pacienților nu au grad de dizabilitate fizică (54%), însă dintre acei care o au predomină numărul celor cu grad accentuat (34%).

Conform stadiului BCR stabilit domină numărul celor cu stadiul I (40%), urmat de cei cu stadiul III (32%), apoi cei cu stadiul V (14%), stadiul IV (8%) și cei cu stadiul II (6%).

La capitolul maladii concomitente predomină numărul celor cu hipertensiune arterială (70%), apoi cei cu hepatită virală cronică (29%), urmați de cei cu boli autoimune (16%) ceea ce denotă o strânsă corelație cu factorii de risc în declanșarea și progresia BCR.

În studiul prospectiv au fost incluși 100 de pacienți cu predominare ușoară a sexului feminin (52%), vârsta medie constituie 53,12 ani.

Conform stadiului BCR stabilit o treime o constituie pacienții cu stadiul II (30%), altă treime – cei cu stadiul III (24%), apoi cei cu stadiul I (22%), urmați deopotrivă de cei cu stadiul IV și V (câte 12% pentru fiecare).

Analizând răspunsurile acestora observăm că jumătate dintre pacienți nu suferă de depresie (50%) dintre care 60% sunt bărbați, cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 ani (16%) și stadiul BCR II (20%) și III (18%).

Numărul celor care înregistrează depresie ușoară este relativ mic (12%) deopotrivă la ambele sexe, cu vârsta între 60 – 69 ani (8%), iar stadiul BCR stabilit II (8%) și III (4%).

Dintre cei care au depresie moderată (16%) predominant sunt femeii (62,5%) cu vârsta ≥ 70 ani (8%) și stadiul BCR III (10%).

Printre cei care suferă de depresie severă (22%) de asemeni sunt predominant femeii (72,72%) cu vârsta cuprinsă între 50 – 59 ani și ≥ 70 ani (câte 8 % pentru fiecare), cu stadiul BCR V (12%) și IV (8%).

Concluzii:

1. Cele mai frecvente maladii cronice asociate cu boală cronică de rinichi sunt hipertensiunea arterială, hepatitele virale cronice și bolile autoimune. Predomină ușor numărul femeilor, vârsta medie a loturilor este de 52,15ani, dintre care 72% sunt persoanele cu vârsta aptă de muncă cu profesii variate.

2. Predomină numărul celor cu stadiul BCR I (31%) și II (28%), însă nu este deloc neglijabil numărul celor cu BCR V (13%) care au nevoie de substituție a funcției renale.

3. Dintre cei interogați, la 50% se înregistrează diferit grad al depresiei, iar jumătate dintre ei suferă de depresie severă

4. Profilaxia primară a bolii cronice de rinichi constă în organizarea unui regim rațional de viață în care se asigură un ritm optim între alimentație, activitate și odihnă. Iar profilaxia secundară se bazează pe screening-ul populației din grupele de risc ce va permite identificarea precoce a persoanelor cu BCR deja instalat și realizarea măsurilor pentru a împiedica progresia acesteia cu scăderea importantă a calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. Babiuc C., Tagadiuc O. *Nefrologie clinică*. Chișinău, 2013.
2. Covic A. C. *Manual de nefrologie*. Iași, 2007.
3. Tănase A., Cepoida P. *Insuficiența renală*. Chișinău, 2009.
4. Tănase A. *Urologie și nefrologie chirurgicală*. Chișinău, 2005.
5. Ețco C., Calmîc O., Băhnărel I. *Promovarea sănătății și educația pentru sănătate*. Chișinău, 2013.
6. Sinescu I., Hârza M. *Transplantul renal*. București, 2007.
7. Vishnu Moorthy A., Jonathan B. Jaffrey. *Chronic Disease Epidemiology and Control*. American public Health Association, 2010.
8. Tintiuc D., Grossu I. *Sănătate publică și management*. Chișinău, 2007.

STUDIUL DIMENSIUNILOR MEDICO-SOCIALE A PERSOANELOR LONGEVIVE

¹Anatol Negară - dr. șt. med., conf. univ.,

²Tudor Grejdean - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

²Leonid Margine - dr. șt. med., conf. univ.,

¹Gabriela Șoric - cercetător științific.,

²Badan Vlad - asist. univ.

¹Centrul Național de Geriatrie și Gerontologie din Republica Moldova

²Catedra Medicină Socială și Management „Nicolae Testemițanu”

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +79256735, sănătatepub@usmf.md

Rezumat

Astăzi, persoanele în vârstă trăiesc mai mult decât oricând înainte. În ultimii 80 de ani, numărul persoanelor în etate în Republica Moldova a crescut de la 146 000 în anul 1930 la 500 500 și mai mult în anul 2016. Până în anul 2030, populația vârstnică va reprezenta 20% din totalul populației Republicii Moldova. Cu aceste creșteri ale speranței de viață se remarcă scăderi a mortalității datorate bolilor de inimă și cancer, cauzele principale de deces în rândul bătrânilor. Cu toate acestea, continuă să fie loc pentru îmbunătățiri.

Cuvinte-cheie: persoane longevive, speranță de viață.

Summary. The socio-medical dimensions studies of older people (80 years and over).

Today, older adults are living longer than ever before, and growing in number. Over the past 80 years, the number of old people in Republic of Moldova has grown from 146 000 in 1930 to 500 000 in 2016. By the year 2030, the older adult population will represent 20 % of the total Republic of Moldova population. With these increases in life expectancy come decreases in mortality from heart disease and cancer, the leading causes of death among elders. However, there continues to be room for improvement.

Key words: longevive people, life span.

Резюме. Медико-социальные исследования пожилого населения.

В настоящее время у пожилого населения продолжительность жизни выше чем прежде. За последние 80 лет число пожилого населения в Республике Молдова выросло от 146 000 (1930 г.) до 500 000 (2016 г.). До 2030 численность пожилого населения возрастет на 20%, от общей численности населения Республики Молдова. Этот рост продолжительности жизни объясняется благодаря снижению заболеваемости сердечно-сосудистой системы и онкологии, чаще встречающихся среди мужского пожилого населения. Выше перечисленные факторы ведет к увеличению продолжительности жизни.

Ключевые слова: долговечные люди, надежда к жизни.

Actualitatea temei

Studiile demografice din ultimii ani constată creșteri esențiale în structura demografică a populației. Acest fenomen se datorează modificărilor înregistrate de evoluția principalilor indicatori ai mișcării naturale a populației – natalitatea și mortalitatea – caracterizată printr-o tendință de scădere a natalității și fertilității, pe de o parte, și prin scăderea mortalității generale, pe de altă parte, fenomen cunoscut sub denumirea de „tranziție demografică”. O îmbătrânire demografică este un proces istoric, ireversibil, care afectează întreaga populație atât prin condiționările sale, cât și prin multiplele sale consecințe. Îmbătrânirea populației reprezintă un fenomen global, legat în mod direct de aspectele cotidiene ale vieții umane și vizează problemele de care depinde prosperarea economică: investițiile și cheltuielile, piața forțelor de

munca, pensiile, impozitarea și transferul proprietății altei generații.

În ultimii ani societatea a început să manifeste un interes deosebit pentru populația în vârstă, că această latură a populației are o tendință de creștere progresivă. Conform prognozelor ONU, speranța de viață la naștere pe glob este în continuă creștere: de la 47 de ani în 1950-1955 la 65 de ani în 2000-2005, fiind preconizată să ajungă la 75 de ani în 2045-2050. Acest proces influențează și asupra structurii morbidității și mortalității populației, componentei familiilor, condițiilor de viață. Numărul persoanelor vârstnice crește în lume anual cu 2%, cu mult mai repede decât sporul natural al populației. Creșterea rapidă a numărului populației va necesita reglementări economice și sociale de perspectivă în majoritatea

Scopul studiului

Scopul studiului efectuat vizează cercetarea aspectelor medico-sociale și demografice a populației longevive 80 ani și peste și elaborarea unui set de măsuri de menținere și promovare a sănătății acestui segment de generație.

Obiectivele studiului

1. Studiarea proceselor demografice și medico-sociale a populației de vârstă 80 ani și peste la nivel internațional și național.

2. Studiarea proceselor demografice a populației vârstnice în Republica Moldova în perioada 2007-2010

3. Determinarea nivelului și structurii mortalității și morbidității populației longevive.

4. Aprecierea opiniei populației longevive privind modul de viață și factorii ce influențează starea lor de sănătate.

5. Elaborarea unui concept de măsuri de menținere și promovare a sănătății populației longevive la nivel comunitar.

Fenomenele studiate: Procesele demografice, factorii social – economici, morbiditatea populației; opinia populației longevive.

Segmentul de populație cercetat: Persoane în vârstă de 80 ani și peste.

Metodele de cercetare:

- *Istorică* – studierea, compararea și înțelegerea proceselor sănătății populației și dezvoltarea sistemului de sănătate publică în Republica Moldova în diferite etape.

- *Statistică* – a permis determinarea și aprecierea obiectivă a stării de sănătate persoanelor longevive

- *Matematică* – calcule matematice specifice pe parcursul cercetării.

- *Demografică* – obținerea, analiza și sinteza informațiilor privind evenimentele, fenomenele demografice privind populația, surprinse în structura și dinamica lor.

- *Sociologică* – această metodă a constat în utilizarea anchetei și interviului. Ea a permis studierea opiniei populației și a medicilor de familie cu privire la reforma serviciilor primare de asistență medicală.

- *Interviul standard* – metoda prin care s-a obținut culegerea de informații de tip populațional.

Volumul cercetării a inclus:

- Fișe de ambulator – 140 în perioada 2012-2016
- Certificate de deces – 100 în perioada 2012-2016
- Anchete pentru sondajul de opinii – 371
- Analele Centrului Național de “Management în Sănătate” 2014.,2015,2016
- Registrele din instituțiile de protecție socială.

Rezultatele studiului

Îmbătrânirea populației reprezintă un fenomen global, legat în mod direct de aspectele cotidiene ale vieții umane și vizează problemele de care depinde prosperarea economică: investițiile și cheltuielile, piața forței de muncă, pensiile, impozitarea și transferul proprietății altei generații.

Numărul persoanelor vârstnice crește în lume anual cu 2,0% cu mult mai repede decât sporul natural al populației. Această dinamică se va înregistra încă cel puțin 25 de ani. În prezent fiecare al zecelea locuitor al țării este mai în vârstă de 60 ani, iar în 2050 din categoria de vârstă respectivă va face parte fiecare al cincilea locuitor.

Rapiditatea acestor procese variază de la o țară la alta și depinde într-o mare măsură de nivelul dezvoltării economice a țării.

Structura pe vârste a populației din diferite țări se prezintă foarte divers, în țările avansate economic, întâlnindu-se o proporție de peste 17% a persoanelor vârstnice, comparativ cu numai 7% în curs de dezvoltare.

În regiunile mai puțin dezvoltate ale lumii, previziunile globale fiind de 21% în 2050 reprezentând circa 2 miliarde de vârstnici raportat la populația evaluată globului.

Într-o largă perspectivă, evoluția demografică mondială va avea tendința dominantă îmbătrânirea populației, acest aspect fiind evidențiable prin creșterea vârstei mediane a populației mondiale de la 21,6 ani în 1970, la 26,5 ani în anul 2000, fiind evaluată la 31,2 ani în anul 2025.

Europa este „cel mai bătrân continent”, vârsta mediană a populației fiind de circa 1,3 -1,4 ori mai mare decât cea a populației globului, fiind evaluată pentru anul 2025 la aproximativ 40 de ani. În Europa îmbătrânirea demografică se demonstrează atât creșterii populației vârstnice cât și declinului populației tinere, creșterea populației vârstnice jucând însă pe termen lung rolul dominant în procesul de îmbătrânire.

În Republica Moldova raioanele cu o pondere mai mărită a populației vârstnice în anul 2010 se includ următoarele raioane:

- Dondușeni – 24.2%
- Briceni – 23.0%
- Edineț – 22,5%

Perspective demografice în Republica Moldova.

În prezent numărul populației stabile a republicii Moldova constituite 3563,6 mii persoane, din care 1476,6 mii(41.4%) – populația urbană și 2087.0 mii (58.6%) – populația rurală. După sexe: 48% -bărbați ,52%- femei. Tot din această sursă aflăm că longevitatea medie a populației este de 68.8 ani , reprezentând 65,0 ani pentru bărbați și 72,6 ani pentru femei.

Un segment important al studiului o constituie dimensiunile demografice a persoanelor de vârstă 80 ani și peste în Republica Moldova

Ponderea dimensiunii de vârstă 80 ani și peste în Republica Moldova în dinamică s-au înregistrat astfel: în 2012 ponderea de vârstă 80 ani și peste totală a constituit -1,7%, bărbați -1.1% și femei -2.2%, în comparație cu 2016, ponderea totală a constituit -2.0%, bărbați -1,3% și femei -2,6%. Deci din rezultatele obținute se poate de concluzionat, că ponderea persoanelor de vârstă 80 ani și peste este în creștere: totalul persoanelor de 80 ani și peste s-a mărit de 1,2 ori, bărbați cu 1,2 ori și femei de 1,2 ori.

Necesită a fi menționat în studiul demografic efectuat de noi și aspectul ce ține ponderea persoanelor de 80 ani și peste din populația vârstnică 60-99 ani .

Deci rezultatele în dinamică s-au repartizat în ordinea următoare: în anul 2012, ponderea totală a constituit 11.9 %, bărbați 11.1% și femei -12.2% în comparație cu anul 2016 datele înregistrate au constituit: persoane vârstnice totale din vârstă 60-99 ani ponderea este de 12,7%, bărbați 13.3% și femei -12.7%.

Deci din studiul efectuat se poate de concluzionat că ponderea persoanelor de vârstă de 80 ani și peste este în creștere și sa mărit în comparație cu anul 2007:

Ponderea totală de 1,1 ori, ponderea bărbaților de 1,2 ori și ponderea femeilor de 1,05 ori.

Studierea nivelului și structurii cauzei de deces a persoanelor de vârstă 80 ani și peste.

Metodologia de studiere a mortalității, utilizată în această lucrare a fost structurată după experiențele mai multor autori și statistica modernă. Nivelul și structura mortalității persoanelor în vârstă de 80 ani și peste, conform certificatelor de deces, oglindesc în exclusivitate datele referitoare la înregistrările medicale a cauzelor de deces pe parcursul anilor 2012-2016. Rezultatele primite caracterizează amplu fenomenul cercetat – mortalitatea prin cauză de deces a persoanelor de vârstă 80 ani și peste. Este evident că odată cu vârsta crește și cauzele de deces, în special al maladiilor cronice netransmisibile ce s-au înregistrat la vârsta de 80 ani și peste.

Studiile epidemiologie efectuate asupra fenomenului de ofensivă continuă a bolilor cronice netransmisibile tind să definească unele legități în evoluția acestui proces, spre a se putea măsura intensitatea fenomenului și a se explica cauzele reale ale variațiilor de mortalitate, înregistrate la persoanele de 80 ani și peste.

În rezultatele acestei ample analize am dedus că : pe primul loc în cauzele de deces a persoanelor de 80 ani și peste le revin maladiilor cardio-vasculare care au constituit în anul 2007 pe republică – 3711.2 ‰ ,

Chișinău 3006.3 ‰ , r. Nisporeni 4095.4 ‰ la 100000 persoane vârstnice, în anul 2015 pe republică – 3550.5 ‰ , Chișinău 2632.5 ‰ , r. Nisporeni 4095.3 ‰ la 100000 persoane vârstnice , cu o esențială scădere a mortalității prin boli cardio-vasculare pe republică și în mun. Chișinău de la 3711.2 ‰ în anul 2012 la 3550.5 ‰ pe republică și respectiv de la 3006.3 ‰ la 2632.5 ‰ în mun. Chișinău, rămânând constanta în sectorul rural (r. Nisporeni).

Pe al doilea loc din cauzele de deces a persoanelor de 80 ani și peste sunt situate tumorile care au constituit în anul 2017 pe republică – 500.7 ‰ Chișinău 608.5 ‰ , r. Nisporeni 441.3 ‰ la 100000 persoane vârstnice, în anul 2009 pe republică – 504.6 ‰ , Chișinău 583.7 ‰ , r. Nisporeni 454.2 ‰ la 100000 persoane vârstnice, cu o creștere a mortalității prin tumori pe republică și în r. Nisporeni de la 500.7 ‰ în anul 2012 la 504.6 ‰ în anul 2016 pe republică și respectiv de la 441.3 ‰ la 454.2 ‰ în r. Nisporeni, fiind în scădere în mun. Chișinău de la 608.5 ‰ în anul 2012 la 583.7 ‰ în anul 2016.

Pe al treilea loc din cauzele de deces a persoanelor de 80 ani și peste sunt situate bolile aparatului digestiv care au constituit în anul 2012 pe republică – 322.2 ‰ , Chișinău 246.2 ‰ , r. Nisporeni 364 ‰ la 100000 persoane vârstnice , în anul 2012 pe republică – 291 ‰ , Chișinău 231.6 ‰ , r. Nisporeni 329.5 ‰ la 100000 persoane vârstnice , cu o scădere a mortalității prin boli digestive pe republică și în r. Nisporeni de la 322.2 ‰ în anul 2012 la 291 ‰ în anul 2016 pe republică și respectiv de la 364 ‰ la 329.5 ‰ în r. Nisporeni, fiind în scădere în mun. Chișinău de la 246.2 ‰ în anul 2012 la 215.3 ‰ în anul 2013 cu o creștere semnificativă din nou în anul 2016 - 231.6 ‰ la 100000 de persoane vârstnice.

Pe al patrulea loc din cauzele de deces a persoanelor de 80 ani și peste sunt situate bolile aparatului respirator care au constituit în anul 2012 pe republică – 289.5 ‰ , Chișinău 140.2 ‰ , r. Nisporeni 371.7 ‰ la 100000 persoane vârstnice, în anul 2009 pe republică – 239.4 ‰ , Chișinău 128.6 ‰ , r. Nisporeni 305.2 ‰ la 100000 persoane vârstnice, cu o scădere a mortalității prin boli digestive pe republică, în mun. Chișinău și în r. Nisporeni de la 289.5 ‰ în anul 2012 la 239.4 ‰ în anul 2016 pe republică, respectiv de la 371.7 ‰ la 305.2 ‰ în r. Nisporeni, și în mun. Chișinău de la 140.2 ‰ în anul 2012 la 128.6 ‰ în anul 2016.

Conform principalelor cauze de deces în dependentă de sex, putem concluziona ca: de maladii car-

dio-vasculare suferă mai mult sexul feminin. Astfel în anul 2012 din totalul cauzelor de deces, 76 % la femei le revine maladiilor cardio-vasculare, la bărbați 69%, anul 2016, femei- 77,2%, bărbați- 69,4%. Din cele expuse, putem concluziona că ponderea maladiilor cardio-vasculare din totalul cauzelor de deces a persoanelor longevive este în creștere continuă de la 76.0% la 77.2% pentru femei și respectiv de la 69.0% la 69.4 % pentru bărbați .

Contrar maladiilor cardio-vasculare, tumorile sunt cauze de deces înregistrate mai mult la bărbați. Astfel în anul 2012 din totalul cauzelor de deces, 12.4 % la bărbați le revine tumorilor, la femei 8%, anul 2016, bărbați- 12.8% femei- 8.6%,. Din cele expuse, putem concluziona că ponderea tumorilor din totalul cauzelor de deces a persoanelor longevive este în ușoară creștere la femei de la 8 % la 8.6 %, la bărbați rămânând aceeași pondere.

Maladiile aparatului digestiv ocupă un loc similar atât pentru bărbați, cât și pentru femei ca cauză de deces a persoanelor longevive, femeile predominând un pic mai mult decât bărbații. Astfel în anul 2012 din totalul cauzelor de deces, 6.2 % la bărbați le revine maladiilor aparatului digestiv, la femei 6.5%, anul 2012, bărbați- 5.9%, femei- 6.2%,. Din cele expuse, putem concluziona că ponderea maladiilor aparatului digestiv din totalul cauzelor de deces a persoanelor longevive este într-o mică scădere, de la 6.2% la 5.9% pentru bărbați și respectiv de la 6.5% la 6.2% pentru femei.

De maladii ale aparatului respirator suferă mai mult sexul masculin. Astfel în anul 2012 din totalul cauzelor de deces, 7.4 % la bărbați le revine maladiilor aparatului respirator, la femei 4.4%, anul 2016, bărbați- 6.5 %, femei- 3.8%. Din cele expuse, putem concluziona că ponderea maladiilor aparatului respi-

rator din totalul cauzelor de deces a persoanelor longevive este în scădere continuă de la 7.4% la 6.5% pentru bărbați și respectiv de la 4.4 % la 3.8 % pentru femei.

Concluzii

1. Rezultatele studiului demonstrează că pe parcursul ultimilor decenii în Republica Moldova se observă o schimbare vădită a structurii de vârstă a populației cu creșterea ponderii persoanelor vârstnice pe fundalul scăderii natalității și a fertilității.

2. Efectele procesului de îmbătrânire asupra desfășurării vieții economice și sociale, cât și asupra evoluțiilor demografice viitoare vor apare în timp, determinând perturbații la nivelul populației școlare, populației fertile și populației în vârstă de muncă.

3. Actualul studiu este un semnal de alarmă atât pentru organele de protecție socială cât și Instituțiile Medico-Sanitare Publice, care monitorizează starea de sănătate a populației de vârsta 80 ani și peste, în scopul diminuării situațiilor cu impact negativ asupra sănătății cu garantarea unui standard de viață decent.

Bibliografie

1. Tintiuc D., Ețco C., Grossu Iu. ș.a. Sănătate Publică și Management. Chișinău: C.E.P. Medicina, 2002, 720 p.
2. Chesnais J. C. La transition demographique, Paris, 1986.
3. Paladi Gh., Penina O. Unele aspecte demografice ale procesului de îmbătrânire demografică în Republica Moldova. Simpozionul internațional "Probleme demografice ale populației în contextul integrării europene", Chișinău, 2005, p. 16-23.
4. Bolocan D. Evoluția proceselor demografice în Republica Moldova. Conferința „Particularitățile și tendințele proceselor demografice în Republica Moldova”, Chișinău, 2001, p. 30-36.
5. Aurel Saulea. Gerontologie, Chișinău, 2009.

CONCORDANȚA PROFILURILOR DE REZISTENȚĂ ÎN CAZURILE SECUNDARE DE TUBERCULOZĂ VERSUS CAZURILE INDEX

Elena Chesov¹- doctorand, asist. univ., Greta Bălan¹- dr. șt. med, conf. univ.,
Nelly Ciobanu²- doctorand, Stela Racoviță¹- doctorand, asist. univ.,
Valeriu Crudu²- dr. șt. med, conf. cercet.

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

² IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

elena.chesov@usmf.md

Rezumat

Scopul. Studiarea profilurilor de rezistență a *Mycobacterium tuberculosis* în cazurile secundare versus cazurile index de tuberculoză pulmonară diagnosticate în același focar intra-domiciliar.

Material și metode. Studiu retrospectiv de comparare a rezultatelor testelor de sensibilitate la medicamentele pe medii solide (Lowenstein-Jensen) obținute la momentul stabilirii diagnosticului de tuberculoză în cazurile index și cele secundare provenite din același focar intra-domiciliar, înregistrate pe parcursul anului 2012 în diferite raioane ale Republicii Moldova.

Rezultate. Au fost analizate rezultatele investigațiilor microbiologice a 92 perechi caz index-caz secundar de tuberculoză pulmonară înregistrate în perioada anului 2012. Corespunderea spectrului de rezistență la preparatele de linia întâi a cazului secundar comparativ cu cazul index se atestă în 2/3 dintre perechile studiate. Rata corespunderii profilurilor de rezistență la izoniazidă și rifampicină în focarele cu caz index TB MDR atinge 90% în timp ce focarele cu caz index TB sensibil este de 65%. Rata corespunderii profilului de rezistență în focarele cu caz index BAAR+ nu diferă semnificativ cu cea din focarele cu cazul index cu BAAR. Pentru preparatele antituberculoase de linia a doua spectrul de sensibilitate a corespuns în 59% pentru kanamicină– ofloxacină, iar pentru etambutol - cicloserină în 39%.

Concluzii. Compararea profilului de rezistență a tulpinilor *Mycobacterium tuberculosis* izolate în cazurile index și cele secundare de tuberculoză depistate în aceeași gospodărie evidențiază o rată semnificativă de necorespondere dintre acestea, ceea ce sugerează riscul sporit de transmitere intracomunitară (extradomiciliară) a infecției tuberculoase. Sunt necesare studii cu aplicarea tehnicilor moleculare de secvențiere pentru confirmarea fenomenului.

Cuvinte-cheie. TB MDR, *Mycobacterium tuberculosis*, caz secundar, caz index

Summary. Conformance of resistance profiles in cases of secondary tuberculosis versus index cases.

Aim. To analyze resistance profiles of *Mycobacterium tuberculosis* in index and secondary tuberculosis cases registered in the same household.

Methods. We performed a retrospective study to compare drug sensitivity tests results on solid media (Lowenstein-Jensen) of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated at the time of diagnosis from index and corresponding secondary tuberculosis cases registered in the same household, registered in 2012, in Republic of Moldova.

Results. The microbiological tests of 92 index and corresponding secondary tuberculosis cases were analyzed. A similar resistance profile for the first line TB drugs in secondary cases compared with the index cases is attested in 2/3 of the analyzed pairs. The rate of similar isoniazid and rifampicin resistance profiles in household outbreaks with MDR TB index case reaches 90%, while in those with sensitive TB cases is 65%. The rate of similar resistance profile in outbreaks with positive sputum smear index case does not differ significantly from that in the outbreaks with smear negative index case. At the same time for the second-line tuberculosis drug the similarity rate is 59% for kanamycin - ofloxacin and 39% for ethambutol - cycloserine.

Conclusions. Comparison of the resistance profile of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in index and secondary TB cases isolated in the same household revealed a significant rate of divergence of that, which suggest a high risk in the community outside of household. Molecular sequencing studies are required to prove the phenomenon.

Key words. MDR TB, *Mycobacterium tuberculosis*, secondary case, index case.

Резюме. Соответствие профилей устойчивости в вторичных случае туберкулеза в отношении индексов случаев.

Цель. Проанализировать профили резистентности штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в индексных и вторичных очагах туберкулеза, зарегистрированных в одном и том же внутрисемейном очаге.

Методы. Было проведено ретроспективное исследование по сравнению результатов тестов чувствительности к лекарственным препаратам на твердых средах (Lowenstein-Jensen) штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных во время диагностики у индексных и соответствующих вторичных больных туберкулезом, зарегистрированных в том же внутрисемейном очаге, зарегистрированных в 2012 году, в Республике Молдова.

Rezultate. Были проанализированы микробиологические тесты 92-х индексных и соответствующих вторичных случаев туберкулеза. Аналогичный профиль резистентности по первой линии противотуберкулезных препаратов во вторичных по сравнению с индексными случаями обнаружен в 2/3 проанализированных пар. Частота одинаковых профилей резистентности изониазида и рифампицина в очагах с множественно лекарственно устойчивым индексным случаем туберкулеза достигает 90%, а в очагах с лекарственно чувствительным индексным случаем туберкулеза - 65%. Частота одинакового профиля резистентности в очагах с индексным случаем с положительной микроскопией мокроты отличается несущественно по сравнению с индексным случаем с отрицательной микроскопией. В то же время для противотуберкулезных препаратов второй линии частота сходства во вторичных по сравнению с индексными случаями составляет 59% для канамицина - офлоксацина и 39% для этамбутола-циклосерина.

Выводы. Сравнение профиля резистентности штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенного в индексных и вторичных случаях ТБ, зарегистрированных в одном и том же домохозяйстве, показало значительную степень расхождения, что свидетельствует о высоком риске распространения инфекции за пределами внутрихозяйственного очага. Для подтверждения этого явления необходимы исследования с применением методов молекулярного секвенирования.

Ключевые слова. МЛУ ТБ, *Mycobacterium tuberculosis*, вторичный случай, индексный случай.

Introducere

Tuberculoza (TB) continuă să prezinte o amenințare pentru sănătatea publică. Creșterea în ultimii ani a numărului de bolnavi cu Tuberculoză multidrogresistentă (TB MDR) a devenit o problemă alarmantă.

Un moment important în combaterea tuberculozei, este cunoașterea continuității lanțului de infecție și descoperirea de noi cazuri [2].

Date contradictorii sunt asupra termenului expunerii în focarul de TB [1, 2]. Cu privire la spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* în cazurile coprevalente sunt câteva publicații. L. Teixeira ș a. (2001) menționează că în cazurile de TB MDR coprevalente au avut același spectru de rezistență ca și cazurile index.

Un alt grup de autori au constatat 8% cazuri coprevalente de MDR TB, și 84% au MDR TB și numai 17% avut același spectru de sensibilitate ca și în cazul index [5].

Informația cu privire la particularitățile TB dezvoltate în focarul de tuberculoză, spectrul de rezistență a *M. tuberculosis* în focarul de tuberculoză și structurii focarului, este insuficientă și contradictorie. Cercetările sunt necesare și pentru a determina barierele în activitățile din focar pentru a permite elaborarea programelor eficiente de dezvoltare a activităților. Identificarea factorilor de risc de dezvoltare a tuberculozei sunt semnificativi pentru consolidarea și punerea în aplicare a programelor de control a tuberculozei.

Cercetările sunt necesare și pentru a determina barierele în activitățile din focar pentru a permite elaborarea programelor eficiente de dezvoltare a activităților.

Scopul studiului

Studierea profilurilor de rezistență a *Mycobacterium tuberculosis* în cazurile secundare versus cazu-

rile index de tuberculoză pulmonară diagnosticate în același focar intra-domiciliar.

Material și metode

Studiul efectuat este un studiu analitic de tip transversal. Pentru evaluarea corespunderii paternurilor de rezistență antituberculoasă la cazurile index și cazurile secundare provenite din același focar a fost studiat spectrul rezistenței la preparatele de linia I și II.

Informația dată a fost colectată din secția Monitorizare Evaluare și Integrare a Serviciilor de Asistență Medicală (MEISAM) din lista focarelor și informația privind cazurile de TB din Sistemului Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB). Rezultatele examinărilor microscopice au fost obținute din versiunea electronică a formularelor TB 06 disponibilă în baza de date SIME TB. Caracteristicile clinico-demografice ale lotului studiat au fost obținute din versiunea electronică a formularelor TB 089/1e disponibile în SIME TB.

Subiecții cercetării au fost cazul index al cazului secundar de TB și cazul secundar de tuberculoză provenit din același focar de infecție cu cazul index. Criterii de includere a acestor cazuri sunt: confirmarea microbiologică prin cultură a cazului secundar de TB, cunoașterea cazului index a cazului secundar de TB și confirmarea contactului casnic sau a contactului apropiat dintre cazul secundar de TB și cazul index. În rezultat au fost analizate 184 cazuri, respectiv 92 perechi formate din cazul index și cazul secundar de TB.

Au fost cercetate rezultatele analizelor microbiologice efectuate prin următoarele metode: Microscopia, izolarea tulpinilor pe medii nutritive (metoda culturală) și testarea sensibilității tulpinilor izolate. Ca materiale pentru cercetare s-au folosit diferite produse patologice: spută, spălături bronșice, spută după

spălături bronșice, spută după inhalări iritante, urină ș.a.

Microscopia include: colorarea frotiurilor sputei după metoda Ziehl-Neelson și examinarea la microscop binocular.

Metoda culturii cu testarea sensibilității *M. tuberculosis* este utilizată în scopul diagnosticului diferențial al tuberculozei; testării sensibilității agentului patogen la preparatele antituberculoase și determinarea apartenenței taxonomice a agentului patogen [5]. Testarea rezistenței tulpinilor izolate de *M. tuberculosis* la preparatele antituberculoase în studiul dat, a fost utilizată metoda concentrațiilor absolute (Meissner) pe mediul Lowenstein-Jensen, care pe larg se utilizează în toate laboratoarele de referință în microbiologia tuberculozei din Republica Moldova. Produsele patologice prelucrate se însămânțează pe mediile nutritive Lowenstein-Jensen și MAN-15. Au fost utilizate următoarele doze și preparate: H-1,0 μg/ml, R- 40 μg/ml, E - 2 μg/ml; S - 5 μg/ml. Cultura se consideră sensibilă la concentrația respectivă de preparat, dacă în eprubeta cu mediul, ce conține preparatul respectiv au crescut mai puțin de 20 colonii comparativ cu creșterea abundentă în eprubeta de control (număr de colonii între 50- 200).

Rezultate

Analiza caracteristicilor epidemiologice a lotului studiat

În cadrul studiului au fost analizate rezultatele investigațiilor microbiologice a 92 perechi, cazuri confirmate de Tuberculoză, înregistrate în baza de date a Sistemului Informațional de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei (SIME TB) pe perioada anului 2012. Studiul a inclus analiza comparativă a rezultatelor microscopiei optice la BAAR și studierii sensibilității efectuate prin cultivarea *M. tuberculosis*

pe medii solide, precum și a unor date epidemiologice ale cazurilor index de Tuberculoză și a cazurilor secundare provenite din același focar. În studiu au fost incluse rezultatele examinărilor microbiologice ale sputei care au servit pentru stabilirea diagnosticului de tuberculoză, fiind excluse evaluările cu scop de monitorizare a eficienței tratamentului. Rezultatele examinărilor microscopice au fost obținute din versiunea electronică a formularelor TB 06 disponibilă în baza de date SIME TB. Caracteristicile clinico-demografice ale lotului studiat au fost obținute din versiunea electronică a formularelor TB 089/1e disponibile în SIME TB.

În studiu au fost incluse 184 bolnavi de tuberculoză din 25 de raioane ale Republicii Moldova. Cele mai multe cazuri de Tuberculoză incluse în lot sunt din Cahul (8,7%), Ungheni (7,6%), Călărași (6,5%), Căușeni (6,5%), Orhei (6,5%), Telenești (6,5%), Bălți (5,5%), Ștefan Vodă (5,5%), Anenii Noi (4,3%), Cimișlia (4,3%), Criuleni (4,3%), Edineț (4,3%), Soroca (4,3%), Strășeni (4,3%).

Analizând toate cazurile după gen raportul B/F a constituit 2:1.

Cele mai multe cazuri analizate sunt incluse în grupa de vârstă 25-34 ani 27,2 % (50/184) după care urmează grupele de vârstă: 35-44 și 45-54 ani cu 23,9% (44/184) și 16,3% (30/184) respectiv. La analiza cazurilor după criteriul de gen și vârstă observăm că în grupul de vârstă 15-24 ani prevalează genul feminin, pe când în grupul de vârstă 55-64 ani prevalează sexul masculin, în ambele cazuri raportul este de 2:1. Cele mai puține cazuri analizate cuprind grupele de vârstă 0-14 ani și 65+ cu respectiv doar 2,2% (4/184).

Studierea corespunderii profilurilor de rezistență dintre cazurile index și cazurile secundare de Tuberculoză pentru preparatele de linia I (HRES)

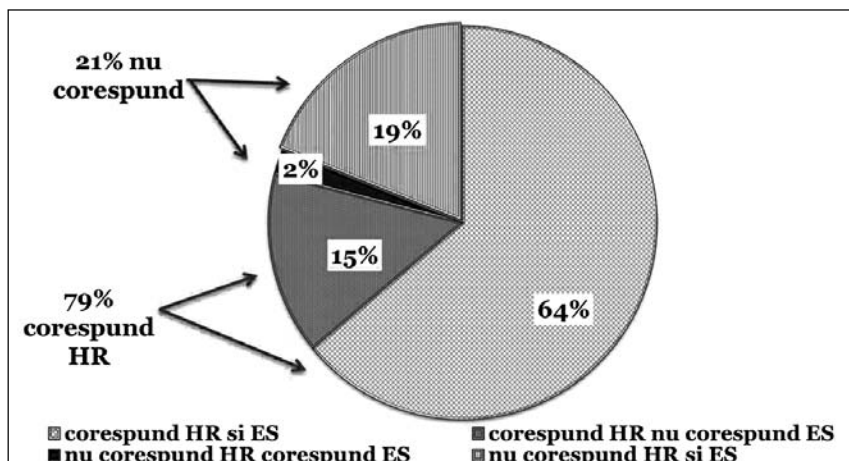


Fig. 1. Corespunderea profilurilor de rezistență dintre cazurile index și cazurile secundare de tuberculoză pentru preparatele de linia I (HRES)

Au fost analizate 92 de perechi cazuri index și secundare de tuberculoză cu proveniență din același focar. La analiza comparativă a cazului index cu cazul secundar după spectrul de sensibilitate la preparatele de linia I izoniazidă și rimfapicină (HR) s-a determinat corespunderea în 79,3% (73/92) dintre perechi, iar corespunderea spectrului de sensibilitate la preparatele etambutol și streptomycină (ES) a fost determinată în 66,3% (61/92) dintre perechi.

Corespunderea totală a spectrului de sensibilitate la cele 4 preparate de linia I (izoniazidă, rimfapicină, etambutol, streptomycină) a fost înregistrată în 64,1% (59/92). Dintre acestea cea mai înaltă pondere de 62,7% (37/59) din cazurile perechi au fost rezistente la toate preparatele de linia I (HRES), iar la 10,2% (6/59) din cazuri a fost dobândită rezistența la 2 preparate antituberculoase izoniazidă și streptomycină (HS) și doar în 16,9% (10/59) din cazuri perechi s-a determinat că atât cazurile index cât și cazurile secundare au fost sensibile la HRES.

Din cele 92 perechi am observat că doar în cazul a 17, cazul index a fost sensibil la cele patru preparate antituberculoase de linia I HRES (izoniazidă, rimfapicină, etambutol, streptomycină) aceste perechi au corespuns cu cazul secundar în 64,7% (10/17) fiind sensibile la preparatele date.

În cazul bolnavilor cu TB MDR, la care se cunoaște cu probabilitate înaltă cazul index, de la care a fost contractată boala, se va stabili tratamentul în baza rezultatelor testelor de sensibilitate la *M. tuberculosis* (TSM) a cazului index, până la obținerea rezultatelor propriului TSM [4]. Același principiu ar putea fi aplicat și în cazul necesității inițierii unui tratament profilactic la persoanele contacte cu un bolnav de TB MDR [6]. În acest sens deosebit de importantă este diagnosticarea cât mai precoce a cazurilor de TB MDR și inițierea unui tratament adecvat.

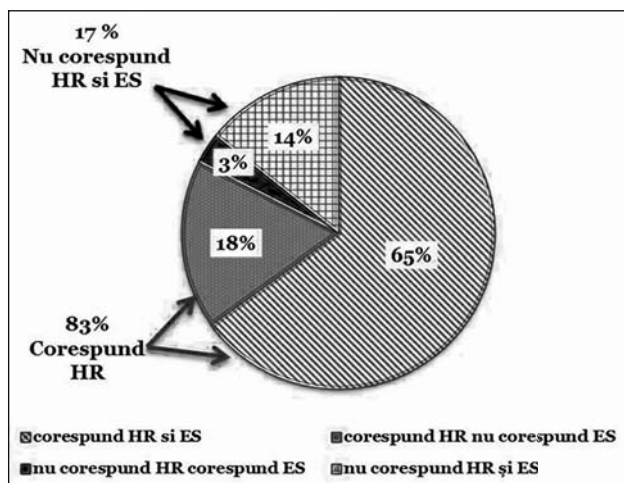


Fig. 2. Corespunderea spectrului de rezistență la bolnavii cu microscopia BAAR+

Aprecierea corespunderii spectrului de rezistență la bolnavii cu microscopia BAAR+

A fost studiată corespunderea profilurilor de rezistență dintre cazurile index și cazurile secundare de Tuberculoză în toate cazurile cu microscopia la BAAR pozitivă, astfel s-a stabilit că la 63 perechi cu microscopia pozitivă 82,5% (52/63) cazuri perechi au corespuns pe HR iar în 68,3% (43/63) a coincis pentru ES. Corespunderea totalmente după profilul de rezistență atât la preparatele HR cât și la ES a fost stabilită în 65,0% (41/63) dintre acestea în 61% (25/41) perechile au fost rezistente la cele 4 preparate de linia I și în 17,5% (7/41) au fost sensibile HRES).

Aprecierea corespunderii spectrului de rezistență la bolnavii cu microscopia BAAR-

De asemenea au fost studiate spectrele de rezistență la preparatele antituberculoase de linia I la perechile unde cazul index era BAAR negativ. În urma analizei am stabilit că din cele 26 perechi caz index - caz secundar unde cazul index era BAAR-corespunderea spectrului de sensibilitate la HR a fost obținut în 84,6% (22/26) iar corespunderea la ES în 88,5% (21/26). Spectrul de rezistență pentru preparatele antituberculoase de linia I a corespuns exact pe cele 4 preparate la cazul index și cazul secundar în 73,1% (19/26) și doar în cazul a 15,4% (4/26) nu a corespuns pe nici unul din cele 4 preparate.

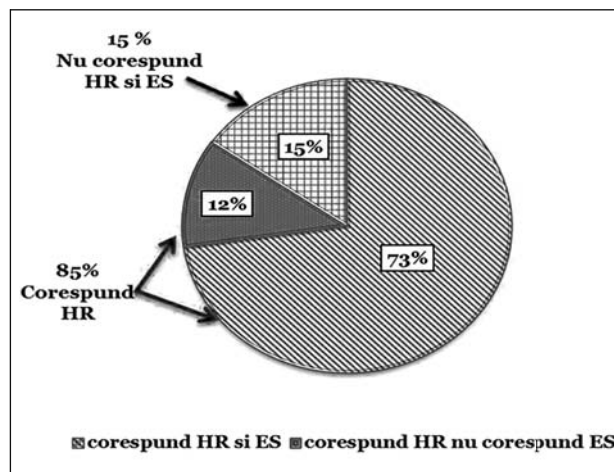


Fig. 3. Corespunderea spectrului de rezistență la bolnavii cu microscopia BAAR-

Studierea corespunderii profilurilor de sensibilitate dintre cazurile index și cazurile secundare de Tuberculoză pentru preparatele de linia II

Corespunderea profilurilor de sensibilitate a fost analizată și pe linia a II-a de medicamente antituberculoase. Au fost cercetate perechile caz index - caz secundar sensibile la preparatele kanamicină și ofloxacină (KmO) cât și corespunderea spectrului de sensibilitate pe ethionamidă, cicloserină și acid pa-

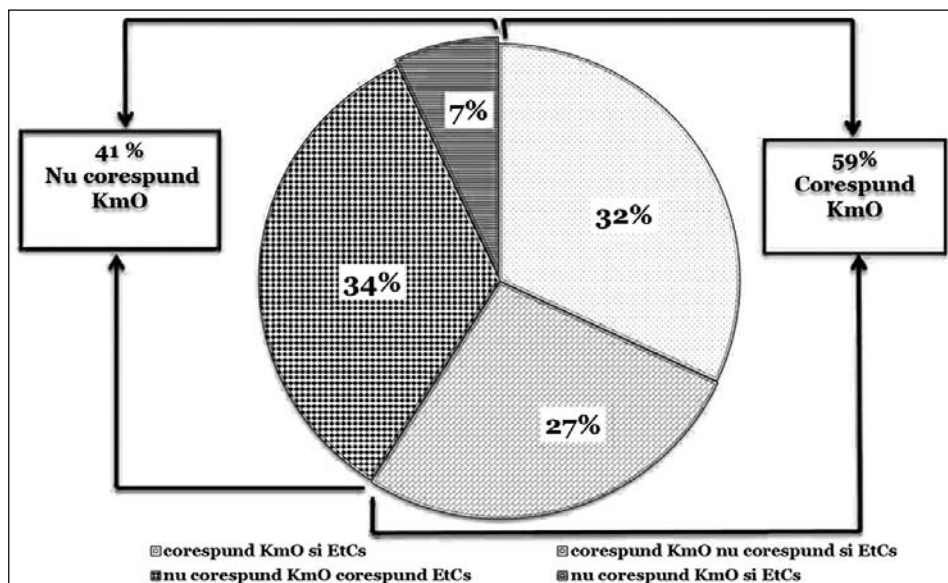


Fig. 4. Corespunderea profilurilor de rezistență dintre cazurile index și cazurile secundare de tuberculoză pentru preparatele de linia II

ra-aminosalicilic (EtCsPs). Toate perechile au fost testate la preparatele de linia a II-a.

În urma analizei am obținut următoarele date: în 59% (24/41) din cazurile perechi spectrul de sensibilitate la cazul index a concis cu cazul secundar pentru preparatele KmO. Pentru preparatele EtCs spectrul de sensibilitate a corespuns în 39% (16/41) cazuri.

Spectrele de sensibilitate care au corespuns exact atât la cazul index cât și la cazul secundar pentru preparatele de linia a II-a sunt: EtKmOCsPs - 38,5%, KmOCsPs - 23,0%, EtKmPs - 15,4%, EtKmOCs - 15,4%, KmCsPs - 7,7%.

Dintre cazurile care nu au corespuns pe preparatele KmO 7,3% (3/41) au corespuns pe EtCs. Din cele 41 perechi analizate la 34,2% (14/41) cazuri nu a corespuns spectrul de sensibilitate al cazului index cu cel al cazului secundar pe nici un preparat de linia a II.

Discuții

Raportând datele obținute în urma studiului cu publicațiile existente privitor la spectrul de rezistență a tulpinilor MBT ale cazului de TB secundar versus cazul index sunt oarecum diferite de la o lucrare la alta. Astfel un studiu ce a analizat TSM-urile la 129 de cazuri secundare versus cazurile index a găsit corespunderea dintre acestea în 59,7% (51,1%-67,8%) [19]. În același timp, datele studiului semnat de Bayona et al. relevă o rată mult mai scăzută a corespunderii astfel încât aceasta nu depășește 17% [9]. O altă lucrare cu un număr comparabil de subiecți ai cercetării (n=112) descrie corespunderea completă a profilurilor de sensibilitate în o treime dintre cazuri (36%) [10]. Teixeira et. al. raportează, în baza TSM a 15 cazuri de TB

MDR, despre corespunderea în peste 90% a profilului de rezistență [8]. Ratele de concordanță în studiile citate sunt diferite, depind de mărimea și modalitatea de colectare a loturilor de studiu în diferite lucrări. Există situația în care pacientul contact s-a infectat de la o altă sursă exterioară sau posibil că persoana contact a achiziționat tulpina de la cazul index anterior ca aceasta să dezvolte rezistență adițională [11, 12]. O altă explicație ar putea fi dată de fenomenul de heterorezistență, ce presupune găzduirea de către cazul index a două tulpini diferite. Studiile cu aplicarea a genotipării demonstrează ca în 10-38% dintre cazurile probabil rezultate dintr-un contact casnic cu un bolnav TB MDR au o tulpină *M. tuberculosis* diferită de cea a cazului index [7, 13].

Concluzii

Compararea profilului de rezistență a tulpinilor *Mycobacterium tuberculosis* izolate în cazurile index și cele secundare de tuberculoză depistate în aceeași gospodărie evidențiază o rată semnificativă de necorespondere dintre acestea, ceea ce sugerează riscul sporit de transmitere intracomunitară (extradomiciliară) a infecției tuberculoase. Sunt necesare studii cu aplicarea tehnicilor moleculare de secvențiere pentru confirmarea fenomenului.

Bibliografie:

1. Bahia Antonio Carlos Lemos, Eliana D. Matos, Diana B. Pedral-Sampaio and Eduardo M. Netto. Risk of Tuberculosis Among Household Contacts in Salvador. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2004, 8(6), p. 424-430.
2. Iavorschi C. Optimizarea măsurilor antiepidemice în focarele de tuberculoză. Chișinău, 2009, 60 p.

3. Christopher C. Whalen, Sarah Zalwango, Allan Chiunda, LaShaunda Malone, Kathleen Eisenach, Moses Joloba, W. Henry Boom, Roy Mugerwa. Secondary Attack Rate of Tuberculosis in Urban Households in Kampala, Uganda. PLoS ONE, 2011, vol. 6, p.1-7.
4. Sia I. G., Orillaza R. B., St. Sauver J. L., Quelapio I. D., Lahr B. D., Alcañeses R. S., Wilson W. R., Cockerill F. R., Balane G. I., Mangubat N. V., Wengenack N. L., Tupasi T. E. Tuberculosis attributed to household contacts in the Philippines. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(1), pp. 122-125.
5. Bayona J., Chavez-Pachas A. M., Palacios E., Llaro K., Sapag R., Becerra M. C. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis., 2003, 7(12), Suppl 3, S501-9.
6. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. In Bull World Health Organ, 2013, 91(1), p. 36-45.
7. Wilson M.L. Recent advances in the laboratory detection of Mycobacterium tuberculosis complex and drug resistance. In Clin Infect Dis, 2011, 52(11), p. 1350-1355.
8. Teixeira L., Perkins M.D., Johnson J. L. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. In Int J Tuberc Lung Dis, 2001, 5(4), p. 321-328.
9. Bayona J., Chavez-Pachas A. M., Palacios E. et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. In Int J Tuberc Lung Dis, 2003, 7(12), Suppl 3, p. S501-509.
10. Manissero D., Fernandez de la Hoz K. Surveillance methods and case definition for extensively drug resistant TB (XDR-TB) and relevance to Europe: summary update. In Euro Surveill, 2006, 11(11), p. E061103-061101.
11. Kilicaslan Z., Kiyan E., Kucuk C. et al. Risk of active tuberculosis in adult household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases. In Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(1), p. 93-98.
12. Grandjean L., Crossa A., Gilman R. H. et al. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. In Int J Tuberc Lung Dis, 2011, 15(9), p. 1164-1169.
13. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M. F. et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. In Lancet, 2011, 377(9760), p. 147-152.
14. Ansari S., Thomas S., Campbell I. A. et al. Refined tuberculosis contact tracing in a low incidence area. In Respir Med, 1998, 92(9), p. 1127-1131.

EVALUAREA COMPORTAMENTULUI ŞI ABILITĂŢILOR COGNITIVE A COPIILOR CU EPILEPSIE CA CRITERIU AL CALITĂŢII VIEŢII

**Adrian Rotari – dr. şt. med., conf. univ., Larisa Spinei – dr. hab. şt. med., prof. univ.,
Petru Martalog – dr. şt. med., conf. univ., Florin Cenuşa – dr. şt. med., conf. univ.,
Iulia Rodoman – medic rezident**

IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Cercetările psihosociale au demonstrat faptul că, tulburările psihice în cadrul epilepsiei afectează întreaga familie. În studiul efectuat pentru determinarea factorilor de risc de dezvoltare a comorbidităţilor psihice la copii cu epilepsie a fost demonstrat faptul că 45% de copii până la prima criză epileptică aveau dereglări ne psihotice sub formă de ticuri, anxietăţi sau depresii. Iar formele grave de epilepsie infantilă (Dravet, West, Lennox-Gastaut) sunt însoţite de afectarea severă psihoverbală, cu regresie sau încetinirea formării motorii, cognitive şi funcţiile de vorbire, tulburări de comportament şi autism. Epilepsia rezistentă la tratament în mod semnificativ mai frecvent duce la tulburări cognitive mai severe comparativ cu crize controlate.

Pentru realizarea scopului acestui studiu de cohortă de tip descriptiv a fost folosit chestionarul adaptat ”Quality of Life in Epilepsy”, care permite aprecierea parametrilor care determină activitatea cotidiană a copiilor suferinzi de epilepsie: impactul maladiei asupra stării sănătăţii psihice, fizice, memoriei, starea mentală a pacientului (energie, oboseală, evaluarea subiectivă a calităţii generale a vieţii, starea funcţională a pacientului, teama de atacuri, învăţătura, restricţii sociale).

Cuvinte cheie: comportament, abilităţi cognitive, copii, epilepsie.

Summary. Evaluation of cognitive abilities in children with epilepsy as a criterion of quality of life.

The psychosocial studies have shown that mental disorders in epilepsy can affect the whole family. In the study of the risk factors for developing psychiatric co-morbidities in children with epilepsy was shown that 45% of children before the first epileptic seizure had non-psychotic disorders in the form of tics, anxiety or depression. The severe forms of infantile

epilepsy (Dravet, West, Lennox-Gastaut) are accompanied by serious psycho-verbal disorders, regression or retardation of the motor, cognitive and speech functions, behavioral disorders and autism. Treatment of resistant forms of epilepsy more often leads to more serious cognitive impairment compared with epilepsy with controlled crises.

The Quality of Life in Epilepsy questionnaire was used to implement the purpose of this descriptive cohort study and to assess the parameters that affect the daily activity of the children with epilepsy: mental and physical health, memory, mental state (fatigue, general quality of life, functional state of the patient, fear of seizure, education, social restrictions).

Key words: behavior, cognitive abilities, children, epilepsy.

Резюме. Оценка когнитивных способностей детей с эпилепсией как критерий качества жизни.

Психосоциальные исследования доказали влияние психических расстройств при эпилепсии на всю семью. В исследовании, проведенном для определения факторов риска развития психических сопутствующих заболеваний у детей с эпилепсией, было показано, что у 45% детей до первого эпилептического припадка были непсихотические расстройства в виде тиков, тревожности или депрессии. Серьезные формы инфантильной эпилепсии (Dravet, West, Lennox-Gastaut) сопровождаются тяжелыми психовербальными нарушениями, регрессией или замедлением двигательных, когнитивных и речевых функций, поведенческими расстройствами и аутизмом. Лечение резистентных форм эпилепсии значительно чаще приводит к более серьезным когнитивным нарушениям по сравнению с эпилепсией с контролируруемыми кризисами.

Для реализации цели данного описательного когортного исследования, был использован опросник «Quality of Life in Epilepsy» для оценки параметров, влияющих на ежедневную активность детей с эпилепсией: состояние психического и физического здоровья, память, ментальное состояние (энергичность, усталость, оценка общего качества жизни, функциональное состояние пациента, страх перед кризисами, обучение, социальные ограничения).

Ключевые слова: поведение, познавательные способности, дети, эпилепсия.

Introducere. În conformitate cu datele OMS, epilepsia afectează aproximativ 1% din populația globului. De altfel se consideră că pe parcursul vieții la un moment dat una din cinci persoane face cel puțin un acces convulsiv [5,10]. Evaluarea pacientului diagnosticat cu epilepsie, inclusiv problema calității vieții de zi cu zi a pacientului epileptic, ocupă un loc important în practica medicală. Calitatea vieții, definită ca percepția individului asupra propriei vieți, este un concept multidimensional și include statusul fizic, psihologic și social.

Epilepsia copilului evoluează cu un risc crescut pentru apariția deficiențelor cognitive, comportamentale, emoționale și sociale. Acest risc este cu atât mai mare cu cât tulburările structurale subiacente procesului epileptic sunt mai pregnante. Procesele cognitive (percepția, gândirea, inteligența, memoria, atenția, limbajul) realizează funcția de cunoaștere prin diferențiere, identificare, abstractizare, generalizare, interpretare, explicare, luare de decizii etc. La pacienții cu epilepsie problemele cognitive se pot manifesta ca reducerea atenției, a coeficientului de inteligență, abilităților lingvistice și perceptuale, afectarea funcțiilor executive ca rezolvarea problemelor, memoria verbală și vizuală, viteza motorie, coordonarea.

Cercetările neuro-psihologice au demonstrat că formele grave de epilepsie infantilă (Dravet, West, Lennox-Gastaut) sunt însoțite de afectarea severă psihoverbală, cu regresie sau încetinirea formării motorii, cognitive, de vorbire, tulburări de comportament și autism. Epilepsia rezistentă la tratament în

mod semnificativ mai frecvent duce la tulburări cognitive mai severe comparativ cu crizele controlate[3].

Ținând cont de importanța problemei, ca scop ne-am propus aprecierea comportamentului și abilităților cognitive la copii și adolescenți diagnosticați cu epilepsie și modul în care prezența tulburărilor cognitive influențează calitatea a vieții acestor pacienți.

Material și metode. Pentru îndeplinirea acestor obiective am realizat un studiu de cohortă de tip descriptiv pe un lot de 152 copii, diagnosticați cu epilepsie, cu vârste cuprinse între 4 ani– 17 ani (56 fete și 96 de băieți). Diagnosticul de epilepsie (tipul epilepsiei și tipurile acceselor convulsive) au fost stabilite pe baza datelor electro-clinice, în acord cu clasificarea și criteriile internaționale pentru epilepsie propuse de Comisia de Clasificare și Terminologie a Ligii Internaționale de Combatere a Epilepsiei (ILAE). Copiii au prezentat epilepsie de etiologie variată. Protocolul de studiu a inclus obligator: vârsta la debutul bolii, sexul, mediul de proveniență, tipul epilepsiei, tipurile acceselor convulsive, durata și frecvența crizelor, perioada de spitalizare, complianța la tratamentul administrat. La fel ne-am propus că realizăm un studiu asupra unor parametri ai calității vieții copiilor bolnavi de epilepsie. Modul în care prezența crizelor epileptice a influențat calitatea vieții copilului și a familiei acestuia a fost apreciat pe baza unui chestionar adaptat spectrului de interese pe care le-am urmărit, completat de către părinți sau aparținători. Pentru evaluarea calității vieții am folosit chestionarul adaptat "Quality of Life in Epilepsy", prescurtat "QOLIE",

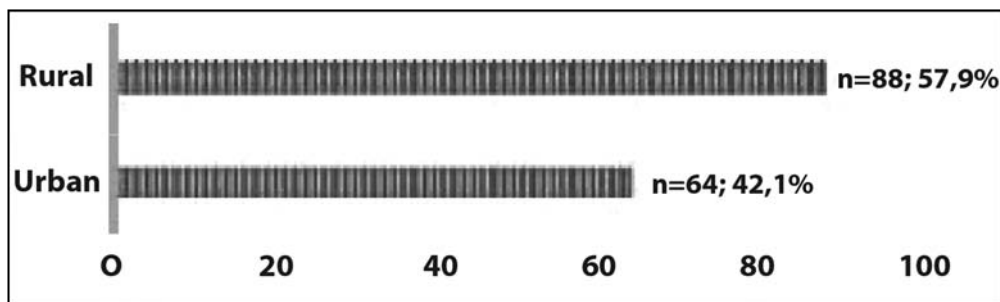


Fig. 1. Repartiția pacienților investigați în funcție de mediul de reședință (%).

care permite aprecierea parametrilor care caracterizează activitatea cotidiană a copiilor cu epilepsie: impactul maladiei asupra stării sănătății psihice, fizice, sociale, memoriei, starea mentală a pacientului (energie, oboseală, evaluarea subiectivă a calității generale a vieții, starea funcțională a pacientului, funcționarea cognitivă, efectul medicației, teama de atacuri, învățatura, restricții sociale).

Rezultate și discuții. Din cei 152 copii incluși în studiu 56 (36,8%) erau de sex feminin, 96 (63,2%) de sex masculin.

Din figura 1 a cazurilor în funcție de mediul de trai rezultă o distribuție aproximativ omogenă: 88 copii (57,9%) proveneau din mediul rural și 64 copii (42,19%) din urban.

Un alt aspect important este vârsta de debut a crizelor epileptice. Datele reprezentate în figura 2 precizează că epilepsia a debutat mai frecvent la vârsta de până la 4-6 ani 52%, între 6 și 12 ani s-a depistat la 40,1% cazuri, după vârsta de 12 ani în 7,9% cazuri.

Crizele epileptice se pot corela cu anumite etologii specifice copilului mic. În acest context, pe par-

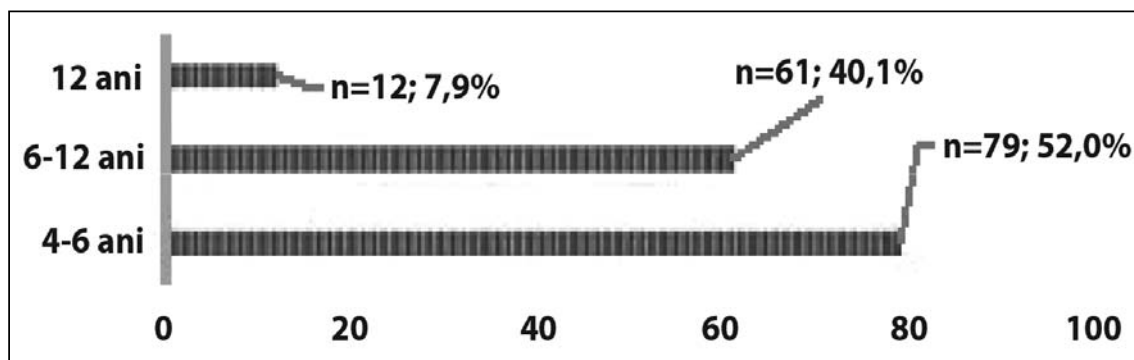


Fig. 2. Repartiția pacienților investigați după vârsta lor la debutul maladiei (%).

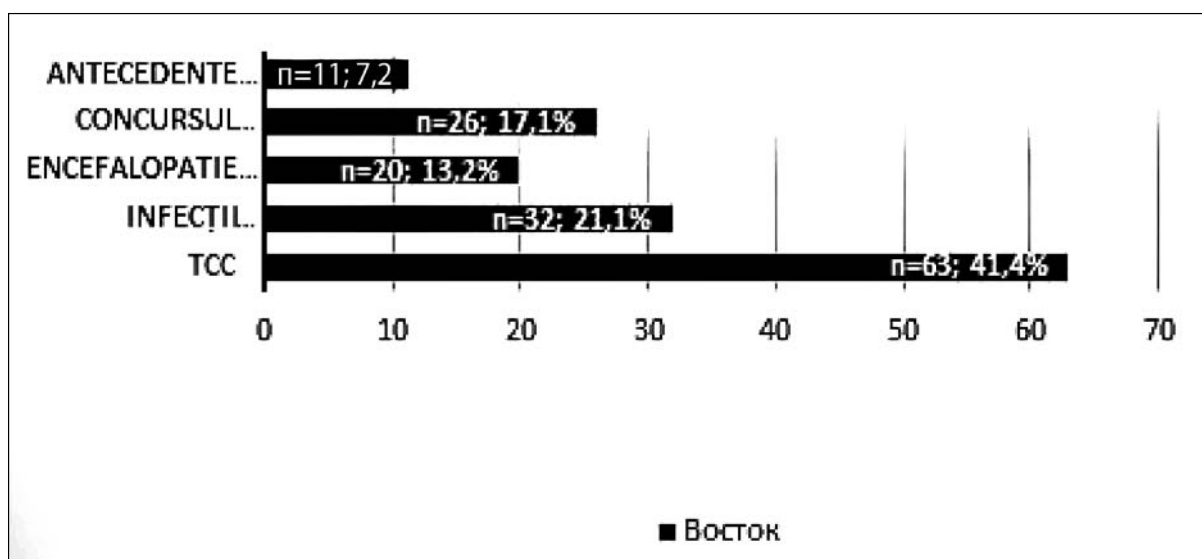


Fig. 3. Cauzele epilepsiilor declanșate la copii (%).

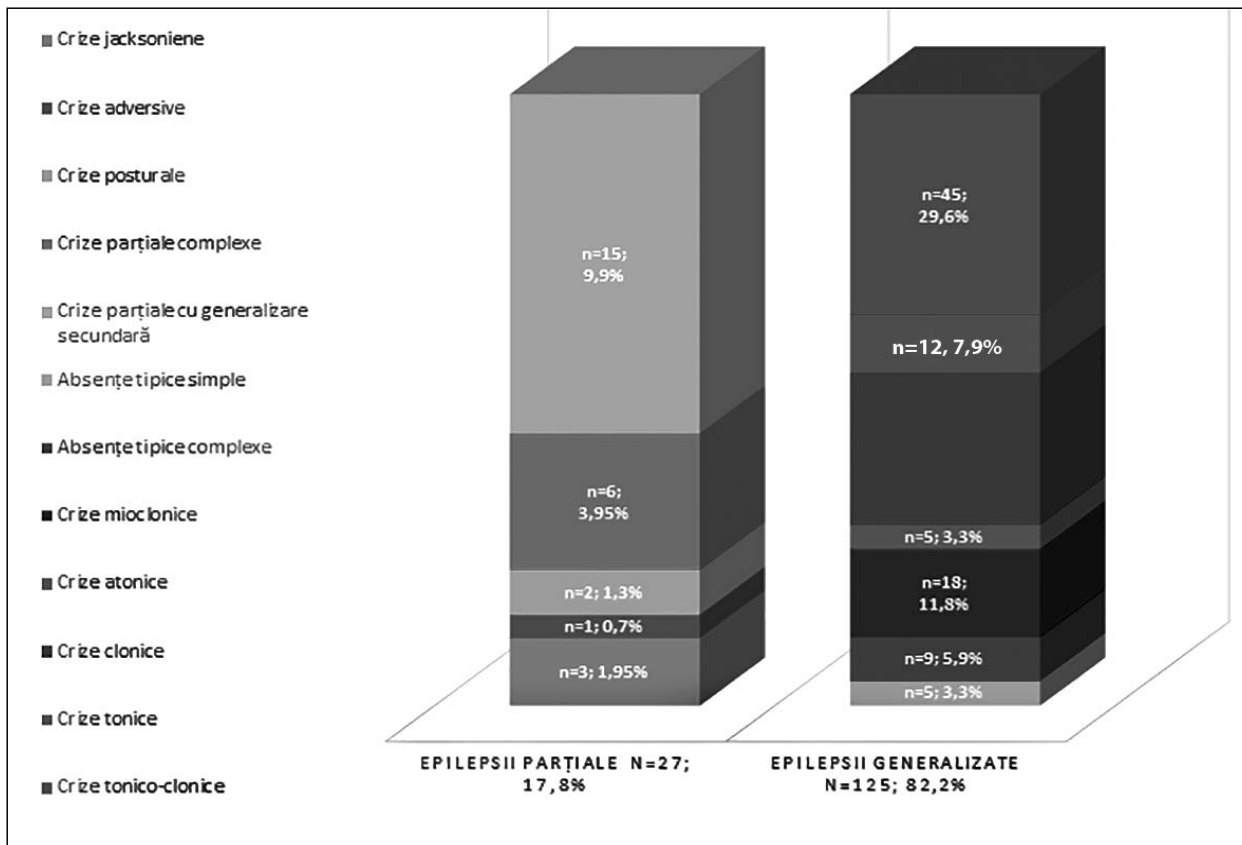


Fig. 4. Manifestările clinice ale epilepsiilor dezvoltate de copiii investigați.

cursul studiului nostru, am determinat cauzele cele mai frecvente, care s-au intrucat la originea epilepsiilor dezvoltate de copiii din lotul studiat. Ele sunt prezentate în figura 3.

Astfel, la 63 copii (41,45%) fenomenele epileptice s-au dezvoltat în urma unor traumatisme craniocerebrale (TCC) accidentale. Infecțiile intracraniene au definit etiologic epilepsiile a 32 copii (21,05%). Encefalopatia reziduală a determinat dezvoltarea epilepsiei la 20 copii (13,12%), la 11 copii (7,3%) s-a depistat prezența factorului ereditar (istoric familial de epilepsie la rude apropiate). La 26 (17,1%) copii boala fusese suscitată prin exercițiul asociat al mai multor factori etiologici.

În studiu dinamic am examinat variantele și tipurile de crize epileptice, prin care au evoluat cei 152 de copii din lotul general de investigare. Datele relevate pe parcurs sunt prezentate în figura 4.

Epilepsii generalizate au dezvoltat 125 copii (82,2%), în timp ce 27 (17,8%) au manifestat semne de epilepsii parțiale. Epilepsiile generalizate mai frecvent au evoluat sub aspect de crize tonico-clonice motorii, care s-au înregistrat la 45 copii (29,6%), de crize clonice 31 (20,39%), crize mioclonice au manifestat 18 (11,84%) copii, crize tonice la 12 copii

(7,89%), crize atonice 5 (3,29%). Epilepsiile generalizate nemotorii la 14 copii (9,21%) s-au manifestat prin absențe tipice simple, la 5 (3,29%) prin absențe tipice complexe 9 copii (5,92%).

Epilepsiile parțiale (focale) s-au atestat la 15 copii (9,87%), inclusiv crize parțiale secundar generalizate, crize parțiale complexe la 6 (3,95%) copii, crize parțiale simple motorii jacksoniene la 3 (1,97%) copii, crize posturale la 2 (1,31%), prin crize adverse la 1 (0,66%) copil.

Datele obținute în studiul prezentat coincid cu relațiile din literatura de specialitate, conform căroră la copii și adolescenți epilepsiile generalizate mai frecvent au evoluat sub aspect de crize tonico-clonice motorii, urmate de crize clonice, crize mioclonice (retropulsive, propulsive, akinetice), crize tonice, crize atonice.

Evaluarea abilităților cognitive la copii ce suferă de epilepsie este un alt subiect vizat de noi la efectuarea chestionării. În acest studiu am analizat relația între tulburările cognitive (tulburări de comportament, de învățare, de memorie, de atenție) la copii și tipul epilepsiei, durata și frecvența crizelor, patologia psihologică asociată, etiologia bolii, relația dintre tra-

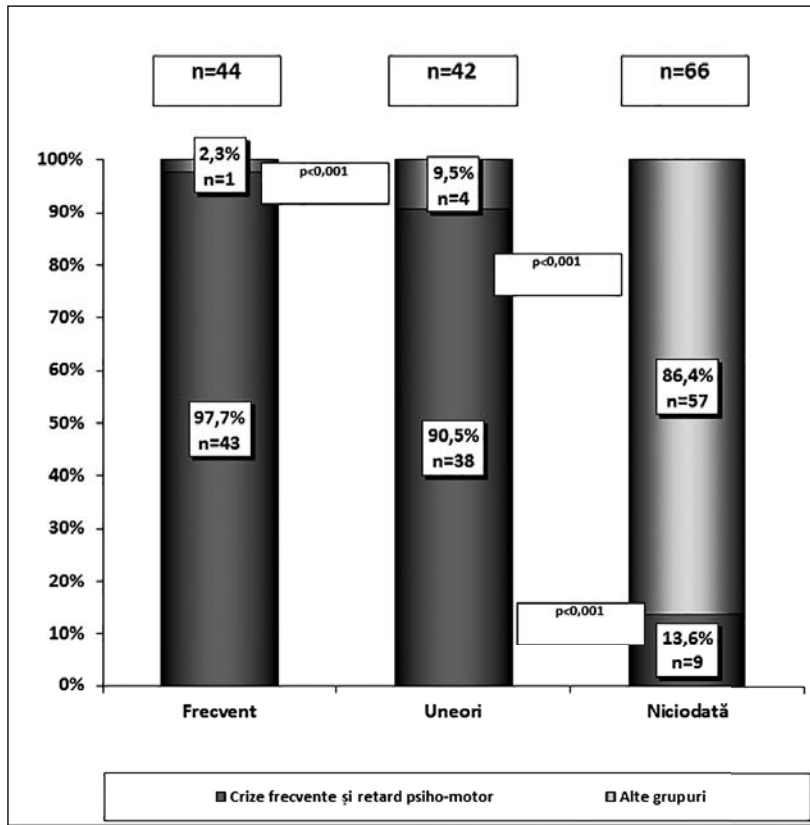


Fig. 5. Rolul epilepsiei complicate în dezvoltarea dificultăților în exersarea abilităților cognitive în comparație cu alte grupuri.

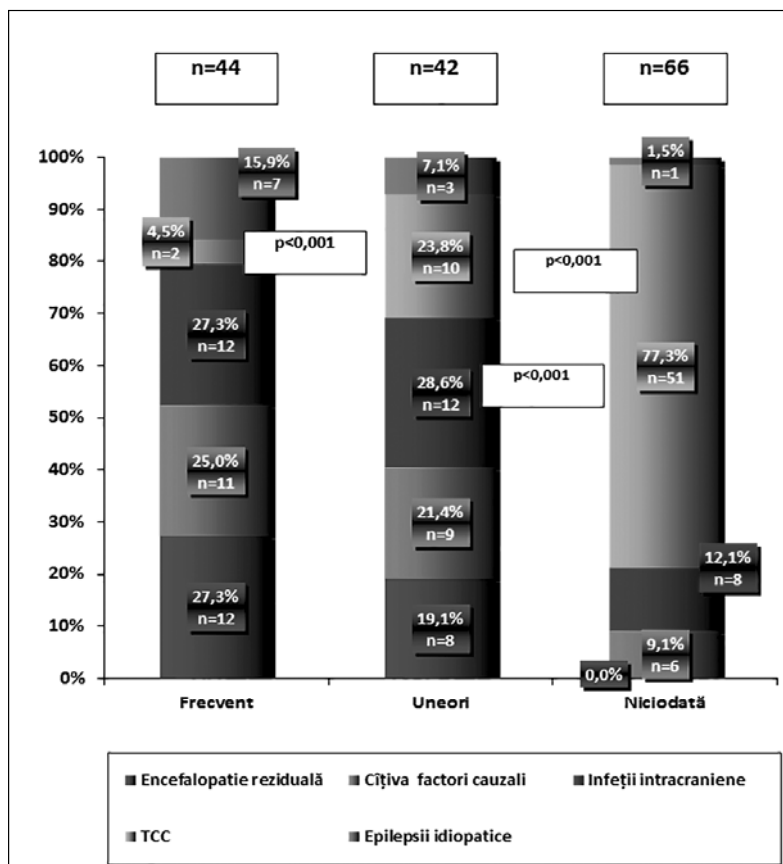


Fig. 6. Dependența abilităților cognitive de etiologia epilepsiei.

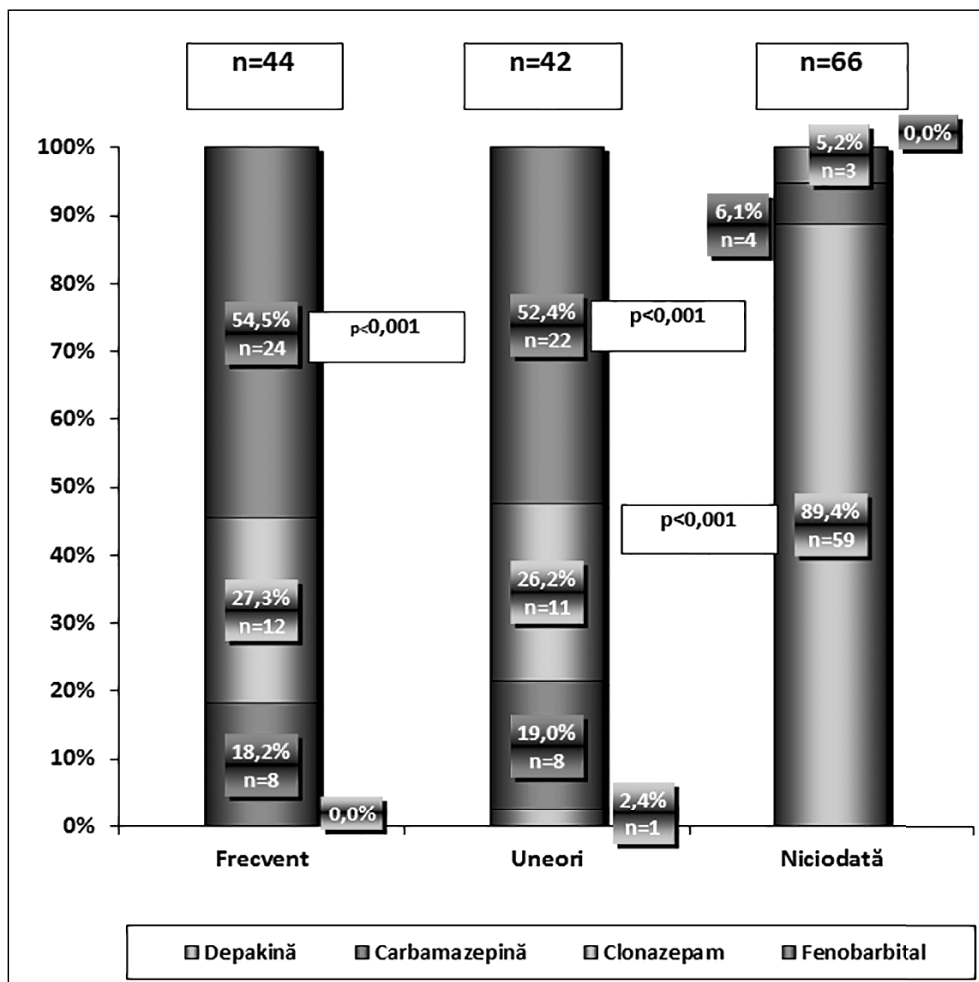


Fig. 7. Relația tratamentului aplicat și deficiențelor cognitive la copii cu epilepsie.

tamentul antiepileptic administrat și patologia psihologică.

Din diagrama dată observăm că în lotul supus studiului frecvent întâlnesc deficiențe cognitive 44 copii. Din ei 43 copii (97,7%) sunt copii ce suferă de epilepsie cu crize frecvente și retard psihomotor, la un copil deficiențele cognitive sunt provocate de epilepsie necomplicată. Uneori întâlnesc dificultăți cognitive 42 copii, din ei 38 copii (90,5%) sunt copii ce suferă de epilepsie cu crize frecvente și retard psihomotor. La 4 copii (9,5%) dificultățile cognitive uneori apar pe fondalul epilepsiei necomplicate. Niciodată dificultăți cognitive nu remarcă 66 copii suferinzi de epilepsie. Din ei 57 copii (86,4%) suferă de epilepsie necomplicată, iar la 9 copii (13,6%) maladia se manifestă prin crize frecvente.

Epilepsia secundară encefalopatiei reziduale 12 copii (27,3%), epilepsia secundară infecției intracraniene 12 copii (27,3%) frecvent au fost cauza scăderii abilităților cognitive. La 11copii (25%) frecvent cauza deficiențelor cognitive a fost epilepsia secundară apărută pe fondalul câtorva factori cauzali, la 7 copii

(15,9%) deficiențele cognitive au apărut frecvent pe fonul epilepsiei idiopatice. Epilepsia secundară traumei craniocerebrale la 2 copii (4,5%) a fost cauza apariției frecvente a deficiențelor cognitive. Uneori epilepsia secundară infecției intracraniene este cauza deficiențelor cognitive la 12 copii (28,6%), epilepsia secundară traumei craniocerebrale uneori duce la apariția deficiențelor cognitive, epilepsia secundară apărută pe fondalul câtorva factori cauzali este cauza apariției uneori a deficiențelor cognitive la 9 copii (21,4%). Uneori deficiențele cognitive sunt cauzate de epilepsia idiopatică la 3 copii (7,1%). Datele prezentate în diagramă afirmă că 66 copii suferinzi de epilepsie nu relatează niciodată deficiente cognitive. Din ei 51 de copii (77,3%) prezintă epilepsia secundară traumei craniocerebrale, 8 copii (12,1%) epilepsie secundară infecției intracraniene, 6 copii (9,1%) epilepsia secundară apărută pe fondalul câtorva factori cauzali, 1 copil (1,5%) de epilepsia idiopatică.

Din datele acestei diagrame se desprinde concluzia că din 44 copii mai frecvent au prezentat tulburări ale abilităților cognitive, 24 copii (54,5%) urmau tra-

tamentul cu fenobarbital, 12 copii (27,3%) se tratau cu clonazepam, 8 copii (18,2%) foloseau ca tratament carbamazipină. Copii ce uneori aveau deficiențe a abilităților cognitive 42 copii mai des urmau tratament cu fenobarbital, 22 copii (54,2%), clonazepam foloseau 11 copii (26,2%), 8 copii (19%) urmau carbamazipină, 1 copil (2,4%) se trata cu depakină. Din 66 copii bolnavi de epilepsie ce nu acuză deficiențe a abilităților cognitive 59 copii (89,4%) urmau tratament cu depakină, 4 copii (6,1%) carbamazipină, 3 copii (5,2%) clonazepam.

Tulburările cognitive sunt datorate factorilor care generează epilepsia, se relaționează cu localizarea focarului epileptic, cu modul de propagare al descărcării epileptice, cu durata și severitatea procesului epileptic, frecvența crizelor, dar și cu efectul medicației antiepileptice de lungă durată. Epilepsia este o boală care necesită tratament pe lungă durată și acesta poate avea un impact negativ asupra psihicului în funcție de medicamentul indicat, vârstă, susceptibilitățile metabolice sau genetice ale pacientului. Astfel, supravegherea pacientului cu epilepsie trebuie să fie una complexă. Este importantă acordarea atenției deficitelor cognitive care pot altera relațiile sociale și profesionale ale pacientului. Aici atragem atenția asupra evaluării memoriei, atenției, evaluarea funcțiilor executive.

Concluzii.

Epilepsia este o boală cronică caracterizată prin crize de tip epileptic, cu posibilitatea asocierii de tulburări psihice. Etiologia acestor tulburări este polimorfă, fiind implicați factori structurali, tipul crizei epileptice, vârsta pacientului, tratamentul administrat.

Tratamentul efectuat adecvat în relația cu etiologia epilepsiei și care duce la reducerea frecvenței crizelor are un aport pozitiv asupra calității vieții copilului.

Prezența retardului psihomotor și frecvența crescută a crizelor epileptice reprezintă factorul determinant ce duce la reducerea calității vieții copilului.

Bibliografie

1. Annegers J.F. et al. Seizures after head trauma: A population study. *Neurology*, 1980, vol. 30, p. 683-689.
2. Beghi E., Gromov S.A., Lipatova L.V., Mikhailov V.A. Medico-social aspects of risk factors impairing quality of life in patients with epilepsy. *J. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*, 2002, 102 (9), pp. 45-9.
3. Cansu A. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*, 2007, vol. 16, p. 338-344.
4. Dodrill C.B., Batzel L.W. Issues in quality of life assessment. Engel J., Pedley Jr T.A., ed. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp. 2227-2231.
5. Forsgren L., Beghi E., Oun A. The epidemiology of epilepsy in Europe. *Eur. J Neurol*, 2005, vol. 12, nr. 4, p. 245-253.
6. Gidal B. E., Pitterle M.E., Spencer N.W., Maly M.M. Relationship between Valproic Acid Dosage, Plasma Concentration and Clearance in Adult Monotherapy Patients with Epilepsy. *J. Clin Pharm Ther*, 1995, 20(4), pp. 215-9.
7. Gaitatzis A. et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p. 1613-1622.
8. Lach L.M., Ronen G.M., Rosenbaum P. L. et al. Health-related quality of life in youth with epilepsy: Theoretical model for clinicians and researchers. Part I: The role of epilepsy and co-morbidity. *Qual Life Res*, 2006, vol. 15, nr. 7, pp. 1161-1171.
9. Mbuba C.K. et al. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p. 1491-1503.
10. McEwan M., Espie C., Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Seizure*, 2004, vol. 13, nr. 1, pp. 3-14.

FACTORUL DE CREȘTERE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV ÎN GLOMERULONEFRITĂ LA COPII

Ciuntu Angela – dr. hab. șt. med., conf. univ.

Departamentul Pediatrie,

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Studiul a fost efectuat asupra unui lot de 85 copii cu glomerulonefrită primară la etapele clinico-evolutive prin evaluarea concentrației factorului de creștere al țesutului conjunctiv (CTGF) în serul sangvin și urină. Determinarea concentrației CTGF în serul sangvin și urină reprezintă markeri relevanți pentru determinarea activității procesului patologic, evaluarea modificărilor sclerotice în rinichi, cât și aprecierea eficacității tratamentului în glomerulonefrită.

Cuvinte cheie: factorul de creștere a țesutului conjunctiv, glomerulonefrită, copii.

Summary. Connective tissue growth factor in glomerulonephritis in children

In the study were enrolled 85 children with primary glomerulonephritis at the clinical-evolutionary stages by assessing the connective tissue growth factor (CTGF) concentration in the blood serum and urine. Determination of CTGF concentration in blood serum and urine are relevant markers for pathological pathway activity, sclerotic changes in the kidneys evaluation, and estimation of treatment efficacy in glomerulonephritis.

Key words: connective tissue growth factor, glomerulonephritis, children.

Резюме. Фактор роста соединительной ткани при гломерулонефрите у детей.

В исследование было включено 85 детей с первичным гломерулонефритом на различных стадиях заболевания, у которых была определена концентрация фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови и моче. Определение концентрации фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови и моче является маркерами для оценки активности патологического процесса, склеротических изменений в почках и эффективности лечения при гломерулонефрите.

Ключевые слова: фактор роста соединительной ткани, гломерулонефрит, дети.

Introducere. Factorul de creștere al țesutului conjunctiv (CTGF) reprezintă o proteină a matricei celulare din familia de proteine de legare a heparinei asociate matricei extracelulare cu rol important în diverse procese biologice, inclusiv adeziunea celulară, migrarea, proliferarea, angiogeneza, dezvoltarea, repararea țesuturilor și vindecarea rănilor, fiind implicat în mod critic și în fibrogenză [1,6].

Expresia acestuia este reglementată de diverși factori implicați în leziunile renale, ca angiotensina II, TGF- β , concentrații mari de glucoză și stresul celular. CTGF este totodată implicat în inițierea și progresia leziunilor renale fiind capabil să inducă un răspuns inflamator și să asocieze fibroza (prin activarea factorului NF-kB, care reglează chemokinele și citokinele) [6].

Conform studiilor recente CTGF este un participant activ în stadiile precoce de proteinurie și progresare fibrotică în glomeruloscleroza focal-segmentară (GSFS). Deci, CTGF este un mediator crucial al fibrozei de organe și al răspunsurilor proinflamatorii. A fost demonstrat că CTGF crește activitatea chemokinelor și moleculelor de adeziune pentru a favoriza migrația și adeziunea celulară [4,5]. În prezent lipsesc studii

complexe privind modificările CTGF în glomerulonefrită (GN) la copii.

Scopul studiului constă în evaluarea concentrației CTGF în serul sangvin și urină la copii la etapele clinico-evolutive ale glomerulonefritei.

Material și metode. Lucrarea redă rezultatele unui studiu efectuat în Clinica Nefrologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” în baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Studiul a fost efectuat asupra unui lot de 85 copii cu glomerulonefrită primară, inclusiv 30 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS), 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 20 copii cu GNC (glomerulonefrită cronică) forma nefrotică și 20 copii cu GNC forma mixtă, care au fost evaluați la etapele clinico-evolutive ale maladiei. Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

Au fost înregistrate motivele trimiterii, datele clinico-paraclinice și explorările biochimice special selectate. Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/

Tabelul 1.

Nivelul CTGF în serul sangvin la copiii cu glomerulonefrită

Grupuri de studiu	CTGF, ng/ml			
	acutizare	%	remisiune	%
SNSS	4,19±0,55	120,1	3,04±0,34 p ₁ >0,05	87,1
SNSR	5,19±0,37** p ₂ >0,05	148,7	-	-
GNC forma nefrotică	7,02±0,73***	201,1	5,13±0,42** p ₁ >0,05	146,9
Control	3,49±0,39	100,0	3,49±0,39	100,0

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. p₁ – autenticitatea indicilor în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare; p₂ – autenticitatea indicilor la compararea SNSS cu SNSR.

m²/h sau raportului proteină/creatinină urinară > 2,0 mg/mg) și hipoalbuminemiei (<2,5 g/dl) [3].

Metoda de cuantificare a CTGF, a fost efectuată prin procedeul ELISA-sandwich. Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate au fost utilizate metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii [±m]. De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație p<0,05 (Stats Direct statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate. Manifestările clinice la copiii cu SN la debutul maladiei au fost edemele generalizate, până la anasarcă, oligoanurie, sindrom algic abdominal și dureri în regiunea lombară. Estimarea markerilor biochimici ale sângelui au evidențiat hipoproteinemie, modificări pronunțate ale indicilor metabolismului li-

pidic, cât și proteinurie > 3,5g/l în toate subgrupurile de pacienți cu SN.

În studiul de față a fost evaluată dinamica nivelurilor CTGF în serul sangvin și urină la copiii cu GN. În tabelul 1 sunt elucidate rezultatele evaluării concentrației CTGF în serul sangvin la copiii cu GN. Cercetările efectuate demonstrează că în SNSS perioada manifestărilor clinice nivelul CTGF în serul sangvin nu suferă modificări statistic semnificative, comparativ cu grupul de control. Nivelul CTGF în serul sangvin în SNSR a crescut de 1,5 ori, față de valorile de referință.

Modificări pregnante ale nivelului CTGF în serul sangvin au fost semnalate în GNC forma nefrotică, perioada de acutizare, în cadrul căreia nivelul CTGF a crescut de 2,0 ori (până la 7,02±0,73 ng/ml), față de 3,49±0,39 ng/ml în grupul de control.

În perioada de remisiune valorile CTGF în serul

Tabelul 2.

Nivelul factorilor de creștere în urină la copiii cu glomerulonefrită

Grupuri de studiu	CTGF(ng/mM creatinină)	
	acutizare	remisiune
SNSS	109,8±3,80 113,2%	101,9±3,09 105,1%, p ₁ >0,05
SNSR	247,5±50,73** 255,2%, p ₂ <0,05	115,7±9,61 119,3%, p ₁ <0,05
GNC forma nefrotică	202,3±27,11*** 208,6%	176,5±19,82 182,0%, p ₁ >0,05
GNC forma mixtă	702,6±71,36*** 724,3%, p ₃ <0,001	598,07±39,19 616,6%, p ₁ >0,05; p ₃ <0,001
Control	97,0±2,691	

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. p₁ – autenticitatea indicilor în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare; p₂ – autenticitatea indicilor la compararea SNSS cu SNSR; p₃ – autenticitatea indicilor la compararea GNC forma nefrotică cu GNC forma mixtă.

sangvin se deosebeau neînsemnat de cele înregistrate în grupul de control, cu excepția grupului GNC forma nefrotică, în care nivelul CTGF în serul sangvin rămâne crescut ($p > 0,05$).

Rezultatele prezentate în tabelul 2 relevă că nivelul CTGF în urină suferă modificări diferite în raport de variantele clinice ale GN. În grupul SNSR perioada de debut nivelul CTGF în urină s-a majorat de 2,6 ori (până la $247,5 \pm 50,73$ ng/mM creatinină) și practic nu s-a modificat în grupul de pacienți cu SNSS.

Cele mai pronunțate creșteri ale nivelului CTGF în urină s-au înregistrat în GNC forma mixtă perioada acutizării, unde valorile CTGF în urină au crescut de 7,2 ori (până la $702,6 \pm 71,36$ ng/mM creatinină, $p < 0,001$), pe când în forma nefrotică s-a majorat de numai 2 ori ($p < 0,001$), comparativ cu grupul de control. În perioada remisiunii, nivelul CTGF în urină rămâne a fi înalt în GNC forma mixtă.

Discuții. Rezultatele studiului dat demonstrează că creștea nivelului de CTGF în podocite este asociată cu creșteri rapide ale proteinuriei [6] și poate exacerba proteinuria cât și expansiune amezangială [9]. Expresia CTGF a fost depistată ca fiind crescută, fapt ce este legat de afectarea podocitelor la pacienții cu FSGS. Cu progresarea GFS, fibroza se dezvoltă atât în regiunea glomerulară, cât și în cea tubulointerstițială. Implicarea CTGF la această etapă este similară altor patologii renale însoțite de fibroză cu creșterea expresiei CTGF în regiunile glomerulare și tubulointerstițiale [7].

Celulele responsabile de producerea CTGF sunt miofibroblastele, numărul cărora corelează cu gradul de lezare. Rolul primordial al CTGF în fibroza renală este demonstrat de multiple studii care au relatat, că inhibarea CTGF blochează fibroza renală [9]. Activitatea CTGF este crescută în leziunile proliferative mezangiale și în semilune la pacienții cu glomerulonefrită cu semilune [2]. Anterior, a fost demonstrat că hiperexpresia CTGF specifică podocitelor la șoareci duce la leziuni glomerulare într-un model de di-

abet [9] indus de streptozotocină și că expresia genei CTGF ameliorează fibroza tubulo-interstițială în nefropatia obstructivă [8], indicând faptul că CTGF este un mediator al fibrozei renale *in vivo*.

Concluzii. Determinarea concentrației CTGF în serul sangvin și urină reprezintă markeri relevanți pentru determinarea activității procesului patologic, evaluarea modificărilor sclerotice în rinichi, cât și aprecierea eficacității tratamentului în glomerulonefrită.

Bibliografie

1. Boor P., Floege J. *The renal (myo-)fibroblast: a heterogeneous group of cells.* Nephrol. Dial. Transplant., 2012, vol. 27, pp.3027-36.
2. Ito Y. et al. *Expression of connective tissue growth factor in human renal fibrosis.* Kidney Int, 1998, vol.53, pp.853-61.
3. KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. Kid. Int., 2012, suppl. 2, pp.139-274.
4. Kular L., Pakradouni J., Kitabgi P. et al. *The CCN family: a new class of inflammation modulators?* Biochimie, 2011, vol. 93, pp.377-88.
5. Liu S., Parapuram S. K., Leask A. *Fibrosis caused by loss of PTEN expression in mouse fibroblasts is crucially dependent on CCN2.* Arthritis Rheum., 2013, vol. 65, pp.2940-44.
6. Roestenberg P. et al. *Temporal expression profile and distribution pattern indicate a role of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2) in diabetic nephropathy in mice.* Renal Physiology., 2006, vol. 290, pp. 1344-54.
7. Suzuki D. et al. *Glomerular expression of connective tissue growth factor mRNA in various renal diseases.* Nephrology, 2003, vol. 8, pp. 92-97.
8. Yokoi H. et al. *Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis.* J. Am. Soc. Nephrol., 2004, vol. 15, pp.1430-40.
9. Yokoi H. et al. *Overexpression of connective tissue growth factor in podocytes worsens diabetic nephropathy in mice.* Kidney Int., 2008, vol. 73, pp.446-55.

HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL ŞI ROLUL SCREENINGULUI NEONATAL ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Blăniță D¹. – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare,
 Hlistun V¹. – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Genetică Moleculară Umană,
 Munteanu D¹. – cercetător științific stagiar, Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare,
 Kraskowski E². – cercetător, IBL International (Germany),
 Böer R². – cercetător, IBL International (Germany),
 Halabudenco E¹. – șef secție genetică Medicală, CSRGM,
 Stratila M¹. – dr.șt.med., director CSRGM,
 Barbova N¹. – conf. univ., dr. șt. med., Șef Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare,
 Ușurelu N¹. – conf. cercert., dr. șt. med., Laboratorul de Profilaxie a Patologiilor Ereditare.
¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului,
² IBL International (Germany).

Rezumat

Hipotiroidismul congenital (CH) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze de retard mental care poate fi prevenit, cu o incidență la nivel mondial de 1:3000-4000 de nou-născuți. Manifestările clinice sunt adesea subtile sau nu sunt prezente la naștere. Luând în considerație că diagnosticul de HC poate fi omis în perioada postnatală, iar printre consecințele acestuia este retardul mental ireversibil, se recomandă prezența unui screening neonatal al HC pentru inițierea unui tratament cât mai precoce. În Republica Moldova, screening-ul HC a fost restabilit pe o perioadă de 4 luni, printr-un proiect pilot cu IBL International (Germania). Materialul cercetării au servit fișe de screening neonatala 7956 nou-născuți aleși aleatoriu. Evaluarea fișelor a fost realizată prin metoda ELISA cu utilizarea reactivelor din setul "TSH neonatal screening ELISA", furnizată de IBL International (Germania). Valori ale TSH >20 mIU/L au fost considerate pragul de cut-off pentru hipotiroidism congenital. În urma analizei primare, 7941 nou-născuți aveau valorile normale ale TSH (<10 mIU/L), 10 copii aveau valori cuprinse între 10 și 20 mIU/L; 5 copii – valori >20 mIU/L. Drept urmare, 1:530 nou-născuți au fost suspecți pentru HC, iar 1:3978 nou-născuți s-au confirmat cu Hipotiroidism Congenital în cohorta analizată. Se recomandă reiniierea screeningului neonatal pentru Hipotiroidism Congenital.

Cuvinte cheie: hipotiroidism congenital, screening neonatal, retard mintal.

Summary. Congenital hypothyroidism and the role of neonatal screening in early diagnosis of CH in the Republic of Moldova.

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common causes of mental retardation that can be prevented, with a worldwide incidence of 1:3000-4000 newborns. Clinical manifestations are often subtle or not present at birth. Taking into account that CH diagnosis may be omitted after birth, and its consequences are irreversible, it is recommended to have a neonatal screening for CH for early diagnosis and treatment. In the Republic of Moldova the neonatal screening pilot for CH was restored for a period of 4 months through a common project with IBL International (Germany). The research material served neonatal screening cards from 7956 randomly chosen newborns. Evaluation was performed by ELISA method using the "TSH neonatal screening ELISA" kit provided by IBL International (Germany). TSH values >20 mIU/L were considered the cut-off threshold for congenital hypothyroidism. Following the primary analysis, 7941 newborns had normal TSH values (<10 mIU/L), 10 children had values ranging from 10 to 20 mIU/L; 5 children – values >20 mIU/L. As a result, 1:530 newborns were suspects for HC and 1:3978 newborns were confirmed with congenital hypothyroidism in the analyzed cohort. So, the neonatal TSH screening is recommended to be started in Moldova to prevent the mental retardation determined by CH in approximately 6-12 children per year.

Key words: congenital hypothyroidism, neonatal screening, mental retardation.

Резюме. Врожденный гипотиреоз и роль неонатального скрининга в раннем диагнозе в Республике Молдова.

Врожденный гипотиреоз (CH) является одной из наиболее распространенных причин умственной отсталости, которая может быть предотвращена, с распространением в мире 1: 3000-4000 новорожденных. Клинические проявления часто являются тонкими или нет при рождении. Принимая во внимание, что диагноз HC может быть упущен в постнатальном периоде, а связи с этим появляется - необратимая умственная отсталость, рекомендуется провести скрининг HC новорожденных, для ранней диагностики и лечения. В Республике Молдова скрининг HC был восстановлен в течение 4 месяцев в рамках пилотного проекта с IBL International (Германия). В исследовании были включены скрининговые карточки 7956 случайно выбранных новорожденных. Анализ TSH был проведен с использованием метода ELISA набором «TSH neonatal screening ELISA» от IBL International (Германия).

Значения TSH >20 мМЕ/л считались порогом для диагноза врожденного гипотиреоза. В результате первичного анализа 7941 новорожденных имели значения нормальные TSH (<10 мМЕ/л), 10 детей имели значения от 10 до 20 мМЕ/л и 5 детей – значения TSH > 20мМЕ/л. В результате скрининга, 1:530 новорожденных были подозреваемым для ВГ и у 1:3978 из исследуемой когорте диагноз был подтвержденных. В связи с этим, рекомендуется повторно провести скрининг новорожденных на врожденный гипотиреоз, чтобы предотвратить умственную отсталость примерно у 6-12 детей в год

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, умственная отсталость.

Introducere

Hipotiroidismul congenital (HC) reprezintă deficiența hormonilor tiroidieni prezentă de la naștere cu o incidență de 1:3000-4000 de nou-născuți în țările industrializate [17]. În 85% cazuri, HC primar se instalează ca urmare a dereglării diferențierii sau disgenезiei tiroidiene, în 10-15% această stare apare din cauza afectării sintezei hormonilor tiroidieni (dishormogenезă tiroidiană) [7]. Dishormogenезa tiroidiană de obicei este sporadică, iar 2/3 din astfel de cazuri sunt datorate aplaziei sau hipoplaziei glandei tiroide [8]. Dishormogenезa tiroidiană în majoritatea cazurilor este ereditară, cu transmitere autozomal recesivă și poate afecta orice cale metabolică care conduce spre formarea hormonilor tiroidieni [7].

Hormonul de stimulare tiroidiană (TSH), produs de glanda pituitară din creier, este eliberat în sânge în concentrații mărite în cazul unei glande tiroide leneșe. Când nivelul hormonilor tiroidieni în sânge scade sub limitele normale, nivelul de TSH crește, iar excesul lor provoacă scăderea concentrației acestuia. Astfel că, nivelul ridicat al TSH-ului aproape întotdeauna determină starea de hipotiroidie.

În perioada intrauterină, fătutul este dependent în întregime de TSH-ul matern, aprovizionarea fiind controlată de placentă și de statutul tiroidei materne. Postnatal, fătutul hipotiroid rămâne cu sistem hormonal propriu, incapabil de a produce concentrații normale de hormoni tiroidieni. În ciuda faptului că tiroida are o importanță majoră în dezvoltarea mai multor sisteme, în special al sistemului nervos, majoritatea copiilor cu hipotiroidism congenital sunt aparent sănătoși la naștere. Prin urmare diagnosticul postnatal al HC deseori poate fi omis [2]. În cazul nedagnosticării precoce și fără o terapie hormonală postnatală de substituție, nou-născutul va dezvolta o varietate de simptome clinice la diferite etape de dezvoltare, cel mai sever fiind retardul mental ireversibil [18]. Evident, aceste caracteristici ale HC demonstrează că diagnosticul și tratamentul trebuie inițiate cât mai curând posibil mai ales că majoritatea nou-născuților nu prezintă semne clinice, subliniind astfel importanța programelor de screening neonatal în depistarea precoce a HC.

Screening-ul neonatal (SN) este una din cele mai importante realizări ale medicinei preventive și repre-

zintă termenul folosit pentru a descrie diferite tipuri de teste care sunt efectuate în primele zile ale vieții unui nou-născut. SN a început în anii 1960 datorită Dr. Robert Guthrie, un cercetător din SUA, care a dezvoltat testul de inhibiție bacteriană (BIA) pentru fenilalanină, în scopul de a detecta fenilcetonuria (PKU) [3]. În același an, SN pentru PKU a fost inițiat în SUA și Europa, dezvoltându-se de la Vest spre Est, ultimul program fiind actualizat în Bosnia Herțegovina în anul 2000. Introdus pentru prima dată în 1970 în Belgia, screeningul neonatal la HC a devenit rutină în toate țările, majoritatea în Europa de Est, și se continuă implementarea și în țările în curs de dezvoltare.

În Republica Moldova a existat screening neonatal pentru diagnosticarea HC în perioada anilor 1989-1994. Din iulie 1994 și până în prezent, din motive financiare, screeningul la HC a fost sistat. Într-un studiu autohton (Dr. Gorbunova G.), Moldova fiind țară endemică cu deficit de Iod s-a demonstrat eficiența maximă a tratamentului inițiat în primele 3 săptămâni de viață a copilului. Orice întârziere a acestuia duce la scăderea capacității cognitive și diminuarea IQ-ului [20]. La moment, screeningul neonatal pentru determinarea TSH a fost restabilit datorită unui proiect pilot cu IBL International (Germania) pe o durată de 4 luni.

Scopul studiului

Evaluarea eficienței screeningului neonatal pentru HC în Republica Moldova, prin metoda ELISA, utilizat pentru diagnosticarea și inițierea tratamentului precoce.

Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul Laboratorului de Screening neonatal al Centrului de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală al IMSP Institutul Mamei și Copilului, pe o perioadă de 4 luni. În cadrul screening-ului neonatal pentru HC au fost prelevate 7956 fișe de screening neonatal cu pete de sânge uscate alese aleatoriu, parvenite în Laborator în cadrul programului de screening neonatal la Fenilcetonuriei. De regulă, fișele sunt colectate din toate maternitățile Republicii Moldova și transmise sistematic la Laboratorul de screening neonatal conform Ord. nr. 591 din 28 decembrie 2006. Colectarea probelor de la nou-născuți s-a efectuat după 72 ore de viață, prin prelevarea petelor de sânge (DBS) din călcâiul

început al nou-născutului pe hârtia de filtru specială, conform condițiilor generale de colectare, care să permită completarea porțiunilor special destinate pentru analiză.

Screening-ul neonatal pilot, inițiat pentru depistarea HC, a fost bazat pe metoda ELISA cu utilizarea reactivelor din setul "TSH neonatal screening ELISA", furnizate de IBL International (Germania). În metoda de screening, s-a utilizat în calitate de specimen discuri de sânge uscat, cu diametrul de 5 mm, perforate din DBS. Probele au fost procesate, iar rezultatele au fost interpretate conform protocolului de lucru (tabelul 1). Valori ale TSH >20 mIU/L au fost considerate pragul de cut-off pentru hipotiroidism congenital. Au fost retestați nou-născuții cu valori ale TSH între 10-20 mIU/L, considerate ca "zona gri" pentru evitarea rezultatelor fals – pozitive.

Tabelul 1.

Interpretarea rezultatelor TSH în cadrul screeningului neonatal.

TSH	Interpretare
<10 mIU/L	Normal
10-20 mIU/L	Suspect
>20 mIU/L	hipotiroid

Valorile TSH pot fi fiziologic crescute în primele 24-48 ore de viață ale nou-născutului și pot genera teste fals-pozitive [18]. În cele mai multe programe de screening, pentru raportarea unei valori crescute ale TSH, se folosește un nivel de peste 20 mIU/L. Indiferent de metoda utilizată, copiii ale căror valori inițiale depășesc 50 mIU/L sunt cei mai susceptibili de a avea HC, în timp ce un nivel între 20 și 49 mIU/L poate fi în mod frecvent un rezultat fals pozitiv sau reprezintă hipotiroidie tranzitorie. HC tranzitorie este deosebit de frecventă la copiii prematuri în zona cu deficit de iod [1]. Nou-născuții cu greutate mică și prematurii (copiii născuți înainte de săptămâna 32 de gestație) trebuie expuși unui screening secundar la a 28-a zi postnatal.

Rezultate și discuții.

În urma analizei primare, 7941 nou-născuți aveau valorile normale ale TSH (<10 mIU/L), 10 copii aveau valori cuprinse între 10 și 20 mIU/L; iar 5 copii – valori >20 mIU/L (figura 1.)

În cazul în care valorile TSH au depășit 10 mIU/L, au fost expediate scrisori la adresa indicată în fișa de screening, în care se anunțau părinții despre suspectia copilului pentru HC și erau invitați pentru reinvestigare. Din Laboratorul de Screening neonatal al Institutului Mamei și Copilului au fost trimise 15 scrisori, dintre care doar 8 părinți au venit cu copiii la reinvestigare.

Din cei 8 copii reinvestigați, la 2 din ei a fost confirmat diagnosticul de HC, cu inițierea imediată a tratamentului de substituție și trecuți în evidența medicului endocrinolog.

Drept urmare, în baza rezultatelor screeningului 1:530 nou-născuți s-au făcut suspecti pentru HC, iar 1:3978 nou-născuți s-au confirmat cu Hipotiroidism Congenital în cohorta analizată.

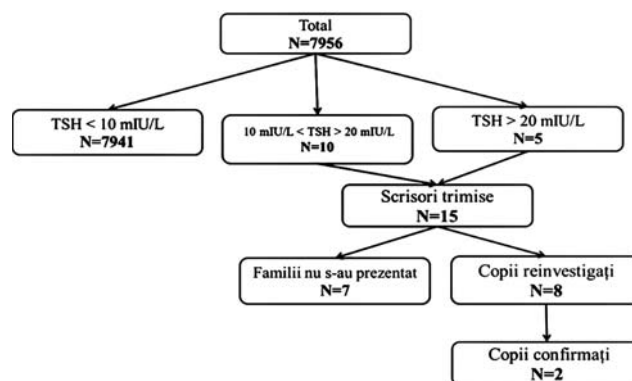


Fig. 1. Rezultatele SN pentru HC.

Numeroși autori au estimat beneficiul economic al screeningului neonatal în cazul HC bazat pe prevenirea dizabilității intelectuale [9-14]. Prima justificare a screening-ului neonatal pentru HC este prevenirea afectării cognitive a copiilor cu hipotiroidie primară. În unele țări, prevalența diagnosticului de HC după introducerea screening-ului neonatal s-a dublat și spectrul noțiunii de HC acum include mai mulți copii cu forme medii, subclinice care nu pot fi diagnosticați și tratați în lipsa unui screening și care pot avea totuși unele dificultăți psihoneurologice. În absența screeningului sunt diagnosticați doar acei copii care au forma severă a patologiei, însă cei cu forme medii și ușoare pot fi omiși, iar ulterior ei pot dezvolta manifestări clinice cu apariția complicațiilor corespunzătoare. Înainte de introducerea screening-ului în Europa, HC era diagnosticat cu incidență de 1:6500 - 6900 copii. Din ei, de la 8% până la 29% au dezvoltat dizabilitate intelectuală sau de învățare, determinate de formele medii și ușoare manifeste printr-un IQ scăzut sau necesitatea unei instruirii în școli speciale [1]. În perioada anilor 1989-1994 în Republica Moldova, HC s-a înregistrat cu o incidență de 1:6937 (rata de cuprindere în screening 48,2%) [20], în timp ce în anul 2016, aceasta fiind de 1:3819 (cuprindere în screening de 100% în cohorta analizată), ceea ce relevă faptul că HC este în creștere aproximativ de 2 ori. Creșterea semnificativă a incidenței în țară este un argument forte în favoarea necesității unui program de screening permanent pentru diagnosticul HC.

Tabelul 2.

Semne clinice caracteristice HC la diferite etape de dezvoltare

Perioada neonatală	Vârsta fragedă	Copilarie
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Postmaturitate ✓ Macrosomie ✓ Fontanela posterioară deschisă ✓ Circumferința craniană largă ✓ Întârzierea maturizării scheletale (lungime normal sau aproape normal). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipotonie musculară ✓ Letargie, alimentare dificilă ✓ Hipotermie ✓ Constipații ✓ Icter prelungit ✓ Distensie abdominală, hernie ombilicală ✓ Pielea uscată și marmorată ✓ Macroglosia ✓ Plâns răgușit ✓ Aspect mixedematos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Retard statural ✓ Mixedem ✓ Oboseală ✓ Constipații ✓ Pielea uscată ✓ Intoleranță la frig ✓ Vârsta osoasă întârziată ✓ Întârzierea erupției dentare ✓ Întârzierea dezvoltării pubertare ✓ Pseudopubertate determinate de hormonul foliculostimulant ce stimulează receptorul TSH-ului ✓ Fete: chist ovarian, hemoragii vaginale, ↑ estrogenului, +/- dezvoltarea mamară, absența pubarhei (părului pubian) ✓ Băieți: testicule mature cu testosteron nemăsurabil, absența pubarhei (părului pubian) ✓ Hipercolesterolemia, prezența gușei în 2/3, dar poate avea atrofie hipotiroidiană.

De regulă, majoritatea programelor de screening folosesc dozarea FT4 și măsurarea ulterioară a TSH-ului pentru a confirma un T4 scăzut. Unele programe folosesc numai dozarea TSH-ului, iar puține sunt care folosesc ambele dozări atât ale FT4, cât și TSH concomitent. Toate cele trei abordări de teste scree-

ning vor diagnostica majoritatea nou-născuților cu HC primar. Există avantaje și dezavantaje ale fiecărei abordări în detectarea altor afecțiuni tiroidiene. Astfel, dozarea inițială a nivelului de FT4 urmată de dozarea TSH-ului va detecta unii nou-născuți cu HC secundar, central (insuficiența hipofizară) și sugari

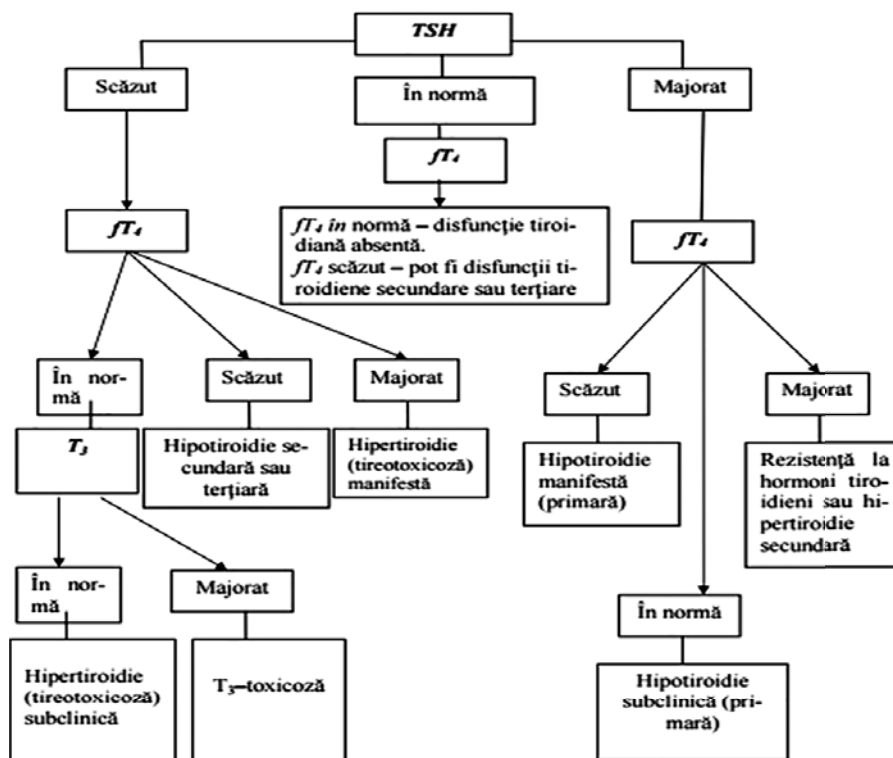


Fig. 2. Algoritm de determinare a hipotiroidismului congenital. Protocol clinic național „Hipotiroidia”[21].

Tabelul 3.

Incidența HC în Europa de Est

Țara	Populația	Anul evaluării	Total nașteri screenate/an	Cazuri depistate/an	Incidența	TSH cut-off
Belarusia	9,5M	2007	0,102M	15	1:6287	15mIU/L
Bulgaria	7,4M	2007	0,070M	39	1:1805	15mIU/L
Republica Cehă	10,5M	2011	0,108M	38	1:2860	15mIU/L
Polonia	38,5M	2011	0,389 M	58	1:4570	15mIU/L
Ungaria	10M	2001	0,051 M	25	1:2027	20 mIU/L
România	19 M	2004	0,072M	X	X	x
Rusia	143M	2007	1,44M	463	1:3110	12 mIU/L
Slovacia	5,4M	2007	0,051M	22	1:2345	10 mIU/L
Moldova	2,9M	2016	0,007956M	2	1:3978	20 mIU/L

cu “creșterea întârziată a TSH-ului”. Pe de altă parte, dozarea TSH-ului ca strategie primară va detecta sugari cu forme ușoare sau subclinice de HC. Unele programe pilot de screening și-au propus să măsoare atât nivelul de FT4, cât și nivelul de TSH pentru toți nou-născuții și aceste programe au raportat o incidență mai mare sumară a HC [15].

Screeningul HC, în general, ar avea anumite rezerve în apariția rezultatelor fals-negative și fals- pozitive, cauzate fiind de erori în recoltarea probelor obținute sub 48 de ore de viață ale nou-născuților, exsanguinotransfuzii, colectarea testului de screening de la copiii cu suferințe grave și erori în raportarea rezultatelor.

Datele primite în urma proiectului pilot ne oferă informații predictive despre frecvența HC la nou-născuții din Republica Moldova, așa cum, în cohorta examinată HC a fost identificat la aproximativ 1 la 3978

de nou-născuți. Considerând numărul de copii născuți anual în Moldova, se pot prezice 10-12 nou-născuți să fie cu HC. Aceste date ar plasa Moldova pe locul 5 în Europa de EST, după Ucraina și Cehia(tabelul 3) [16].

În cazul HC o importanță primordială îl are consultul genetic în familiile cu risc majorat pentru această patologie, deoarece în 15-20% cazuri etiologia este genetică, iar modul de transmitere este autosomal-recesiv. Există diferite situații clinice când sfatul genetic ar trebui oferit(tabelul 4)[17].

Laboratoarele din întreaga lume oferă testare genetică pentru diferite mutații genetice în scop de diagnostic molecular-genetic și diagnostic prenatal(TSHb, TTF-2, NKX2.1, PAX-8, DUOX2, DUOX2A, mutațiile Tiroglobulinei, defectele în transportul hormonului tiroid mutațiile MCT8)[6].

Tabelul 4.

Situații clinice în care sfatul genetic este necesar.

Situațiile clinice în care sfatul genetic este necesar	
<p>Femeile însărcinate:</p> <p>Istoric pozitiv familial pentru HC nonsindromic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dishormonogeneză (copilul precedent afectat în anamneză) ✓ Disgenezie (la cel puțin un membru al familiei) <p>Istoric pozitiv familial pentru HC sindromic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Patologii neurologice, incluzând retard mental de etiologie necunoscută ✓ Surditate ✓ Malformații congenitale de cord, sindromul de insuficiență a surfactantului ✓ Dehiscentă de palat ✓ Malformații renale ✓ Orice semn al osteodistrofiei ereditare Albright (mutația GNAS) ✓ Abnormalități inexplicabile ale T3, T4 sau TSH la membrii familiei 	<p>Copii cu CH:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Copii cu surditate, semne neurologice (hipotonia, coreoatetoză, disabilitate intelectuală) ✓ Afectare pulmonară (insuficiență a surfactantului, maladia interstițială pulmonară) ✓ Malformații congenitale de cord ✓ Dehiscentă de palat ✓ Malformații renale ✓ Osteodistrofia ereditară Albright (mutația GNAS) ✓ Istorie familială ✓ Consanguinitate ✓ Malformații renale ✓ Surditate, dizabilitate intelectuală în ciuda tratamentului CH ✓ Orice semn al osteodistrofiei ereditare Albright (mutația GNAS)

Concluzie

Screening-ul neonatal reprezintă o metodă simplă, eficientă, accesibilă pentru identificarea precoce al HC, ceea ce permite preîntâmpinarea retardului mental suscitată de această maladie. În rezultatul screening-ului neonatal pilot pentru HC restabilit pentru 4 luni cu ajutorul IBL International (Germania), au fost testați 7956 nou-născuți aleși aleatoriu din cartelele parvenite pentru screening-ul la PKU. Drept urmare, 1:530 nou-născuți au fost suspectați pentru HC, iar 1:3978 nou-născuți s-au confirmat cu Hipotiroidism Congenital. Cartografiind rezultatele screening-ului pilot la HC, concluzionăm că rezultatele fals-pozitive sunt în corespundere cu zonele Moldovei (nord și centru) raportate cu deficit de Iod mai evident, ceea ce ar urma cu o recomandare de fortificare a administrării preparatelor de Iod femeilor însărcinate, iar introducerea screening-ului neonatal la HC predictiv ar salva dezvoltarea a 6-12 copii de la retard mental prin inițierea precoce a unei terapii hormonale de substituție.

Bibliografie

1. Atilla Buyukgebiz. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr En doocrinol*, 2013, 5, suppl. 1, 8-12.
2. Vulsa T., Gons M. H., de Vijlder J. J. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 1989, 321, pp. 13-16.
3. Guthrie R., Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963, pp. 338-343.
4. <http://www.emedic.ro/Ghiduri-de-practica-medicala/Ghid-pentru-diagnosticul-hipotiroidismul-congenital-screening-neonatal-si-tratament.htm>
5. Ciofu P. *Tratat de Pediatrie*. Redacția Eugen Pascal Ciofu, ed. Medicală, București, 2001, vol. II, p. 1259-1264.
6. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2010, 5:17.
7. Firas A. Salim & Surendra K. Varma. Congenital Hypothyroidism and the Importance of Universal Newborn Screening. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(1), pp. 53-57.
8. Devos H., Rodd C., Gagné N., Laframboise R., Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: Sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, pp. 2502-6.
9. Dhondt J. L., Farriau J. P., Saily J. C. et al. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inher Metab Dis*, 1991, 14, pp. 633-9.
10. Layden P. M., Von Allmen S. D., Oalkey G. P. Jr. Congenital hypothyroidism control programs. A cost-benefit analysis. *JAMA*, 1979, 241, pp. 2290-2.
11. Barden H. S., Kessel R. The costs and benefits of screening for congenital hypothyroidism in Wisconsin. *Soc Biol*, 1984, 31, pp. 185-200.
12. Dagenais D. L., Corville L., Dagenais M. G. A cost – benefit analysis of the Quebec Network of Genetic Medicine. *Soc Sci Med*, 1985, 20, pp. 601-7.
13. Geelhoed E. A., Lewis B., Hounscome D. et al. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*, 2005, 41, pp. 575-9.
14. Grosse S. D. Cost effectiveness as a criterion for newborn screening policy decisions: a critical review. Baily M. A., Murray T. H. eds. *Ethics and Newborn Genetic Screening: New Technologies, New Challenges*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2009, pp. 58-88.
15. Falup-Pecurariu Oana, Boboc Oana, Stoicescu Alina. Congenital hypotiroidism diagnostic difficulties at an infant. *J.M.B.*, 2012, nr.1.
16. Ford G., LaFranchi S. H. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
17. Leger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G. et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr*, 2014, 81, pp. 80-103.
18. Sarafoglu K., Hofman G.F., Roth K.S. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. Copyright, 2009, pp. 355-385. ISBN – 978-0-07-143915-2.
19. Uyttendaele M., Lambert S., Tenoutasse S., Boros E., Ziereisen F., Vliet G. V., Heinrichs C., Brachet C. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Experience with Early and High Levothyroxine Dosage. *Horm Res Paediatr*, 2016. DOI: 10.1159/000443958.
20. Stratulat P., Gorbunova G. et al. *Manual "Malformațiile congenitale"*. „Elan INC” SRL, 2011, p. 98-101. CZU 618.3-007.24
21. Anestiadi Zinaida, Zota Larisa, Vudu Lorina, Caradja Gheorghe, Gaibu Natalia, Alexa Zinaida, Harea Dumitru, Vîrtosu Ana, Maximenco Elena. *Protocol clinic național „Hipotiroidia”, Chișinău*, 2008, p. 14.

NEFRONOPTIZISUL JUVENIL LA COPIL (CAZ CLINIC)

Ciuntu Angela – dr. hab. şt. med., conf. univ., Beniş Svetlana – dr. şt. med., conf. univ.,
Gavriluța Valeriu – medic nefrolog pediatru, Teaci Natalia – rezident
Departamentul Pediatrie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Nefronoftizisul (NPH) reprezintă o maladie genetică autozomal-recesivă caracterizată printr-o nefrită tubulo-interstițială cronică care progresează până la stadiul final al bolii cronice renale (BCR). Se prezintă un caz clinic cu debut la vârsta de 6 ani cu poliurie, polidipsie, enuresis și evoluție spre BCR la vârsta de 14 ani.

Cuvinte-cheie: nefronoftizis, maladie genetică, copil.

Summary. Nephronophthisis juvenile in child (clinical case)

Nephronophthisis is a autosomal-recessive disease characterized by chronic tubule-interstitial nephritis with progress to the final stage of chronic kidney disease (CKD). We present the case of a boy with polyuria, polydipsia and enuresis onset at the age of 6 years with CKD developing at the age of 14.

Key words: nephronoftizis, genetic disease, child.

Резюме. Ювенильный нефронофтиз у детей (клинический случай)

Нефронофтиз - это ауtosомно-рецессивная генетическая болезнь, характеризующаяся хроническим тубуло-интерстициальным нефритом, прогрессирующая в хроническую почечную недостаточность (ХПН). В этой работе автор представляет клинический случай у ребёнка с дебютом в 6 лет, протекающее с полиурией, полидипсией и энурезом и прогрессированием к ХПН в возрасте 14 лет.

Ключевые слова: нефронофтизис, генетическое заболевание, ребенок.

Introducere. Nefronoftizisul (NPH) reprezintă o maladie genetică autozomal-recesivă caracterizată printr-o nefrită tubulo-interstițială cronică care progresează până la stadiul final al bolii cronice renale (BCR) [2]. Incidența NPH constituie 1:50000 în Canada, 1:100000 în Finlanda și 1:1000000 în SUA [1]. Prevalența în populație este subestimată, dat fiind dificultatea stabilirii acestui diagnostic în stadiile inițiale ale bolii [2]. NPH este cea mai frecventă cauză genetică a stadiului terminal al BCR în primele două decade de viață, având proporția de 5-15% [1, 2, 3]. Există trei subtipuri clinice ale bolii. NPH forma infantilă se poate prezenta încă *in utero* prin consecințele oligohidramniosului sau postnatal, prin progresia către stadiul final al BCR până la vârsta de 3 ani. NPH forma juvenilă este cea mai frecventă [1, 7] cu trecerea în stadiul final al BCR către vârsta de 13 ani [4]. NPH forma adolescentului/adultului se instalează în jurul vârstei de 19 ani [1]. Există o variabilitate inter- și intrafamilială considerabilă a ratei de progresie a bolii [3]. La moment sunt identificate peste 90 de gene responsabile de NPH [8]. Gena NPHP1 este localizată pe cromozomul 2q13, care are 20 de exoni [1, 10] și codifică proteina nefrocistina-1. NPH poate apărea în deleții totale, parțiale, mutații ale genei NPHP1; deleția ei homozigotă fiind responsabilă de 20-40% din cazuri [2,9]. Nefrocistina și partene-

rii săi sunt localizați în joncțiunea intercelulară cât și joncțiunea celulă-matrice intercelulară, având funcții importante în menținerea epitelului tubular, cât și pe cilii primari [2, 3, 5]. NPH reprezintă o ciliopatie. Produșii tuturor genelor care prezintă mutații în bolile chistice renale își au expresia în cilii primari sau în centrozomii epitelului renal. Cilii primari sunt organele celulare care conectează stimulii exteroceptivi la mecanismele de control al ciclului celular și al polarității celulelor epiteliale [2, 6, 8, 9]. Astfel se explică implicarea multiorganică: *retinitis pigmentosa*, fibroza hepatică, ataxia, *situs inversus*, afectări neurologice [2, 5, 8]. Boala are transmitere autozomal-recesivă cu transmitere mendeliană [1].

Caz clinic. Pacientul P., cu vârsta de 14 ani, de sex masculin, internat în secția nefrologie IMSP Institutul Mamei și Copilului cu acuze: poliurie, cefalee matinală periodică, sete, fatigabilitate, apatie, periodic senzație de greutate. Se consideră bolnav de la vârsta de 6 ani, când au apărut primele semne ale bolii: polidipsie, poliurie până la 5-6 l/zi, nicturie, ulterior la examenul biochimic al sângelui, au fost depistate valori majorate ale ureei (până la 8 mmol/l) și ale creatininei serice (până la 156 mcmmol/l). Copilul de la I sarcină, I naștere, născut la termenul de 40 săptămâni, cu greutatea 3700 g, talia 52 cm. În hemoleucogramă: hemoglobina - 93 g/l, eritrocite - $2,9 \times 10^{12}/l$;

leucocite - $5,2 \times 10^9/l$, nesegmentate - 2%, segmentate - 36%, eozinofile - 2%, limfocite - 58%, monocite - 2%, VSH - 10 mm/h. În analiza biochimică a sângelui: proteina totală - 73,9 g/l, albumina - 43,3 g/l, ureea - 11 mmol/l, creatinina - 284 $\mu\text{mol/l}$, rata filtrației glomerulare (RFG) - 38,89 ml/min/1,73m², bilirubina totală - 9,1 mmol/l, glucoza - 5,3 mmol/l, ALAT - 11 U/l, ASAT - 15 U/l, fosfataza alcalină - 906 mmol/l, colesterol total - 4,5 mmol/l, trigliceride - 2,3 mmol/l, β -lipoproteide - 50 u.c., K - 5,81 mmol/l, Na - 145 mmol/l, Ca - 2,27 mmol/l, Fe - 21,7 $\mu\text{mol/l}$, Fosfor - 1,46 mmol/l, parathormonul seric - 477,7 pg/ml, indicele protrombinic - 88%, fibrinogenul - 2,4 g/l. Sumarul urinei fără modificări. Proba Zimnițki atestă scăderea marcată a funcției renale de concentrare, cu predominarea diurezei nocturne și o densitate relativă urinară între de 1003 și 1006. La ecografia renală ambii rinichi prezintă contur șters și o slabă diferențiere a cortexului de medulă. Ecografia organelor abdominale: ficatul: lobul drept - 110 mm, lobul stâng - 53 mm, vena portă - 8 mm, contur regulat, parenchimul omogen cu ecogenitate medie, vezica biliară - 65x26 mm, piriformă, pancreasul - 13x12x13 mm, parenchimul omogen, ecogenitate medie, splina - 96 mm, omogenă. Cistografia micțională fără substrat urologic. Scintigrafia dinamică renală atestă diminuarea funcției de filtrație și excreție a rinichilor bilateral. Consultul oculistului, neuropatologului fără modificări patologice. Studiul molecular-genetic a fost efectuat prin 2 metode: I - metoda cantitativă care a efectuat analiza numărului de copii ale genei NPHP1 și a stabilit deleția genei în stare homozigotă; a II-a metodă reprezintă secvențierea clinică a exonilor și a confirmat deleția homozigotă a segmentului cromozomului 2 care cuprinde exonii 1-20 ai genei NPHP1. Pacientul a fost consultat de genetician care a stabilit diagnosticul clinic de NPH juvenil. Analiza datelor clinico-paraclinice a permis stabilirea diagnosticului clinic: Nefronoftizis juvenil. Nefrită tubulo-interstițială cronică. Boală cronică renală stadiul III. Anemie gradul I. În secția nefrologie a fost administrat tratament simptomatic: enalapril, dipiridamol, calciu carbonat, calcitriol, sol. Natriu bicarbonat 4%, ketosteril, ferrum-Lek, lactofiltrum.

Discuții. Polidipsia și poliuria în NPH se instalează tipic în jurul vârstei de 6 ani [2]. Anemia cronică se dezvoltă mai devreme comparativ cu pacienții cu BCR de altă origine, mecanismul de apariție a acesteia fiind legat de tulburarea reglării eritropoietinei [7]; hipertensiunea arterială (HTA) apare în stadiile avansate ale bolii, inițial prevalând pierderile de sare și doar cu progresia BCR încep să crească și valorile

tensiunii arteriale [2]. Dezechilibrele hidroelectrolitice prezintă un risc major, apar devreme în evoluția bolii și prin debutul brusc prezintă risc de moarte subită [2]. Afectările metabolismului fosfor-calcium se dezvoltă neuniform pe fundalul diselectrolitemiilor și al BCR [3]. Aproximativ 85% din cazurile de NPH, ca și în cazul descris, decurg doar cu afectare renală [1]. Biopsia renală determină prezența fibrozei tubulo-interstițiale, membrane bazale tubulare dezintegrate, atrofie tubulară distală și chisturi corticomedulare [4].

Concluzie. Cazul clinic prezentat evidențiază particularitățile manifestărilor clinice și a examinărilor paraclinice. Diagnosticul de nefronoftizis juvenil trebuie suspectat la un copil care prezintă polidipsie, poliurie, enurezis, în special în cazul creșterii ecogenității renale și reducerii diferențierii corticomedulare, iar utilizarea metodei molecular-genetice va permite confirmarea diagnosticului clinic.

Bibliografie

1. Stokman M., Lilien M., Knoers N. Nephronophthisis. Gene Reviews, 2016, PMID: 27336129.
2. Hildebrandt F., Zhou W. Nephronophthisis-Associated Ciliopathies. J Am Soc Nephrol., 2007, v. 18, pp. 1855-1871.
3. Hildebrandt F., Attanasio M., Otto E. Nephronophthisis: Disease Mechanisms of a Ciliopathy. J Am Soc Nephrol., 2009, 20(1), pp. 23-35.
4. Omran H., Fernandez C., Jung M. et al. Identification of a New Gene Locus for Adolescent Nephronophthisis on Chromosome 3q22 in a Large Venezuelan Pedigree. Am J Hum Genet., 2000, v. 66, pp. 118-127.
5. Ronquillo C. C., Bernstein P. S., Baehr W. Senior-Loken syndrome: A syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis. Vision Research., 2012, v. 75, pp. 88-97.
6. Benzig T., Simons M., Walz G. Wnt Signaling in Polycystic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol., 2007, v. 18, pp. 1389-1398.
7. Ala-Mello S., Kivivouri S., Ronnholm K. et al. Mechanism underlying early anaemia in children with familial juvenile nephronophthisis. Pediatr Nephrol., 1996, v. 10, pp. 578-581.
8. Braun D. A., Hildebrandt F. Ciliopathies. Perspect Biol., 2016, pp. 243-356.
9. Donaldson J. C., Dize R. S., Ritchie M. D. et al. Nephrocystin-conserved domains involved in targeting to epithelial cell-cell Junctions, interaction with filamins, and establishing cell polarity. J Biol Chem., 2002, 277(32), pp. 29028-39035.
10. Wolf M. T., Saunier S., O'Toole J. F. et al. Mutational analysis of the RPGRIP1L gene in patients with Joubert syndrome and nephronophthisis. Kidney Int., 2007, v. 72, pp. 1520-1526.

TAHICARDIA PAROXISTICĂ SUPRAVENTRICULARĂ LA COPII: ASPECTE ETIOLOGICE, PATOGENETICE ŞI CLINICE

Romanciuc Lilia – dr. şt. med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Tahiaritmiile reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite dereglări de ritm la copii, dintre care tahicardiile supraventriculare (TSV) constituie 95%, 50 la sută din ele se depistează la nou-născuţi. Mecanismele de producere a tahicardiilor supraventriculare sînt reprezentate în 80% de mecanismul re-entri. Primul episod de tahicardie paroxistică supraventriculară survine la copii în primele 4 luni de viaţă, în circa 60% de cazuri.

Cuvinte-cheie: tahicardie paroxistică supraventriculară, copii.

Summary. Supraventricular paroxysmal tachycardia: aspects of etiology, pathogenesis and clinic.

Tachyarrhythmias are the most frequent heart rhythm disturbances in children. Supraventricular tachycardia occurs in 95% of cases, in 50% in newborns. The mechanism of formation of supraventricular tachycardia in 80% of cases is represented by the mechanism of reentry. The first episode of tachyarrhythmia occurs in children in the first four months of life in 60% of cases.

Key words: supraventricular paroxysmal tachycardia, children.

Резюме. Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия у детей: аспекты этиологии, патогенеза и клиники.

Тахикардия является самыми частыми нарушениями ритма сердца у детей. Суправентрикулярные тахикардии встречаются в 95% случаях, в 50% у новорожденных. Механизм образования суправентрикулярной тахикардии в 80% случаях представлен механизмом *reentry*. Первый эпизод тахикардии появляется у детей в первые четыре месяца жизни в 60% случаях.

Ключевые слова: суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, дети.

Introducere. Tahiaritmiile reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite dereglări de ritm la copii, dintre care tahicardiile supraventriculare (TSV) constituie 95%, 50 la sută din ele se depistează la nou-născuţi [2]. Prevalenţa TSV creşte la copii cu maladii concomitente, patologii cardiace dobândite sau congenitale. În cadrul tahicardiilor supraventriculare predomină tahicardie atrioventriculară de tip *re-entri*, în particular sindromul Wolf-Parkinson-White cu incidenţa ce variază între 1,6 la 1000 şi 4 la 10000 de indivizi pe an, dintre care 50% din cazuri sunt asimptomatice şi doar 30 la sută au manifestări clinice. Vârsta de debut se conturează ca un element de prognostic, având în calitate de suport constatarea unei delimitări semnificative între TPSV apărută în primele 4 luni de viaţă şi cea cu debut după vârsta de 5-6 luni [13]. Până la 4 luni factorii predispozanţi sunt frecvent absenţi. Unele tahicardii supraventriculare au un prognostic fatal, cum ar fi sindromul WPW (1,5-2% la 1000 de pacienţi) decesul fiind cauzat de fibrilaţia ventriculară [7].

Scopul studiului. Studiarea datelor recente de incidenţă, etiologie şi particularităţi clinice ale tahicardiilor paroxistice supraventriculare la copii.

Tahicardie este accelerarea ritmului cardiac mai sus de limita superioară a valorilor normale pentru vârsta pacientului.

Tahicardie paroxistică supraventriculară este o tulburare de ritm cardiac caracterizată prin alură cardiacă rapidă, regulată şi fixă, cu debut şi sfârşit brusc, generată de producţia anormală de stimuli de origine ectopică. Factorul ectopic în TPSV este situat oriunde deasupra bifurcaţiei fascicolului His, dar în afara nodului sinusal Keith şi Flack. Frecvenţa cardiacă în cursul TPSV variază între 180-300 bătăi/min şi are o fixitate remarcabilă, nefiind influenţată de efort [15].

Tahicardie paroxistică supraventriculară (TPSV) este o tahicardie ectopică cu ritm, în general, extrem de rapid, cu valori ale pulsului cuprinse între 160 şi 250 bătăi/min, constând dintr-o serie de mai mult de 3 extrasistole supraventriculare consecutive. Punctul de plecare al aritmiei poate fi atrial sau joncţional [12].

Incidenţa globală a tahicardiei paroxistice supraventriculare include 1-3 cazuri la 1000 de persoane, prevalenţa 0,2%. Studii populaţionale indică o incidenţă a aritmiilor supraventriculare de 35 la 100000 de persoane pentru maturi şi 55,1 la 100000 de persoane pentru copii [17]. Tahiaritmiile reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite dereglări de ritm la copii unde tahicardiile supraventriculare constituie 95% cazuri [15]. Aproximativ 60% din accesele de TPSV infantile la copil survin în primele 4 luni de viaţă, cu un raport de sex masculin: feminin de 3:2 [3].

La vârsta pediatrică, distribuţia tahicardiei supra-

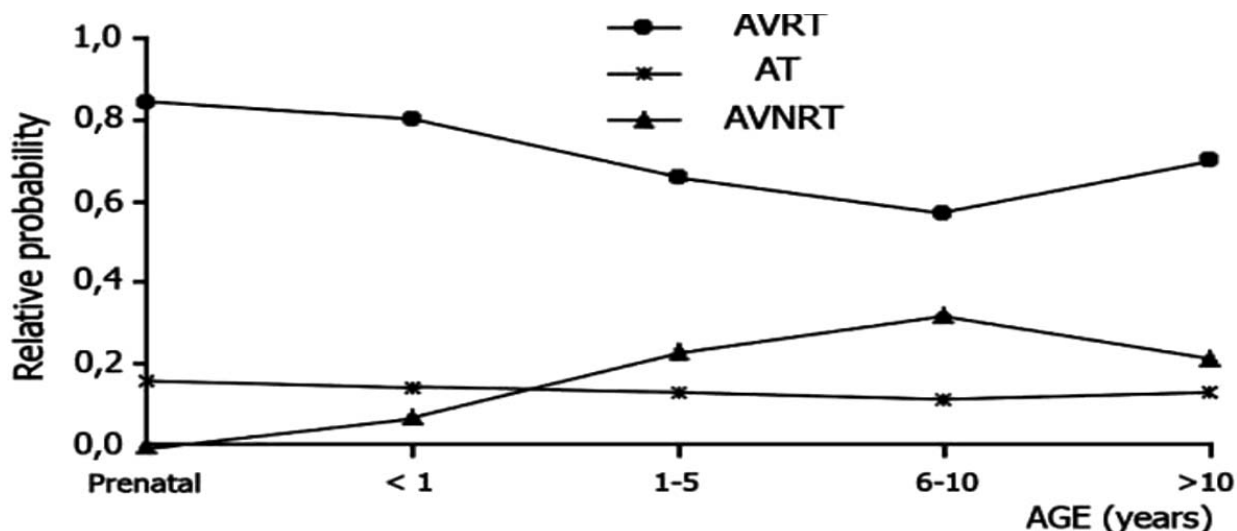


Fig. 1. Tahicardia supraventriculară în raport cu vârsta [10]

ventriculară este bimodală, cu un vârf în copilărie și unul la vârsta de 8-12 ani, incidența lor fiind variabilă: TAV de tip *re-entri* reprezintă 80 la sută, în particular sindromul WPW a cărui incidență variază între 1,6 la 1000 și 4 la 10000 indivizi pe an [15]. Copiii care în primul an de viață au avut TSV în 31% de cazuri, până la vârsta de 8 ani vor prezenta recidive.

O altă formă a TSV este tahicardia nodală atrioventriculară (TNAV) cu incidența de 8-13% la nou-născuți, de 30% la adolescenți și mai mult de 50% la adulți [16].

Tahicardia atrială este responsabilă de 15-20% din totalul TSV pediatrice [2,12].

Apariția TSV în raport cu vârsta este reprezentată

în figura 1. Cele mai multe episoade de TSV (aproximativ 40%) apar în timpul primei luni de viață, apoi prevalența lor scade: 10% în primul an, 15% de la 1 la 6 ani [2,3].

Există o relație inversă între vârsta primului atac de TSV cu probabilitatea reapariției: la 60% de pacienți care prezintă TSV în primele 4-6 luni atacurile tind să dispară în următoarele 6 luni și invers, pacienții la care primul atac de TSV apare după 6 luni de viață, va avea recurențe, după un an, iar aproximativ 70% din ei, vor avea episoade suplimentare pe parcursul a 6 ani [2,12].

Clasificarea TSV după origine: I. Tahiaritmii atriale (tahicardia sinusală; tahicardia prin reintrare și-

Tabelul 1.

Clasificarea în funcție de mecanismul de producere a TPSV [6]

Mecanism prin reintrare fără o cale accesorie	Mecanism prin reintrare pe o cale accesorie	Mecanism de automatism
Reintrare în nodul sinusal	- Ortodromică - Sdr.WPW	- Atrială ectopică - Atrială haotică - Focar ectopic joncțional
Reintrare în țesutul muscular atrial/fibrilație atrială	- Ortodromică-cale WPW ascunsă - antidromică	
Reintrare intraatrială/flutter atrial	- antidromică cu mai mult de o cale accesorie	
Reintrare în nodul atrioventricular tipică	- tahicardie permanentă joncțională reciprocă	
Reintrare în nodul atrioventricular atipică	- Mahăim - Atrio-His	
Reintrare în fascicolul His		

noatrială; tahicardia atrială; tahicardia atrială multifocală; fibrilația atrială; flutterul atrial). II. Tahiaritmiile atrioventriculare includ: tahicardia prin reintrare intranodală; tahicardia prin reintrare atrioventriculară; tahicardia joncțională ectopică; tahicardia joncțională neparoxistică [5,6].

Apariția TPSV la copiii cu cord sănătos este diferit raportată, de la 42%(statistica Bricker și McNamara) până la 60%(statistica Gilette și Garson) [15].

La alți pacienți s-a stabilit că TPSV se poate produce în cadrul unei afecțiuni cardiace cronice (boli congenitale de cord, pre- sau postoperator, cardiomiopatii, sindromul WPW, hipertirioidism). În urma unei boli acute (septicemia, miocardită, encefalită, traumatisme toracice, acidoză, hipoglicemie, detresă respiratorie, hipotensiune) sau drept rezultat al administrării unor medicamente (cofeină, adrenalina, metilfenidat)[11].

Jumătate dintre TPSV au o cauză idiopatică, în timp ce 24% sunt asociate cu condiții, cum ar fi febra și consumul de droguri, 23% sunt cauzate de boli cardiace congenitale (cel mai frecvent boala Ebștein, ventricul unic, L-transpunere) și 10% până la 20% sunt rezultatul sindromului WPW. Dintre copiii mai mari, cauzele sunt WPW sau boli cardiace congenitale [20]. O cauză frecventă de tahicardie supraventriculară este existența unor circuite electrice anormale la nivelul cordului, așa cum se întâmplă în tahicardia prin reintrare atrioventriculară și în tahicardia prin reintrare intraatrială[22].

Primul tip de reintrare este mai frecvent la copiii sub 12 de ani, în timp ce tipul de reintrare AV devine mai evident la adolescenți. Alte cauze ale TSV includ activitatea cardiacă hiperdinamică, ca răspuns la eliberarea de catecolamine în urma consumului de

droguri. Cauzele toxice ale SVT includ consumul de stimulanți, beta agoniști, anticolinergice, salicilați, teofilină, triciclice și fenotiazine. Cauzele non-toxice includ anxietate, anemie, deshidratare, acidoză, exerciții fizice, febră, hipoglicemie, hipoxemie și dureri[15].

Conform Ghidului American de pediatrie la copii TPSV apare uneori în cardiopatiile congenitale (la nou-născut sau în primele luni), în sindromul de preexcitație, chirurgia cardiacă (închidere de defect septal ventricular sau atrial, tetralogia Fallot, anomalie Ebștein), cardită reumatismală, hemocromatoză secundară din talasemie [15].

La adolescenți predomină tahicardia paroxistică prin reintrare idiopatică, din cardiomiopatii virale, sindrom de preexcitație.

Există trei mecanisme electro-fiziologice ale aritmiilor cu ritm crescut: reintrarea; automatismul crescut și activitate declanșată [9,14].

Reintrarea este fenomenul în care unda electrică „reintră” la nivelul unui țesut prin care deja a trecut. Un impuls electric intră în circuit și coboară pe ambele căi, dacă impulsul ajunge pe una dintre ramuri într-un moment în care țesutul se află încă în perioada refractară după impulsul anterior și creează un bloc.

Dacă cea de-a doua cale a ieșit din perioada refractară (mai scurtă) atunci impulsul se va propaga pe această cale. Unda se poate propaga astfel suficient de lent pe a doua cale încât prima cale să iasă din perioada refractară și să permită trecerea retrogradă a impulsului care se va întoarce astfel la punctul de plecare generând un circuit de reintrare[9,14].

Automatismul înseamnă capacitatea unei celule sau grup de celule de a se depolariza spontan. Când celule din afara nodului sinoatrial sau nodului AV

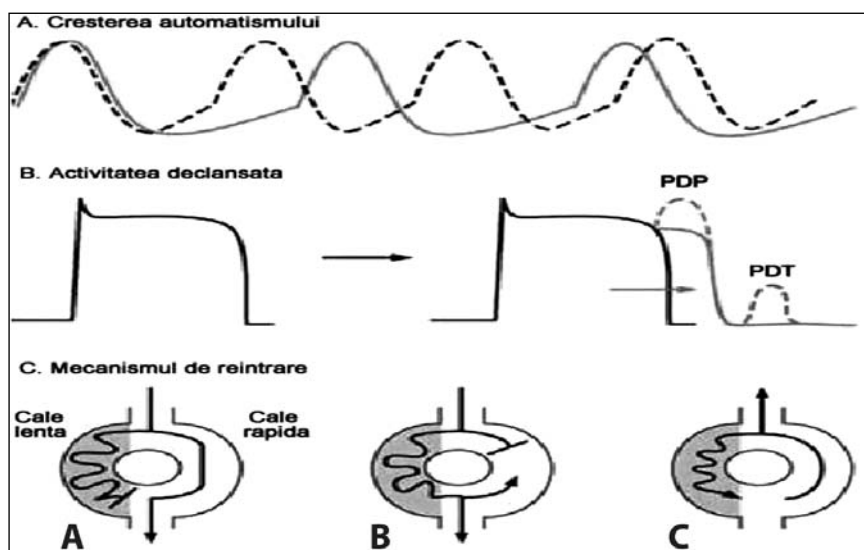


Fig. 2. Reprezentarea mecanismelor electro-fiziologice ale tahiaritmiilor: A. automatismul crescut; B. activitate declanșată, C. mecanismul de reintrare [14].

dezvoltă automatism, ele capătă potențialul de a supresa NSA, dacă ritmul cu care descarcă impulsuri este mai mare decât cel al NSA. Dacă aceste celule se depolarizează patologic într-o manieră repetitivă rezultă o tahiaritmie [29,14].

Activitatea declanșată se dezvoltă din oscilațiile mici ale potențialului de membrană în timpul sau după repolarizare [14].

Cele mai comune aritmii prin reintrare la populația pediatrică sînt cele care implică căi accesorii, conexiuni electrice anormale între miocardul atrial și cel ventricular de-a lungul NAV. În tahicardiile atri-oventriculare prin reintrare în fascicul accesoriu (TA-VRFA), calea accesorie (de obicei aceasta este calea cu perioada refractară mai lungă) și NAV (calea cu perioada refractară mai scurtă) reprezintă cele două brațe ale unui circuit de reintrare. Sindromul Wolff-Parkinson-White (WPW) implică o cale accesorie care permite impulsului să călătorească atât antero, cât și retrograd [8,11].

Manifestările clinice și paraclinice ale tahicardiilor paroxistice supraventriculare la copii.

Cei mai mulți pacienți cu TPSV prezintă clinic episoade de palpitații, care sunt cu debut brusc, în stare de repaus, dar pot fi inițiate în timpul exercițiilor fizice [15]. Durata palpitațiilor este foarte variabilă, cu episoade care pot dura de la câteva secunde până la câteva ore. TPSV poate fi asociată cu presincoapă, sincopă, dureri în torace și pulsații anormale [10]. Factorii de precipitare sunt adesea dificil de identificați, dar ocazional o boală febrilă poate precipita un episod de TSV.

Rata FCC este de obicei 160-300 bătăi pe minut. De regulă, episoadele de TSV debutează și se termină brusc și pot dura de la câteva minute până la câteva ore, care este motivul pentru a numi aceste tahicardii paroxistice [15].

Următoarele simptome sunt tipice, dar nu întotdeauna prezente cu un puls rapid de 150-300 de bătăi pe minut: palpitații, dispnee, durere în piept, respirație rapidă, amețeli, pierderea cunoștinței (în cazuri grave). Copilul cu TSV acuză episoade de palpitații, cu frecvența ventriculară 200-220/min, adesea însoțite de stare generală de rău, paloare, greață și transpirații, reflectând tonusul simpatic crescut. Dispneea poate apărea, dar este bine tolerată hemodinamic; rareori pacientul pierde cunoștința [19].

Crizele apar și spontan, în repaus, avînd un caracter aleator. Durata lor variază de la câteva secunde la mai multe ore sau chiar zile. Frecvența episoadelor poate să varieze de la câteva pe zi, la un singur episod pentru toată viața [15]. Majoritatea pacienților prezintă numai simptome ușoare, cum ar fi palpitațiile sau senzația că inima bate rapid. Simptomele mai

severe includ vertijul, dispneea, astenia, pulsațiile la nivelul gâtului și durerea precordială centrală. La unii apare poliuria eventual, ca urmare a eliberării de peptidă natriuretică, care produce un efect diuretic intrinsec. Unii pacienți cu TSV pot prezenta insuficiență cardiacă cronică și cardiomiopatie [4,19].

Simptomatologia unui copil cu crize de TPSV este determinată de: vârsta pacientului; durata și frecvența crizei de TPSV; asocierea unei malformații congenitale de cord; prezența unei cardiomiopatii [15].

La sugar manifestările clinice a TPSV sunt extrem de nespecifice: agitație, refuzul alimentației, vărsături, paloare a tegumentelor, febră (1/3 cazuri), tahipnee, dispnee, cianoză și relativ frecvent convulsiile, anorexie. Simptomele de TSV nu sunt evidente decât după 24 ore sau mai mult [1,21].

De regulă, după 24-36 ore de evoluție a unei TPSV la sugar se constituie o insuficiență cardiacă latentă ale cărei elemente sunt tahipneea, paloarea, starea de nervozitate sau letargie [5,15]. La nou-născuți care prezintă TSV, ritmul cardiac este de multe ori între 220 și 280 bătăi pe minut. Sugarii de multe ori se prezintă cu plîngeri nespecifice, cum ar fi „starea de nervozitate”, letargie, paloare, transpirații sau pur și simplu nu acționează la stimulii din exterior [12]. Manifestările clinice sunt particulare la nou-născut și sugar și se caracterizează prin debut insidios cu agitație, oboseală în timpul alimentației, vărsături, paloare, apoi tahipnee cu dispnee, cianoză și febră. Riscul insuficienței cardiace crește cu cât este mai mică vârsta, cu cât alura ventriculară este mai înaltă, cu cât accesul durează mai multă vreme și în cazul când se asociază o afecțiune cardiacă subiacentă. Un acces de TPSV la sugar nu va ceda spontan decât în cel mult 10% de cazuri [15,18].

La vârsta 1-6 ani simptomatologia se menține relativ săracă, familia relatînd în general stare de agitație psihomotorie, inapetență, greață, vome, dureri abdominale, în special în cazul crizelor prelungite cu fenomene de insuficiență cardiacă incipientă.

Vârsta școlară: copiii încep să relateze instalarea bruscă a palpitațiilor cu ritm rapid, eventual legate de efectuarea unui efort fizic. Simptomele la acești copii mai includ dureri în piept, amețeli sau dificultăți de respirație, se pot prezenta ca o scădere treptată în toleranța la efort, fatigabilitate ușoară. Frecvent relatează senzația de nod în gât, cefalee și rar sincopă, în special în cazurile de fibrilație atrială cu transmitere antidromică. În crizele prelungite peste 15 minute se pot asocia: paloare, transpirații profuze, tegumente reci, toate simptomele unei stimulări simpatică secundare [7].

La adolescenți pot fi aceleași simptome ca de vîrstă școlară, cum ar fi palpitații, dureri în piept, ame-

țeli și dispnee. De asemenea, ei pot prezenta paloare, presincopă, diaforeză, iritabilitate, anxietate și piele umedă, care sunt semne ale TSV la adulți [7,15].

Concluzii

1. Tahicardia paroxistică supraventriculară reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite tahiaritmii la copii.

2. Mecanismele de producere a tahicardiilor supraventriculare sunt reprezentate în 80% de mecanismul *re-entri*.

3. Primul episod de tahicardie paroxistică supraventriculară survine la copii în primele 4 luni de viață, în circa 60% de cazuri.

4. Tahicardiile paroxistice supraventriculare la copii apar în 60 la sută cazuri pe cord intact.

Bibliografie

- Amis E. S. Jr., Butler P. F., Applegate K. E., Birnbaum S. B., Brateman L. F., Hevezi J. M., Mettler F. A., Morin R. L., Pentecost M. J., Smith G. G., Strauss K. J., Zeman R. K. *American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine*. J Am Coll Radiol, 2007, 4, p.272-284.
- Bouhouch R., El Houari T., Fellat I., Arharbi M. *Pharmacological Therapy in Children with Nodal Reentry Tachycardias: When, How and How Long to Treat the Affected Patients*. Curr Phar Des, 2008, 14(8), p. 766-769.
- Brugada J., Closas R., Ordóñez A., Mabrok M., Grecu M., Merce Jetal. *Radiofrequency catheter ablation of an incessant supraventricular tachycardia in a premature neonate*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012, 25, p.866 – 874.
- Calabro M., Cerito M., Luzzo F. et al. *Supraventricular tachycardia in infants*. Epidemiology and clinical management, 2008, p. 23-27.
- Campbell R. W. F. *Supraventricular tachycardia*. Paediatric cardiac arrhythmias, 2006, p.94-126.
- Chandan Kumar S. *Paroxysmal supraventricular tachycardia in neonates*. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2012, vol. 3, Issue 2, p.24-56.
- Dixon J., Foster K., Wyllie J. et al. *Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia*. Archives of Disease in Childhood, 2007, 90, p.1190-1191 .
- Drago F. *Paediatric catheter cryoablation: techniques, successes and failures*. Curr Opin Cardiol, 2008, 23, p.81– 94.
- Drago F., Silvetti M. S., De Santis A. *Paroxysmal reciprocating supraventricular tachycardia in infants: electrophysiologically guided medical treatment and longterm*

evolution of the re-entry circuit. Europace, 2008, 10, p.629-635.

10. Eitel C., Hindricks G., Dagues N., Sommer P., Piorkowski C. *Site Velocity cardiac mapping system: a new platform for 3D mapping of cardiac arrhythmias*. Expert Rev Med Devices, 2010, 7, p.185 –192.

11. Garston A. *Supraventricular tachycardia*. The science and practice of pediatric cardiology, 2009, p.1809-1848.

12. Ghiduri de practică. *Medicină cardiovasculară*. Comitetul pentru îmbunătățirea calității practicii clinice și îngrijirii pacientului în Europa, 2010-2012.

13. Grecu M., Nastasa D., Stătescu C. et al. *Disfuncția de nod sinusal postintervenție de corecție chirurgicală a maladiilor congenitale*. Revista Română de Cardiologie, 2009, vol. XXIV, supl. A, p. 83-127.

14. Grigore Tinica, Floria Mariana. *Tulburările de ritm atrial*, p. 3-179.

15. Josep Brugada, Nico Blom, Georgia Sarquella-Brugada, Carina Blomstrom-Lundqvist, John Deanfield, Jan Janouse. *EHRA/AEPC Consensus statement. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement*. Europace, 2013, 15, p. 1337–1382.

16. Joung B., Lee M., Sung J. H., Kim J. Y., Ahn S., Kim S. *Pediatric radiofrequency catheter ablation*. Circ J, 2006, 70, p.278 – 284.

17. Kaufman E. S. *Mechanisms and clinical management of inherited channelopathies: long QT syndrome, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and short QT syndrome*. Heart Rhythm, 2009, vol. 6, suppl. 8, p.5-51.

18. Ng G. Y., Hampson Evans D. C., Murdoch L. J. *Cardiovascular collapse after amiodarone administration in neonatal supraventricular tachycardia*. Eur J Emerg Med, 2005, 10, p.5-323.

19. Rostock T., Risius T., Ventura R. et al. *Efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the elderly*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005, 16(6), p.608-610.

20. Schimpf R., Veltmann C., Wolpert C., Borggrefe M. *Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT*. Herz, 2009, 34, p.8-281.

21. Wren C. *Semin Fetal Neonatal Medicine*. Cardiac Arrhythmias in the Fetus and Newborn, 2009. PMID: 16530495 [Pub Med – indexed for MEDLINE].

22. Wu G., Ai T., Kim J. J., Mohapatra B., Xi Y., Li Zet. *Alpha-1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1, p.193 – 201.

TRATAMENTUL INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE LA COPII ÎN CONTEXTUL FENOMENULUI DE REZISTENȚĂ ANTIMICROBIANĂ

Turcu Oxana¹ – dr. șt. med., asist. univ., Holban Ala¹ – dr. șt. med., conf. univ.,
Rotari Aliona² - medic

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Departamentul Pediatrie
(Director Departament Pediatrie – Revenco Ninel, dr. hab. șt. med., prof. univ.)
²IMSP Spitalul Clinic Municipal Copii nr. 1
(director – Calancea Ștefan)

Rezumat

Descoperirea remediilor antibacteriene în anii 1940 a dus la o reducere semnificativă a ratei mortalității și morbidității la nivel mondial, dar ulterior consumul acestora a crescut semnificativ, în unele cazuri nejustificat, cum ar fi utilizarea antibioticelor pentru tratarea infecțiilor virale, care prevalează la populația pediatrică. Această utilizare neargumentată și excesivă a antibioticelor a determinat dezvoltarea concomitentă a tulpinilor rezistente de agenți bacterieni. Nivelul mic de cunoștințe ale îngrijitorilor, gradul redus de încredere în medic și auto-medicația necorespunzătoare sunt motivele majore în dezvoltarea efectelor secundare ale preparatelor antibacteriene și dezvoltarea rezistenței față de ele.

Cuvinte-cheie: infecții respiratorii acute, copii, rezistență antimicrobiană.

Summary. Treatment of acute respiratory infections in children and phenomenon of antimicrobial resistance.

The discovery of antibacterial remedies in the 1940s led to a significant reduction in mortality and morbidity worldwide but subsequently their consumption increased significantly, in some cases unjustified, such as the use of antibiotics to treat viral infections prevalent in the pediatric population. This incorrect and excessive use of antibiotics has resulted in the concomitant development of resistant strains of bacterial agents. The low level of caregiver's knowledge, low medical confidence, and inadequate self-medication are major reasons for developing the side effects of antibacterial drugs and developing resistance to them.

Key words: acute respiratory infections, children, antimicrobial resistance.

Резюме. Лечение острых респираторных инфекций у детей в контексте устойчивости к противомикробным препаратам.

Открытие антибактериальных средств в 1940-х годах привело к значительному снижению смертности и заболеваемости во всем мире, но впоследствии их потребление значительно увеличилось, в некоторых случаях неоправданно, например, использование антибиотиков для лечения вирусных инфекций, распространенных у детей. Это неоправданное и чрезмерное использование антибиотиков привело к сопутствующему развитию резистентных штаммов бактериальных агентов. Низкий уровень знаний родителей, низкий уровень доверия к врачу и неадекватное самолечение являются основными причинами для развития побочных эффектов антибактериальных препаратов и развития резистентности к ним.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, устойчивость к противомикробным препаратам.

Impactul benefic al preparatelor antibacteriene asupra nivelului de trai al societății contemporane este dificil de supraestimat, acestea contribuind semnificativ la reducerea morbidității și mortalității prin maladii infecțioase în ultimul secol. Nici o altă clasă de medicamente nu poate concura cu agenții antimicrobieni la capitolul tratamentului definitiv al bolii. În contextul istoric, nu există nici o îndoială că controlul maladiilor infecțioase prin utilizarea antibioticelor este una dintre cele mai importante realizări în domeniul medicinei. Pentru a menține acest succes remarcabil intact, prescrierea antibioticelor trebuie să fie un domeniu exclusiv al medicilor, fapt care este respectat cu strictețe în multe țări industrializate, dar, cu regret, nu în toate părțile lumii. Astfel, resursele

limitate de control, dar și cele financiare sunt factorii primordiali care determină o utilizare necontrolată și potențial nelimitată a remediilor antimicrobiene, iar utilizarea excesivă a antibioticelor a creat multe amenințări pentru prezentul și viitorul populației umane. Cea mai importantă provocare este creșterea constantă a rezistenței bacteriilor patogene la remediile antibacteriene. Ca rezultat, bolile infecțioase și în prezent constituie o cauză importantă în morbiditatea și mortalitatea populației în țările în curs de dezvoltare și regiunile cu puține resurse economice.

Conceptul de rezistență microbiană definește capacitatea naturală sau dobândită a agenților patogeni de a rezista și de a se multiplica în prezența remediilor antibacteriene, iar microorganismele rezistente devin

„tolerante” la antibiotice, neglijând prin variate modalități efectul antibacterian scontat. Creșterea exponențială a rezistenței la antibiotice este proporțională cu utilizarea pe larg a acestor remedii în ultimele decenii [1, 2, 3]. Dezavantajul medicinei moderne este apariția unui număr tot mai mare de pacienți, inclusiv copii, imunocompromiși cu complicații infecțioase, care necesită o utilizare vastă a antibioticelor de generații avansate [4].

Cel puțin trei elemente-cheie în utilizarea antibioticelor fac dificilă inversarea escaladării globale a rezistenței la antibiotice. În primul rând, există o contradicție între necesitatea de a trata pacienții cu maladii infecțioase în mod eficient și cea de a restricționa utilizarea antibioticelor pentru a preveni dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene. Această dilemă este omniprezentă în relația medic-pacient, atât în secția de terapie intensivă a unui spital modern, cât într-un centru de sănătate din o regiune rurală îndepărtată [5]. În al doilea rând, necesitatea elaborării generațiilor noi de antibiotice este emergentă, dar identificarea lor este împiedicată de perspectivele modeste ale veniturilor pentru industria farmaceutică [6, 7, 8]. Dezvoltarea noilor medicamente este limitată parțial și din cauza îngrijorărilor marilor companii precum că rezistența va face un antibiotic nou ineficient după un timp relativ scurt, deși a necesitat investiții financiare importante în procesul de elaborare. Elementul final și cel mai accesibil al problemei de rezistență se referă la contracararea utilizării abuzive a antibioticelor, cauzată de cunoștințele limitate ale utilizatorilor și de ignorarea efectelor secundare ecologice și a influenței factorilor de decizie [9, 10, 11].

Nu există nici un dubiu referitor la corelația directă între utilizarea antibioticelor și dezvoltarea rezistenței față de acestea a microorganismelor, dar cercetările despre posibilitatea apariției rezistenței încrucișate sunt limitate [12]. Astfel, a fost demonstrat că rezistența la penicilină a pneumococilor este mai puțin condiționată de utilizarea antibioticelor beta-lactamaze, ci prin administrarea pe larg a macrolidelor [13], iar promotorii dezvoltării rezistenței față de meticilină a *Staphylococcus aureus* (MRSA) sunt chinolonele, glicopeptidele și cefalosporinele, ci nu penicilinele [14]. Apariția și persistența rezistenței enterococilor la vancomicină în condiții de staționar este determinată de utilizarea îndelungată a cefalosporinelor cu spectru larg, a chinolonelor și a antibioticelor cu acțiune asupra bacteriilor anaerobe, care, probabil, au un impact mult mai important decât consumul pe larg al vancomicinei [15].

Preparatele antibacteriene sunt cel mai frecvent prescrise la copii, în special la cei cu vârsta de până la 5 ani. În țările industrializate, copiilor de vârstă

preșcolară le sunt prescrise în mediu 2,2 cure de antibiotice pe an [16]. Majoritatea antibioticelor administrate copiilor sunt indicate în caz de afecțiuni ușoare auto-limitante precum ar fi infecțiile căilor respiratorii superioare: guturai, faringită, otită medie, rinosinusită și bronșită sau în diaree apoasă, maladii care de obicei au etiologie virală în această grupă de vârstă populațională [17, 18].

Se estimează că 20-50% din toate prescripțiile de remedii antibacteriene copiilor sunt inutile [19]. În rezultat, microorganisme precum *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Shigella* și *Escherichia coli* au dezvoltat rate înalte de rezistență la preparatele antimicrobiene de generații mai vechi și deci mai puțin costisitoare – problemă actuală pentru țările în curs de dezvoltare [20, 21]. În rezultat, pentru rezolvarea cazurilor de infecții necomplicate se necesită agenți antibacterieni de generații noi, mai costisitoare, fapt care duce la un risc mai mare de morbiditate și mortalitate, în special în rândul populației pediatrice. În concluzie aceste studii au emis ipoteza că utilizarea abuzivă a remediilor antibacteriene este condiționată de auto-medicația cu antibiotice disponibile fără prescripție medicală [22, 23], dar și de rata ridicată a prescripțiilor necorespunzătoare de antibiotice de către medici [24, 25]. Deseori îngrijitorii copilului bolnav par să influențeze recomandările medicului, prin solicitarea prescripției neraționale a antibioticelor [3].

Rezistența bacteriană a devenit atât de răspândită și fatală încât în ultimele decenii este percepută ca o problemă globală, ridicând dileme terapeutice în fața medicilor indiferent de țară [26]. Totodată multe țări în curs de dezvoltare au un cadru legislativ slab cu referință la distribuirea preparatelor antibacteriene [27]. Astfel, studiile epidemiologice au relatat o rată ridicată de deces în populația pediatrică din India în anul 2013 ca urmare a infecțiilor cu bacterii rezistente la antibiotice, iar peste 40% din antibioticele din lume sunt produse în India [28].

O meta-analiză recentă a 3 537 articole publicate din Europa, Asia și America de Nord care a inclus 55 225 participanți a evaluat cunoștințele calitative și cantitative privind rezistența la antibiotice a îngrijitorilor și a identificat faptul că aproximativ 70% dintre respondenți au auzit anterior despre acest fenomen, iar 88% dintre ei au perceput antibioticorezistența drept schimbări fizice în organismul uman. Majoritatea îngrijitorilor au relatat că doar utilizarea excesivă a antibioticelor, dar nu întreruperea prematură a curelor de antibiotice, a condus la problema rezistenței. O revelație șocantă a analizei a fost faptul că 84% din respondenți au conștientizat momentul că rezistența la antibiotice ar putea fi redusă prin limitarea utilizării acestora și solicitarea ajutorului medical, dar nu au

to-medicația. Datele calitative ale studiilor incluse în meta-analiză indică faptul că respondenții au considerat dezvoltarea emergentă a crizei de rezistență la antibiotice drept consecință a acțiunilor altor persoane și au sugerat că medicii ar trebui să găsească un remediu pentru această problemă în creștere. Cercetătorii au ajuns la concluzia că populația nu este pe deplin conștientă de ceea ce prezintă exact criza de rezistență față de antibiotice și au cunoștințe incomplete cu privire la utilizarea preparatelor antimicrobiene. Rezultatele acestei meta-analize indică clar că opinia publicului larg necesită a fi actualizată cu referință la fenomenul de rezistență la antibiotice și utilizarea cu siguranță a medicamentelor antibacteriene [29].

Alte studii recente, realizate în țările cu resurse limitate, care au abordat nivelul de cunoștințe și atitudini ale îngrijitorilor copiilor cu referință la utilizarea preparatelor antibacteriene au demonstrat că 70% din publicul larg are lacune importante la capitolul indicațiilor inițierii antibioticoterapiei în pofida campaniilor educaționale naționale [30, 31]. Un studiu comparativ realizat în Marea Britanie, țară cu economie dezvoltată a constatat că această proporție este de doar 38%[31]. În mod similar, aproximativ două treimi dintre respondenții din țările în curs de dezvoltare nu au fost conștienți că întreruperea precoce a curei de antibiotice ar putea conduce la rezistența la antibiotice. Astfel, 77% dintre respondenții din țările cu resurse limitate au raportat că vor înceta să urmeze antibioticul prescris odată cu ameliorarea stării de sănătate a copilului, comparativ cu doar 13% răspunsuri pozitive în studiul din Regatul Unit [31].

O altă problemă importată este nivelul mic de încredere a îngrijitorilor în medicul-pediatru, deși specialiștii din domeniul sănătății pot juca un rol vital în prevenirea antibioticorezistenței prin educarea populației cu privire la riscurile potențiale de utilizare a antibioticelor [32]. Cercetătorii s-au concentrat pe comportamentul medicilor atunci când prescriu antibiotice la copiii cu infecții acute ale căilor respiratorii superioare [33, 34]. Studiile anterioare au sugerat că comportamentul de prescriere este complex [35] și ar putea fi afectat de mai mulți factori, cum ar fi frica de complicații, credințe neîntemeiate în eficacitatea antibioticelor, incertitudinea diagnosticului și a managementului prudent în infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, dar și așteptările sau presiunile părinților [36, 37]. Mulți părinți consideră că antibioticele trebuie prescrise unui copil febril sau cu infecție acută a căilor respiratorii superioare pentru a le vindeca mai rapid, în pofida etiologiei lor virale [38]. Mai mult ca atât, unii părinți au prezentat că antibioticele sunt lipsite de efecte secundare [39]. Totodată există și partea opusă a acestei situații, când părinți au con-

siderat inutil și au refuzat administrarea de antibiotice copiilor lor prescrise de medic. Unii părinți au afirmat că pot stopa de sine stătător tratamentul antibacterian în momentul când copilul lor nu mai prezintă semne de boală, alții au solicitat părerea unui alt pediatru sau a farmacistului când le-a fost prescris un remediu antibacterian. Aceste acțiuni, precum și auto-medicația cu antibiotice, indică lipsa unei comunicări adecvate și eficiente între medici și părinți, care poate crește incidența rezistenței la antibiotice [40, 41].

Pierderea resurselor economice și gravele pericole pentru sănătate, inclusiv evoluția prelungită și reacțiile adverse, sunt câteva dintre numeroasele probleme legate de fenomenul de rezistență antibacteriană. Populația generală trebuie educată cu privire la utilizarea, avantajele și dezavantajele medicamentelor uzuale care sunt utilizate cel mai frecvent.

Concluzii

1. Utilizarea excesivă și inutilă a antibioticelor la populația pediatrică este un fapt raportat de mai multe cercetări în domeniu, acestea fiind una dintre cauzele majore de apariție a rezistenței antimicrobiene, care este o amenințare pentru sănătatea publică globală.

2. Rezultatele mai multor studii demonstrează că părinții nu posedă cunoștințe adecvate privind administrarea corectă și utilizarea abuzivă a antibioticelor la copii, fiind solicitate campanii de publicitate națională orientate în special părinților copiilor de vârstă mică.

3. Nivelul mic de încredere a îngrijitorilor în medic și auto-medicația necorespunzătoare sunt motive majore în dezvoltarea efectelor secundare ale preparatelor antibacteriene și dezvoltarea rezistenței față de ele.

Bibliografie

1. Bronzwaer S. L., Cars O., Buchholz U. et al. *A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance*. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8(3), pp. 278–82.
2. Goossens H., Ferech M., Vander S. R. et al. *Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study*. *The Lancet*, 2005, 365(9459), pp. 579–87.
3. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A. et al. *Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2010, 340:1120.
4. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001.
5. Leibovici L., Paul M., Ezra O. *Ethical dilemmas in antibiotic treatment*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, 67(1), pp. 12-6.
6. Bradley J. S., Guidos R., Baragona S. et al. *Anti-in-*

- fective research and development – problems, challenges, and solutions.* The Lancet Infectious Diseases, 2007, 7(1), pp. 68-78.
7. Song J. H. *What's new on the antimicrobial horizon?* International Journal of Antimicrobial Agents, 2008, vol. 32, suppl. 4, pp. 207-13.
 8. Spellberg B., Guidos R., Gilbert D. et al. *The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America.* Clinical Infectious Diseases, 2008, 46(2), pp. 155-64.
 9. Kardas P., Devine S., Golembesky A. et al. *A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2005, 26(2), pp. 106-13.
 10. Pulcini C., Cua E., Lieutier F. et al. *Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2007, 26(4), pp. 277-80.
 11. Greene J. A. *Pharmaceutical marketing research and the prescribing physician.* Annals of Internal Medicine, 2007, 146(10), pp. 742-8.
 12. Turnidge J., Christiansen K. *Antibiotic use and resistance – proving the obvious.* The Lancet, 2005, 365(9459), pp. 548-9.
 13. Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F. et al. *Importance of Local Variations in Antibiotic Consumption and Geographical Differences of Erythromycin and Penicillin Resistance in Streptococcus pneumoniae.* Journal of Clinical Microbiology, 2002, 40(1), pp. 159-64.
 14. Tacconelli E., De Angelis G., Cataldo M. et al. *Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008, 61(1), pp. 26–38.
 15. Kritsotakis E. I., Christidou A., Roubelaki M. et al. *The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant Enterococcus: time-series modelling of 7-year Surveillance data in a tertiary-care hospital.* Clinical Microbiology and Infection, 2008, 14(8), pp. 747-54.
 16. Rossignoli A., Clavenna A., Bonati M. *Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005.* Eur J Clin Pharmacol., 2007, 63(12), pp. 1099-1106.
 17. Belongia E. A., Naimi T. S., Gale C. M., Besser R. E. *Antibiotic use and upper respiratory infections: a survey of knowledge, attitudes, and experience in Wisconsin and Minnesota.* Prev Med., 2002, 34(3), pp. 346-352.
 18. Marra F., Patrick D. M., Chong M., Bowie W. R. *Antibiotic use among children in British Columbia, Canada.* J Antimicrob Chemother., 2006, 58(4), pp. 830-839.
 19. Pichichero ME. *Dynamics of antibiotic prescribing for children.* JAMA. 2002;287(23): 3133-3135.
 20. Okeke I. N., Laxminarayan R., Bhutta Z. A. et al. *Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status.* Lancet Infect Dis., 2005, 5(8), pp. 481-493.
 21. Hennessy T. W., Petersen K. M., Bruden D. et al. *Changes in antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: A controlled intervention trial in rural Alaska.* Clin Infect Dis., 2002, 34(12), pp. 1543–1550.
 22. Schorling J. B., De Souza M. A., Guerrant R. L. *Patterns of antibiotic use among children in an urban Brazilian slum.* Int J Epidemiol., 1991, 20(1), pp. 293-299.
 23. Parimi N., Pinto Pereira L. M., Prabhakar P. *Caregivers' practices, knowledge and beliefs of antibiotics in paediatric upper respiratory tract infections in Trinidad and Tobago: a cross-sectional study.* BMC Fam Pract., 2004, 5, 28.
 24. Llanos-Zavalaga F., Mayca Pérez J., Contreras Ríos C. *Characteristics of antibiotic prescription during office visits in the Hospital Cayetano Heredia in Lima, Peru [in Spanish].* Rev Esp Salud Publica, 2002, 76(3), pp. 207-214.
 25. Zhang L., Mendoza R., Costa M. M. et al. *Antibiotic use in community-based pediatric outpatients in southern region of Brazil.* J Trop Pediatr., 2005, 51(5), pp. 304-309.
 26. Read A. F., Woods R. J. *Antibiotic resistance management.* Evol Med Public Health, 2014, 1, 147.
 27. Barker A., Verhoeven K., Ahsan M. et al. *Social determinants of patient antibiotic misuse in Haryana, India.* J. Invest. Med., 2016, 64(4), pp. 935-935.
 28. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. *Antibiotic resistance-the need for global solutions.* Lancet Infect. Dis., 2013, 13, pp. 1057-1098.
 29. McCullough A. R., Parekh S., Rathbone J. et al. *A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance.* J. Antimicrob. Chemother., 2016, 71(1), pp. 27-33.
 30. André M. et al. *A survey of public knowledge and awareness related to antibiotic use and resistance in Sweden.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010, vol. 65, Issue 6, pp. 1292-6.
 31. McNulty C. A., Boyle P., Nichols T. et al. *Don't wear me out – the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use.* J Antimicrob Chemother, 2007, vol. 59, pp. 727-38.
 32. Thriemer K., Katuala Y., Batoko B. et al. *Antibiotic prescribing in DR Congo: a knowledge, attitude and practice survey among medical doctors and students.* PLoS One, 2013, 8, e55495.
 33. Grossman Z., del Torso S., Hadjipanayis A. et al. *Antibiotic prescribing for upper respiratory infections: European primary paediatricians' knowledge, attitudes and practice.* Acta Paediatr, 2012, 101, pp. 935–940.
 34. Hoa N. Q., Larson M., Chuc NTK. et al. *Antibiotics and paediatric acute respiratory infections in rural Vietnam: health-care providers' knowledge, practical competence and reported practice.* Trop Med Int Health, 2009, 14, pp. 546–555.
 35. Connelly J. *Critical realism and health promotion: effective practice needs an effective theory.* Health Educ Res, 2001, 16, pp. 115–119.
 36. Vazquez-Lago J. M., Lopez-Vazquez P., Lopez-Duran A. et al. *Attitudes of primary care physicians to*

the prescribing of antibiotics and antimicrobial resistance: a qualitative study from Spain. *Fam Pract*, 2012, 29, pp. 352–360.

37. Chan G. C., Tang S. F. *Parental knowledge, attitudes and antibiotic use for acute upper respiratory tract infection in children attending a primary healthcare clinic in Malaysia*. *Singapore Med J.*, 2006, 47(4), pp. 266–270.

38. Earnshaw S., Monnet D. L., Duncan B., O'Toole J., Ekdahl K., Goossens H. *European Antibiotic Awareness Day, 2008 - the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries*. *Euro Surveill.*, 2009, 14(30), pp. 19280.

39. Parimi N., Pinto Pereira L. M., Prabhakar P. *Care-*

givers' practices, knowledge and beliefs of antibiotics in paediatric upper respiratory tract infections in Trinidad and Tobago: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.*, 2004, 5, 28.

40. Rousounidis A., Papaevangelou V., Hadjipanayis A., Panagakou S., Theodoridou M., Syrogiannopoulos G., Hadjichristodoulou C. *Descriptive study on parents' knowledge, attitudes and practices on antibiotic use and misuse in children with upper respiratory tract infections in Cyprus*. *Int J Environ Res Public Health.*, 2011, 8(8), pp. 3246–3262.

41. Chen C. et al. *Behaviour, attitudes and knowledge about antibiotic usage among residents of Changhua, Taiwan*. *J Microbiol Immunol Infect.*, 2005, 38, pp. 53–59.

BOALA MITRALĂ MIXOMATOASĂ: ÎN CĂUTAREA UNOR SOLUȚII NOI

Nadejda Sapojnic¹ – cercet. șt. superior,

Angela Bîtcă¹ – cercet. șt.,

Alexandru Carauș¹ – dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

Mihaela Carauș² – medic rezident cardiologie

¹ Institutul de Cardiologie, Dept. Hipertensiuni arteriale

² Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Recuperare Cardiovasculară

tel. 022256192, sapojnic_nadia@yahoo.com

Rezumat

Boala mitrală mixomatoasă (BMM) este cea mai frecventă afecțiune valvulară. Prezentarea clinică este variabilă și depinde de grosimea cupelor mitrale, gradul de prolaps și starea cordajelor. Studiile experimentate au modificat conceptul despre mecanismele celulare responsabile de dezvoltarea BMM și au sugerat că hipercolesterolemia ar putea contribui la inițierea/perpetuarea alterării valvulare prin activarea Lrp5 receptorilor. În absența unui tratament medicamentos eficient, corecția chirurgicală este unica opțiune în cazul instalării regurgitații mitrale severe, dar alegerea momentului optim pentru intervenție rămâne a fi un subiect controversat. Astfel, sunt necesare studii extensive care ar stabili rolul factorilor de risc tradiționali în dezvoltarea BMM și ar stabili exact timing-ul tratamentului chirurgical.

Cuvinte-cheie: boala mitrală mixomatoasă, tratament chirurgical.

Summary. Myxomatous mitral valve disease: looking for a new solutions.

The myxomatous mitral valve is the most common form of valvular heart disease. The clinical presentation of myxomatous mitral valve disease varies between valve thickness, degree of leaflet prolapse and the presence or absence of flail leaflets. The experimental models have changed the concept of cellular mechanisms responsible for myxomatous mitral valve disease's development and suggested that hypercholesterolemia could contribute to the initiation/perpetuation of valvular alteration by activating Lrp5 receptors. In the absence of effective medical therapy, surgical correction is the only option in the case of severe mitral regurgitation, but the timing of surgical valve repair remains a controversial subject. Thus, extensive studies are needed that would establish the role of traditional risk factors in the development of myxomatous mitral valve disease and would establish the optimal timing of surgical treatment.

Key words: myxomatous mitral valve disease, surgical treatment.

Резюме. Миксоматозная болезнь митрального клапана: поиск новых решений.

Миксоматозная болезнь митрального клапана является наиболее распространенным заболеванием клапанов сердца. Клиническая картина болезни варьирует и зависит от толщины митральных створок, степени пролапса и состояния клапанного аппарата. Экспериментальные модели изменили концепцию клеточных механизмов, ответственных за развитие болезни, и предположили, что гиперхолестеринемия может способствовать инициации/прогрессированию изменения клапанов, активируя рецепторы Lrp5. В отсутствие эффективной медицинской терапии, хирургическая коррекция является единственной опцией в случае тяжелой митральной регургитации, но

оптимальное время для вмешательства остается спорным. Таким образом, необходимы обширные исследования, которые бы установили роль традиционных факторов риска в развитии болезни миксоматозных митральных клапанов и определяли бы оптимальное время хирургического лечения.

Ключевые слова: миксоматозная болезнь митрального клапана, хирургическое лечение.

Generalități

Boala mitrală mixomatoasă (BMM) este o patologie cardiacă valvulară frecventă, fiind întâlnită la 0,6- 2,4% din populație, astfel având o incidență mai înaltă comparativ cu valva aortică bicuspidă [1, 2]. În esență, boala mitrală mixomatoasă se referă clinic la modificările morfopatologice care pot afecta valva mitrală într-un continuum de la degenerescenta fibroelastică la boala Barlow și care poate determina prolaps de valvă mitrală (PVM) [3]. Din punct de vedere morfologic boala mitrală mixomatoasă se caracterizează printr-o degenerare fibromixomatoasă cu acumulare de mucopolizaharide și degenerarea colagenului la nivelul foițelor valvulare mitrale [3, 4]. Clasic, BMM se manifestă prin PVM și constă în deplasarea uneia sau a ambelor părți ale valvei în atriu (peste 2 mm) pe parcursul mezosistolei. Ecocardiografic această afecțiune se caracterizează printr-o deplasare sistolică a foițelor valvulare îngroșate la nivelul atrului stâng în timpul sistolei ventriculare (cel mai frecvent este implicată valva posterioară) [3,5,6,7]. Insuficiența VM mixomatoasă este cea mai frecventă indicație pentru corecția chirurgicală a patologiei valvulare [4]. Anterior se considera că acest proces era un fenomen degenerativ pasiv, dar elucidarea mecanismelor moleculare responsabile pentru leziunile valvulare și rolul factorilor de risc cardiovasculari tradiționali au schimbat conceptul referitor la această condiție patologică.

Descifrarea mecanismelor celulare responsabile de leziunile valvulare ar putea furniza informații adiționale referitoare la înțelegerea mai exactă a acestei afecțiuni și ar permite stratificarea riscului în această populație de pacienți [1,5]. De obicei, PVM este frecvent stabilit în baza auscultării ciclului cardiac cu detectarea unui sau mai multor clicuri și/sau a unui suflu în mezosistolă. În cardiologia clinică, stabilirea diagnosticului de PVM și momentul corijării chirurgicale a defectului valvular este unul din cele mai provocatoare și controversate subiecte și asta pentru că ghidurile societății europene de cardiologie (ESC) [8] și cele americane (AHA) [9,10] definesc diferit criteriile de monitoring și timing-ul intervenției chirurgicale. Datorită creșterii duratei de viață și sporirea prevalenței BMM, regurgitarea mitrală cronică (MR) este depistată la fel de frecvent precum și stenoza de valvă aortică. La nivel global, MR moderată sau severă este depistată la 1,7% din populație și peste

9,3% din persoane cu vârsta mai mare de 75 ani [1].

Ecocardiografia este metodaimagistică de elecție pentru aprecierea morfologiei și severității regurgitării mitrale în boala mixomatoasă. Dincolo de aspectele diagnostice ale ecocardiografiei, rolul acesteia a devenit și mai crucial în înțelegerea mecanismelor fiziopatogenetice și luarea deciziei despre timing-ul corecției chirurgicale valvulare. Complexitatea MR, simptomatologia clinică, datele ecocardiografice și hemodinamice ale pacientului sunt forțele motrice principale în evaluarea cuprinzătoare a pacientului pentru a obține rezultate clinice optime. Acest review va ajuta translarea mecanismelor moleculare de dezvoltare a DMM în aspectele practice, utilizate în activitatea clinică, pentru o stratificare exactă a riscului cardiovascular și alegerea momentului optim de tratament chirurgical.

Clasificarea regurgitării mitrale din prolaps de valvă mitrală de etiologie mixomatoasă

Ecocardiografia este metoda clasică de evaluare diagnostică a PVM/MR. Modul 2D și 3D este deosebit de utilă deoarece permite vizualizarea cuspelelor mitrale și poziționarea lor față de inelul mitral. Îngroșarea cuspelelor valvulare > 5 mm și deplasarea acestora în raport cu inelul mitral > 2 mm indică prolapsul clasic al valvei mitrale. Prolapsul clasic de VM poate fi subdivizat în 2 categorii, în dependență de punctul de coaptare a vârfurilor cuspelelor mitrale: simetrică-punctul de coaptare este comun pentru ambele cuspe; asimetrică- una din cuspe este dislocată asimetric față de cealaltă spre atrium stâng. Pacienții cu coaptare asimetrică sunt susceptibili spre deteriorare severă a funcției VM cu posibilă ruptură de chordaje. În funcție de modificările structurale valvulare, tipul de joncțiune către inelul mitral și prezența unor concavități, PVM se calcifică în câteva subtipuri (fig.1) [11].

Forma familială primară de PVM reprezintă o entitate cu transmitere autosomal dominantă cu penetranță identică pentru ambele sexe [12]. Formele primare de PVM se întâlnesc în unele afecțiuni ale țesutului conjunctiv, precum sd. Ehler-Danlos, sd. Marfan, pseudoxanthoma elasticum și osteogenesis imperfecta [2]. PVM non-familial include degenerescenta mixomatoasă a VM cu un grad variabil de modificări patologice, de la o ușoară subțiere a cuspelelor determinată de deficiența de structuri fibroelastice până la îngroșarea severă și billowing-ul cu sau fără ruptură de cordaje [2]. Prezentarea clinică tipică este

dominată de dispnee, astenie și palpitații, iar tabloul ecocardiografic sugestiv PVM permite stadializarea și stratificarea procesului patologic cu necesitatea examinărilor ulterioare extensive a pacientului, pentru a facilita decizia clinicistului și cardiocirurgului în vederea alegerii strategiei optime de tratament și momentului optim de corecție chirurgicală a patologiei valvulare.

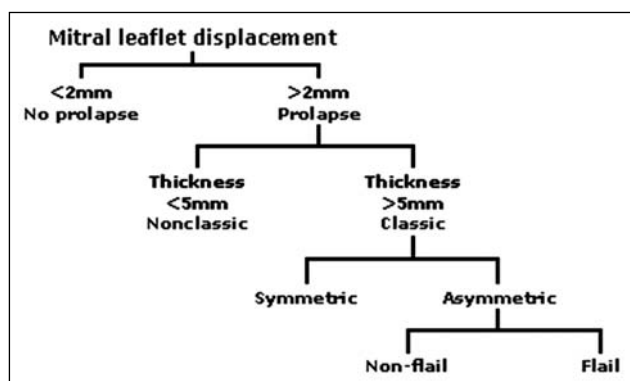


Fig. 1. Clasificarea prolapsului de valvă mitrală

Timing-ul de reparare a VM

Ghidurile internaționale de management al valvulopatiilor (ACC/AHA, ESC) definesc în mod diferit momentul de corecție chirurgicală a insuficienței VM [8,9,10], servind drept ținte ale numeroaselor discuții. Strategiile curente de tratament stipulează monitorizarea clinică și ecocardiografică a pacienților cu BMM. Odată cu dezvoltarea simptomelor severe, indicația pentru repararea chirurgicală VM obține clasa I de recomandări. Ghidurile europene și americane desemnează momentul optim pentru intervenție chirurgicală în baza severității regurgitării și intensității simptomelor, dar nu și a morfologiei VM (prezența/absența rupturii de cordaje VM). Prezența sau absența simptomelor în tabloul clinic la această categorie de pacienți a devenit criteriul definitoriu, care separă ghidul elaborat de AHA de cel al ESC. În SUA, pacienții asimptomatici vor obține clasa IIA de indicații (în favoarea reparării precoce a patologiei valvulare), în timp ce în Europa un astfel de pacient va fi clasificat la clasa II B de indicații (eficacitate și utilitate mai puțin stabilită, datele acumulate mai puțin pledează în favoarea corecției chirurgicale precoce). Timing-ul corecției chirurgicale a insuficienței mitrale este un subiect controversat în continuă evoluție. Totuși, datele acumulate pe parcursul ultimilor decenii au determinat o tendință de a supune acești pacienți tratamentului chirurgical precoce în cazul dezvoltării unei regurgități mitrale severe, chiar înainte de apariția simptomelor.

Timing-ul de intervenție în ruptură de cordaje VM

The Mitral Regurgitation International Database [13] a inclus 2097 pacienți cu ruptură de cordaje de VM (1980-2004) și nu a demonstrat diferențe statistice semnificative în reducerea incidenței mortalității precoce și insuficienței cardiace cu debut recent (0,9% pentru chirurgia precoce vs 0,9% pentru tratament medicamentos) între cele 2 strategii pe un termen de 3 luni. În contrast, rata supraviețuirii pe termen lung a fost mai înaltă în lotul de pacienți supuși tratamentului chirurgical precoce (86 vs 69% pe termen de 10 ani; $p < 0,001$), asociate cu reducerea mortalității pe termen de 5 ani cu 52,6% ($p < 0,001$). Astfel, datele statistice finale au concluzionat că efectuarea unei corecții chirurgicale precoce a rupturii de cordaje de VM comparativ cu managementul medical s-a asociat cu o supraviețuire de durată mai înaltă și un risc mai redus de dezvoltare a insuficienței cardiace, dar fără a influența rata apariției fibrilației atriale recent instalate.

Rezultatele poziției expectative în BMM

Unul din cele mai importante studii, care a publicat datele stocate de către European Valve Center, a diferențiat eficiența strategiilor de monitoring versus corecție chirurgicală și momentul optim pentru tratament invaziv. Autorii studiului au demonstrat că monitorizarea pacienților asimptomatici cu BMM pură [14] a fost eficientă, susținând strategiile conservative la această categorie de pacienți. Totodată, studiul nu a notat diferențe semnificative statistice privind pronosticul pacienților cu BMM cu și fără ruptură de cordaje VM. Ghidul ESC recomandă monitorizarea riguroasă a simptomelor, dimensiunilor ventriculului stâng și modificările statutului clinico-hemodinamic.

Mecanismele celulare ale BMM

Datele extensive acumulate în ultimele decenii au modificat conceptul fiziopatogenetic și molecular de dezvoltare al patologiilor valvulare, și în special, al BMM. Dacă anterior se considera că acest specific fenotip este determinat de un proces pasiv de degenerescență a structurilor valvulare, la moment este demonstrată implicarea unor mecanisme celulare active. Leziunile mixomatoase valvulare sunt determinate de activarea miofibroblaștilor [15] cu inițierea formării intravalvulare a cartilajului și îngroșarea progresivă a cuspelelor VM. Deși modificările au fost descrise inițial doar la nivelul foitelor valvulare, în special la nivelul marginii libere, prin creșterea în dimensiuni a stratului spongios, dar și de acumularea la acest nivel a unor agregate formate din trombe și fibrină, date recente au demonstrat afectarea în boala mitrală mixomatoasă a întregului aparat valvular mitral: inel mitral, cordaje tendinoase și mușchi papilari [3]. Dacă la pacienții cu regurgitare mitrală is-

chemică forma inelului se modifică o dată cu apariția ischemiei și incompetenței valvulare, în boala mitrală mixomatoasă modificările inelului pot preexista apariția regurgitării mitrale semnificative, dezvoltându-se din ce în ce mai mult conceptul că prolapsul de valvă mitrală este și o boală a inelului mitral [3]. Inelul mitral nu are o formă fixă de-a lungul ciclului cardiac, ci este o structură dinamică care își modifică forma. În timpul sistolei, la subiectul normal inelul se dilată, atinge cele mai mari valori în diastolă și prezintă ulterior o contracție presistolă [3]. De asemenea inelul prezintă și o mișcare de foldare-defoldare, până în mezosistolă, accentuându-și forma de șa și crescând practic înălțimea inelului, iar ulterior devenind din nou mai plat [3]. La pacienții cu BMM inelul mitral se dilată în timpul sistolei [3].

Factorii de risc tradiționali pentru bolile cardiovasculare sunt comuni cu cei ce favorizează dezvoltarea BMM. Corelarea dintre nivelele sporite de colesterol seric și afectare valvulară mitrală a fost descrisă pentru prima dată la un copil de 7 ani cu dislipidemie familială și modificări aterosclerotice de valvă mitrală. Pentru a confirma ipoteza care face conexiune între hipercolesterolemie și activarea fibroblaștilor, s-a recurs la modele experimentale. Astfel, iepurii de laborator expuși unei diete bogate în lipide timp de 6 luni au dezvoltat regurgitate mitrală semnificativă, modificări histologice sugestive aterosclerozei și proliferării celulare la nivel de VM. Modelele

experimentale tratate cu atorvastatină au demonstrat o ameliorare a indicilor morfo-funcționali ai VM [16].

În pofida creșterii prevalenței și incidenței patologiilor valvulare, mecanismele celulare care mediază aceste procese nu au fost încă elucidate. Studiile experimentale pe modele animale au demonstrat că expresia proteinei reglatoare a matricei osoase în valva aortică și vasculatură sunt reglate de proteina cuplată LDL receptorului - low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (Lrp5) [17, 18]. În prezența unei hipercolesterolemii are loc activarea Lrp5 (un co-receptor al familiei de receptori pentru LDL), iar acestea s-ar crede că ar juca un rol important în inițierea formării țesutului osos scheletic prin cuplarea cu Wnt glicoproteina și activarea b-cateninei cu inducerea formării osoase (figura 2). La nivel uman, studiul a definit mecanismul degenerescenței valvei mitrale, cauzat de diferențierea osteogenică secundară activării Lrp5 receptorilor la nivelul valvelor afectate. Studiile descriptive au demonstrat elementele fundamentale responsabile de calcificarea valvei aortice, inclusiv expresia osteoblaștilor, proliferarea celulară și ateroscleroza, iar alnivalul valvei mitrale- acumularea glicozaminoglicanilor, expresia anormală a proteoglicanilor și colagenului. Cele mai importante anomalii fenotipice relevate de acest studiu, au fost formarea de țesut cartilaginios în valva mitrală mixomatoasă și țesut osos în valva aortică calcificată.

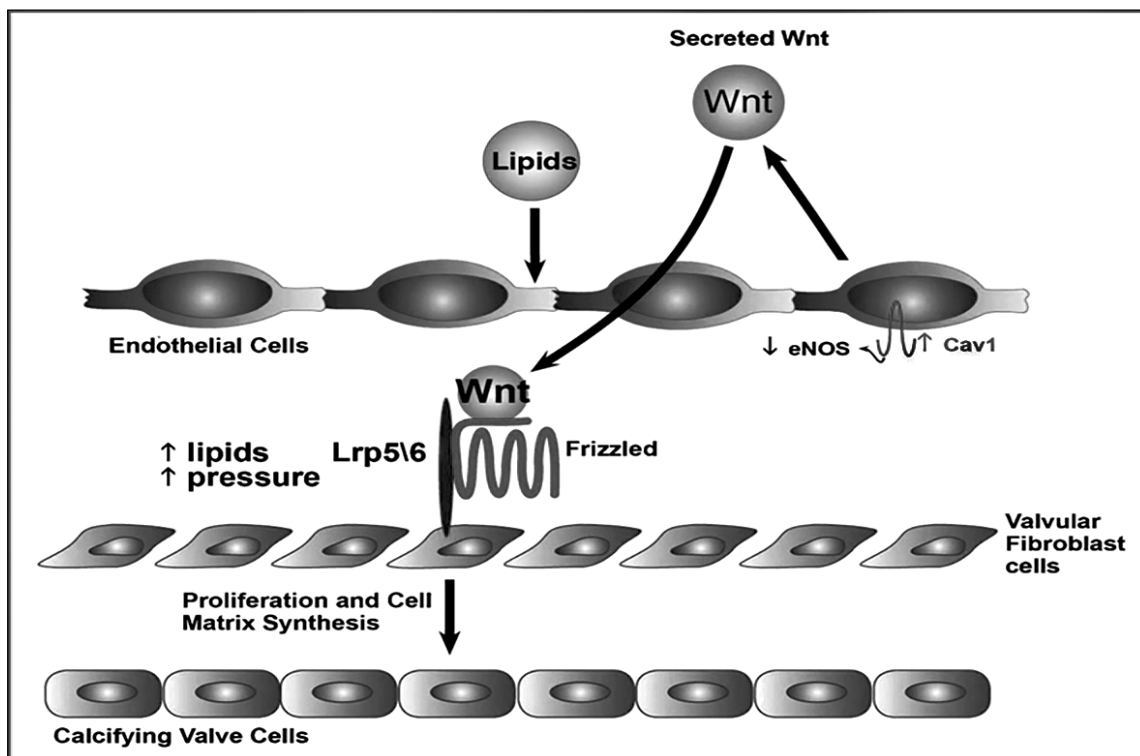


Fig. 2. Schematic for the mechanism of Lrp5/6 in Canonical Wnt Activation
 . Reproducere din sursă [17]

De menționat, că dezvoltarea afecțiunilor valvulare are loc preponderent la nivelul părților stângi ale inimii, exprimându-se la nivelul valvei aortice prin calcificare, iar la nivelul valvei mitrale- prin degenerare mixomatoasă. Teoria LDL density- pressure ar furniza o explicație științifică a acestui fenomen (figura 3).

Această teorie a emis ipoteza, conform căreia expresia fenotipică a afectării valvulare este determinată de diferențele de presiune intracardiace. Presiunile normale intracavitare cresc de la nivelul atrului drept spre ventriculul drept, atrul stâng și în final, ating valori maxime în ventriculul stâng. Deoarece Lrp receptorul mai joacă un rol important și în mecanismul mecanostatic, prezența presiunilor ridicate la nivelul valvei aortice determină excitarea lor și expresia fenotipului osteoblastic cu sinteza țesutului osos. La nivelul valvei mitrale, presiunea este suficientă pentru a activa expresia unui fenotip condrogenic cu producerea țesutului cartilajinos. În prezența hipercolesterolemiei, lipidele se cupleză cu receptorul Lrp 5/6 cu activarea căii canonice, dar presiunea mai înaltă la nivelul valvei aortice orientează receptorul Lrp5 spre sinteza de țesut osos. La nivelul inelului mitral presiunile sunt ușor mai ridicate comparativ cu presiunile de la nivelul cuspelelor, aceasta fiind suficient pentru direcționarea mecanismului mecanostat spre osteosinteză și calcificarea inelului mitral. Deci, teoria explică diferențele în afectarea fenotipică valvulară ca răspuns la diferențele de presiune. În pofida prezenței sistemice a hipercolesterolemiei, presiunea redusă de la nivelul valvelor situate în cavitățile drepte ale inimii nu poate activa mecanismul mecanostat, astfel

aceste valve nu suferă de procesele de calcificare sau degenerare.

Este bine cunoscut faptul, că BMM se complică frecvent cu ruptură de cordaje VM. Totuși, mecanismul responsabil rămâne a fi un subiect controversat. Microscopia structurală și ultrastructurală a chordae tendinae a relatat alterări la nivel de sinteză și depozitare a colagenului și elastinei, dezorganizarea fibrelor de colagen și ruptura fibrelor, acumularea proteoglicanilor și transformarea celulară spre fenotipul miofibroblastic. Degenerarea cordajelor este segmentară, dar implicând toate grupurile de cordaje. Astfel, tratamentul chirurgical corijează doar leziunile vizibile la nivel de chordae tendinae, iar dezvoltarea complicațiilor tardive postprocedurale ar fi determinate de alterarea structurală microscopică și de caracterul perpetuant al procesului degenerativ.

Concluzie

BMM este o afecțiune complexă care necesită o evaluare diagnostică extensivă și monitoring minuțios. La moment nu există nici un tratament medicamentos eficient, care ar stagna progresia BMM către insuficiență mitrală. Odată cu dezvoltarea regurgitației mitrale severe, unicul tratament eficient este cel chirurgical, dar alegerea momentului optim pentru intervenție rămâne a fi un subiect controversat. În prezent în Europa se derulează un studiu multicentric larg cu implicarea numeroaselor servicii de chirurgie vasculară, intitulat Dutch AMR și care vizează stabilirea unor criterii exacte care ar defini momentul optim pentru corecție chirurgicală a RM severe. Noile modalități de ecocardiografie au up-gradat înțelegerea

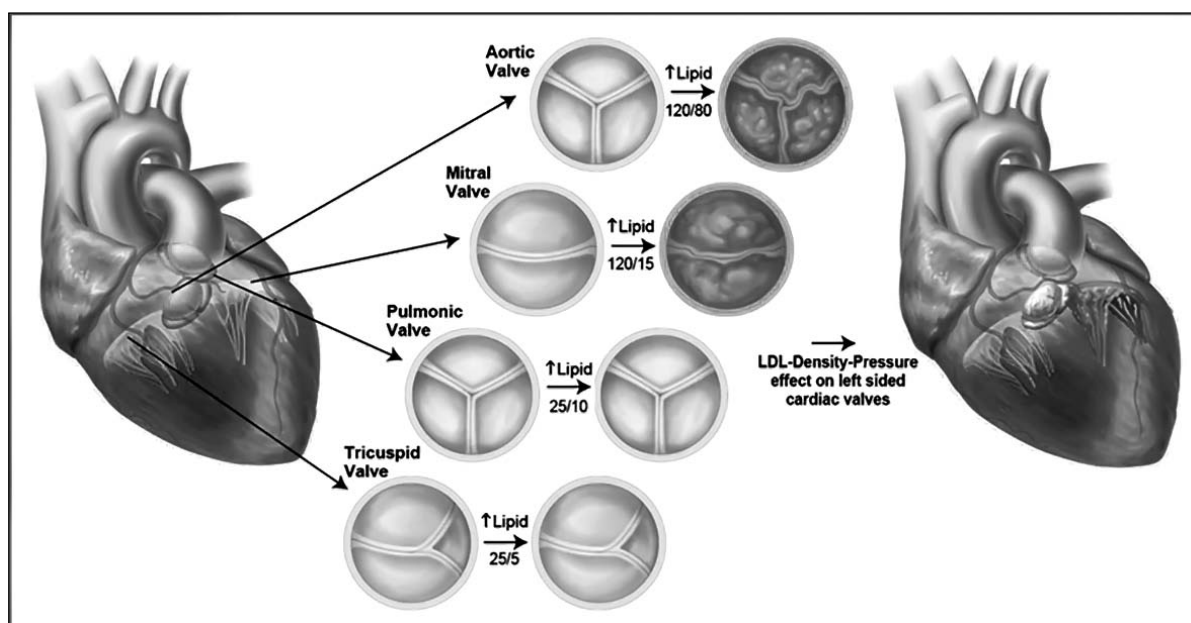


Fig. 3. LDL-density-pressure theory
Reproducere din sursă [18]

mecanismelor de regurgitare valvulară și istoricul natural al patologiei valvulare, iar metodele cantitative de apreciere a hemodinamicii transvalvulare vor furniza informații suplimentare utile în stratificarea riscului și alegerea momentului oportun pentru corecția chirurgicală a patologiei valvulare. Activarea Lrp5 receptorilor ca răspuns la presiunea excesivă și hipercolesterolemie, induce formarea de cartilaj la nivelul cuspelor VM. Și dacă factorii de risc cardiovasculari tradiționali ar fi responsabili de inducerea unor modificări degenerative a VM la o subpopulație de pacienți fără predispoziție genetică către BMM, atunci măsurile de prevenție primară ar putea fi o opțiune eficientă în această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Rajamanna N. M. *Myxomatous mitral valve disease: from bench to bedside: LDL density-pressure regulates Lrp5*. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2014, 12(3), pp. 383–392.
2. O'Rourke R. A., Bailey S. R. *Mitral valve prolapse syndrome*. *The Heart.*, 2004, 68, pp. 1695–706.
3. Gurzun Maria-Magdalena. *Modificările morfologice ale aparatului valvular mitral în regurgitarea mitrală mixomatoasă*. Rezumatul tezei de doctorat.
4. Pellerin D., Breker S., Veyrat C. *Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse*. *Heart.*, 2002, 88, pp. 20–28.
5. Iung B., Vahanian A. *Epidemiology of valvular heart disease in the adult*. *Nat Rev Cardiol.*, 2011, 8, pp. 162–72. [PubMed: 21263455].
6. Delling F., Vasan R. *Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics and molecular basis*. *Circulation.*, 2014, 129, pp. 2158–2170.
7. Sutton M., Weyman. *Mitral valve prolapse prevalence and complication. An ongoing dialogue*. *Circulation.*, 2002, 106, pp. 1305–1307.
8. Baumgartner H., Falk V., Vahanian A., Bax J. et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology*. *European Heart Journal*, 2017, vol. 38, Issue 36, pp. 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
9. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation.*, 2017, 000, e000–e000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.
10. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol.*, 2017, 11, 70(2), pp. 252–289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011.
11. Playford, David, Weyman, Arthur. *Mitral valve prolapse: time for a fresh look*. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 20012, 2, pp. 73–81. PMID 12439384.
12. Freed L. A., Acierno J. S. Jr., Dai D. et al. *A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4*. *Am J Human Genet.*, 2003, 72, pp. 1551–9. [PubMed: 12707861].
13. Suri R. M., Vanoverschelde J. L., Grigioni F. et al. *Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets*. *JAMA*, 2013, 310, pp. 609–16. [PubMed: 23942679] [The most recent study assessing the timing of surgical valve repair.].
14. Rosenhek R., Rader F., Klaar U. et al. *Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation*. *Circulation.*, 2006, 113, pp. 2238–44. [PubMed: 16651470]
15. Rabkin E., Aikawa M., Stone J. R. et al. *Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves*. *Circulation.*, 2001, 104, pp. 2525–32. [PubMed: 11714645].
16. Lazaros G., Toutouzias K., Drakopoulou M. et al. *Aortic sclerosis and mitral annulus calcification: a window to vascular atherosclerosis?* *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2013, 11, pp. 863–77. [PubMed: 23895030].
17. Rajamanna N. M. *The role of lrp5/6 in cardiac valve disease: experimental hypercholesterolemia in the apoe^{-/-}/lrp5^{-/-} mice*. *J Cell Biochem.*, 2011, 112, pp. 2987–91. [PubMed: 21678468].
18. Rajamanna N. M. *The role of lrp5/6 in cardiac valve disease: LDL-density-pressure theory*. *J Cell Biochem.*, 2011, 112, pp. 2222–9. [PubMed: 21590710].

EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI FUNCȚIONAL DE REABILITARE MEDICALĂ A MĂINII PENTRU PACIENȚII CU ARTRITA REUMATOIDĂ

Chihai Victoria – asist. univ.

Catedra de reabilitare medicală, medicină fizică și terapie manuală

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

tel. +373-22-733- 797, victoria.chihai@usmf.md

Rezumat

Reabilitarea medicală și reeducarea funcțională a pacientului reumatoid prevede limitarea instalării deformărilor articulare, menținerea tonusului muscular și a mobilității articulare, menținerea unui echilibru psihologic și social al pacientului. Scopul studiului a fost de a elucida eficiența programelor complexe de tratament de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asupra statusului funcțional al pacientului reumatoid.

Material și metodă. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 78 de pacienți cu artrita reumatoidă divizați pe criterii aleatorii în 2 loturi: lot test 38 subiecți, lot control 40 subiecți. Ambele loturi au primit tratament de reabilitare convențională. Lotul test a fost implicat în programe de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asistate, individualizate pentru fiecare pacient. Pentru evaluarea prehensiunii au fost folosite: testarea penselor bidigitale și police-degete (puncte), testarea penselor pluridigitale (puncte) și testarea penselor palmare (puncte) la internare și după o lună.

Rezultate. Vârsta persoanelor participante la studiu a fost de $53,05 \pm 2,7$ ani, în 69,2% cazuri a fost reprezentat de persoane de sex feminin. Evaluarea funcției mâinii prin testarea penselor bidigitale și police-degete a prezentat o diminuare a scorului cu 3,5 puncte, de la $6,6 \pm 1,5$ la $3,1 \pm 1,34$ față de lotul control cu 1,7 după o lună de tratament. Testarea penselor pluridigitale la lotul test a estimat diminuarea de 1,2 puncte, de la $2,7 \pm 1,1$ la $1,5 \pm 1,2$ puncte față de lotul control cu 0,4 puncte de la $3,2 \pm 0,5$ la $2,8 \pm 1,03$ puncte.

Concluzii. Completarea programelor de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asistate și adaptate individual la pacient au influențat pozitiv abilitățile funcționale ale pacientului cu mâna reumatoidă.

Cuvinte-cheie: prehensiune, evaluare funcțională, reabilitare medicală

Summary. Evaluation of the effectiveness of functional rehabilitation treatment of the hand for patients with rheumatoid arthritis

In the recovering of the rheumatoid patient, medical rehabilitation ensures the prevention of deformation of the joints, helps maintain muscle tone and mobility of the joints, supports the patient's psychological and social balance. The goal of the study was to evaluate the effectiveness of integrated curative rehabilitation treatment programs using active kinetic methods for the functional status of a rheumatoid patient.

Material and methods. In the present study were enrolled 78 patients with rheumatoid arthritis, divided randomly into two groups: 38 subjects in the test group, 40 subjects in the control group. The both groups received usual rehabilitation therapy. The test group was involved in active medical rehabilitation programs with the help of kinetic methods, individualized for each patient. To assess the grip of the hand were used: two finger grips, a multi-finger grip and palm grip (scoring in points), which were carried out on admission and after one month.

Results. The age of participants in the study was 53.05 ± 2.7 years, in 69.2% of cases of women. Evaluation of the function of the hand after one month of treatment with the help of a test of two finger grasping showed a decrease by 3.5 points, from 6.6 ± 1.5 to 3.1 ± 1.34 in comparison with the control group where a decrease of 1.7 points. Multi-finger grip test in the test group estimated a decrease by 1.2 points from 2.7 ± 1.1 to 1.5 ± 1.2 points in comparison with the control group, where a decrease of only 0.4 points from $3.2 \pm 0,5$ to $2,8 \pm 1.03$ points.

Conclusions. The inclusion of adapted active kinetic methods in medical rehabilitation programs positively influenced the functional recovery of the arm of a patient with rheumatoid arthritis.

Key words: hand grip, functional evaluation, medical rehabilitation

Резюме. Оценка эффективности функционального реабилитационного лечения руки для пациентов с ревматоидным артритом

В процессе и восстановления ревматоидного пациента медицинская реабилитация обеспечивает предупреждение установки деформаций суставов, способствует поддержанию мышечного тонуса и подвижности суставов, поддерживает психологический и социальный баланс пациента. Цель исследования заключалась в оценке эффективности комплексных программ лечебного реабилитационного лечения с использованием активных кинетических методов для функционального статуса ревматоидного пациента.

Материал и методы. Исследование проводилось на выборке из 78 пациентов с ревматоидным артритом, раз-

деленных по случайным критериям на две группы: в испытуемой группе 38 субъектов, в контрольной группе 40 субъектов. Обе группы получали обычную реабилитационную терапию. Испытательная группа была вовлечена в программы активной медицинской реабилитации с помощью кинетических методов, индивидуализированных для каждого пациента. Для оценки захвата руки использовались: тест двух пальцевого захвата, многопальцевый захват и ладонный захват (оценивание в баллах), которые проводились при поступлении и через один месяц.

Результаты. Возраст участников исследования составил $53,05 \pm 2,7$ года, в 69,2% случаев женщины. Оценка функции руки после одного месяца лечения с помощью теста двух пальцевого захвата показала уменьшение на 3,5 балла, от $6,6 \pm 1,5$ до $3,1 \pm 1,34$ по сравнению с контрольной группой где уменьшение 1,7 балла. Тест много пальцевого захвата в испытуемой группе оценил снижение на 1,2 балла от $2,7 \pm 1,1$ до $1,5 \pm 1,2$ балла в сравнении с контрольной группой, где снижение всего 0,4 балла от $3,2 \pm 0,5$ до $2,8 \pm 1,03$ балла.

Выводы. Включение адаптированных активных кинетических методов в программы медицинской реабилитации положительно повлияло на функциональное восстановление руки пациента с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: захват руки, функциональная оценка, медицинская реабилитация

Introducere

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie cronică articulară cu patogenie autoimună și etiologie neprecizată. Este caracterizată de o artropatie simetrică cu evoluție rapid deformantă și intens distructivă [1,7].

Tabloul clinic al bolii este reprezentat de durerile articulare cu caracter inflamator. Specific durerii este accentuarea în repaus și diminuarea durerii la mobilizarea articulară. Deseori pacienții cu AR acuză redoare matinală considerabilă, ce poate atinge un interval de 90 minute. Durerea articulară și redoarea matinală sunt însoțite de tumefierile articulare, creșterea temperaturii locale și pierderea capacității funcționale articulare. În AR localizarea procesului inflamator este la nivel sinovial, preponderent în articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor [1,4,6]. Ulterior procesul poate fi extins spre articulațiile mari ale umerilor, coatelor, genunchilor sau șoldurilor. La 60-65% de pacienți cu artrita reumatoidă a fost descris debutul insidios al bolii de mai multe săptămâni sau luni, cu afectarea simetrică a articulațiilor mici ale mâinilor: radiocubito-carpiană, metacarpofalangiană, interfalangiană [1,2,10,11]. Deformările caracteristice ale mâinii reumatoidale includ: deviația radială a pumnului cu deviere ulnară (cubitală) a degetelor; subluxații palmare ale falangelor proximale (deformări în „Z”); hiperextensia articulațiilor interfalangiene proximale, cu flexie compensatorie a articulațiilor interfalangiene distale (deformare în gât de lebădă); deformare în flexie a articulațiilor interfalangiene proximale și extensia articulațiilor interfalangiene distale (deformare în butonieră); hiperextensia primei articulații interfalangiene și flexia primei articulații metacarpofalangiene cu pierderea consecutivă a mobilității policelui și a prehensiunii police-digitale [3,5].

Tratamentul pacientului cu AR este orientat spre remisia bolii. Criteriile de remisie, validate de ACR/EULAR sunt bazate pe scoruri care iau în

calcul manifestările clinice, sindromul inflamator, percepția pacientului asupra bolii [12]. Reabilitarea medicală și reeducarea funcțională a pacientului reumatoid se integrează perfect în abordarea terapeutică complexă a AR. Tratamentul funcțional prevede limitarea instalării deformărilor articulare, menține tonusul muscular și mobilitatea articulară, menține un echilibru psihologic și social al pacientului. Deoarece deformările articulare din AR sunt previzibile, utilizarea de orteze (statice sau dinamice) permite, într-o oarecare măsură, prevenirea și tratamentul simptomatic al acestor deformări [8,12].

Reabilitarea funcțională utilizează în principal tehnicile kinetoterapiei și ergoterapiei, asociate cu proceduri fizicale, masaj, balneoterapie. Ea este indicată în toate stadiile bolii, trebuie începută precoce și permanent adaptată stadiului evolutiv și inflamator al bolii, fiind contraindicată în cursul puseelor inflamatorii [1,7]. Reabilitarea medicală include metode pasive de tratament și metode active. Kinetoterapia este una din metodele active de reabilitare funcțională. Tratamentul kinetoterapeutic urmărește amplificarea funcțiilor diminuate sau inițierea funcțiilor articulare pierdute de pacienții cu artrita reumatoidă [9]. Reabilitarea funcțională trebuie strict individualizată și presupune o bună cooperare între pacient și echipa de tratament.

Material și metodă

Studiul a fost realizat pe un eșantion de pacienți cu artrita reumatoidă care au fost internați pentru tratament complex medicamentos și de reabilitare medicală în perioada ianuarie – decembrie 2017. În studiu au fost incluse 78 de persoane cu vârsta cuprinsă între 29-73 ani, diagnosticate cu artrita reumatoidă, activitatea bolii fiind apreciată ca activitate moderată (gradul de activitate DAS/DAS28 > 2,4 - ≤ 3,7). Participarea la studiu a fost benevolă și informată (aviz pozitiv al Comisiei de Etică a Cercetării nr. 35 din 27.12. 2016), iar divizarea pe criterii aleatorii în 2 loturi: lot

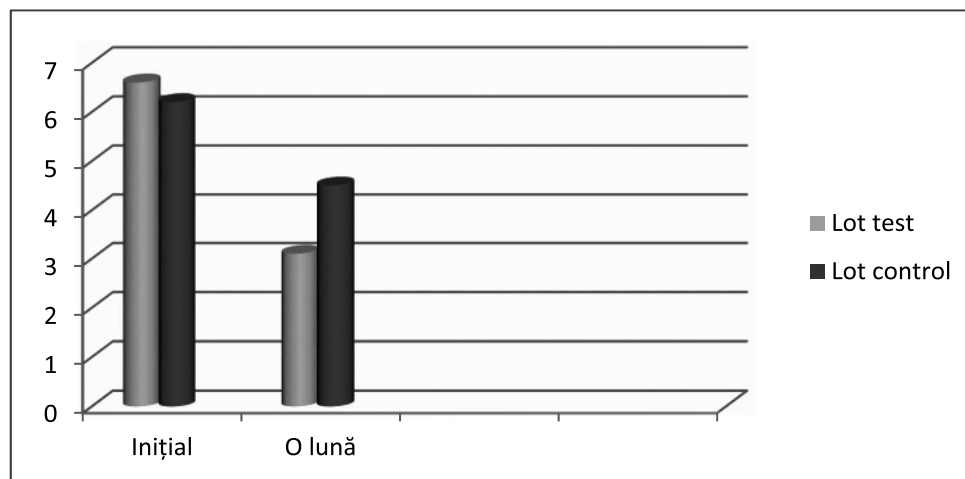


Fig. 1. Evaluarea comparativă prin testarea penselor bidigitale și police-degete.

test 38 subiecți, lot control 40 subiecți. Ambele loturi au primit tratament de reabilitare convențională: electroterapie aplicată local, kinetoterapie, termoterapie locală. Lotul test a fost implicat în programe de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asistate, individualizate pentru fiecare pacient în 2 ședințe pe zi a câte 30 minute. Programele individuale au fost alcătuite pentru diminuarea restantului funcțional al mâinii și direcționate spre a amplifica mișcărilor degetelor și coordonarea ochi/mână, restabilirea capacității de manipulare pentru diferite obiecte, readaptarea la deficitul funcțional al mâinii. Pentru evaluarea diferitelor tipuri de prehensiune am folosit o scală cu trei nivele: 0 – priză normală 1 – priză perturbată sau parțial ineficientă, 2 – priză imposibilă. Principalele tipuri de prehensiune (Sidenco, 2005; Frost, 2002) [9] sunt Prizele digitale: prizele bidigitale, prin opoziție termino-pulpară, prin opoziție subterminală, prin opoziție subtermino-laterală, priza interdigitală latero-laterală; Prizele pluridigitale: pensa tridigitală, pensa tetra sau pentadigitală; Prizele palmare: prehensiunile digito-palmare, prehensiunile palmare, prize centrate, prize agățate, prehensiunile de apucare, prizele de substituție.

Toate persoanele incluse în studiu au fost examinate clinico-funcțional cu aplicarea unui set de teste funcționale identice la internare (inițial) și peste 1 lună după cura de tratament. Capacitățile funcționale ale mâinii au fost apreciate prin: Testarea penselor bidigitale și police-degete (puncte), Testarea penselor pluridigitale (puncte) și Testarea penselor palmare (puncte). Rezultatele obținute au fost analizate, folosind testul Student (valoarea $p < 0,05$ considerat statistic semnificativă).

Rezultate

Caracteristica generală a eșantionului de studiu. Vârsta persoanelor participante la studiu se in-

clude în intervalele 29 - 73 ani. Vârsta medie a pacienților a fost de $53,05 \pm 2,7$ ani. Lotul de studiu în 69,2% cazuri a fost reprezentat de persoane de sex feminin. Din mediul rural au fost 46 de subiecți, ce reprezintă 58,9% de participanți și 32 (41,1%) de subiecți au fost reprezentanții mediului urban. Vechimea bolii a fost de min. 3 ani și max. 15 ani, în mediu $7,9 \pm 4,73$ ani. Femeile au fost diagnosticate cu AR $8,8 \pm 5,32$ ani anterior și au o durată mai mare de timp versus bărbați cu o durată de $12,4 \pm 3,78$ ani anterior, însă diferențele au fost ne semnificative $t = 0,2$; $p > 0,05$.

Evaluarea funcției mâinii. Testarea penselor bidigitale și police-degete (cu scorul maximal de 8 puncte convenționale) în lotul control după tratamentul de reabilitare medicală convențional a atins valorile de la 5 până la 7 puncte convenționale, valoarea medie inițială fiind de $6,2 \pm 0,68$ puncte. După o lună, valorile estimate s-au micșorat, în limitele intervalului de la 3 la 6 puncte cu media de $4,5 \pm 1,33$ puncte. Diminuarea valorilor demonstrează o îmbunătățire evidentă a indicatorului testului respectiv. De asemenea, peste o lună de tratament în programul de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asistate în lotul test au fost atestate valori cantitative între 2 și 4 puncte convenționale cu media de $3,1 \pm 1,34$, inițial în acest lot scorul calitativ fiind de la 4 la 8 puncte convenționale, ce reprezintă media $6,6 \pm 1,5$. Testul a demonstrat micșorarea calitativă și semnificativă a scorului în ambele loturi ($p < 0,05$) (figura 1).

Evaluarea prehensiunii prin testarea penselor pluridigitale (scorul maximal de 4 puncte convenționale) și testarea penselor palmare (scorul maximal de 6 puncte convenționale) a evidențiat în lotul control valori de la 2 la 4 puncte (media $2,8 \pm 1,03$) la testarea penselor pluridigitale și 3-6 puncte (media $4,1 \pm 1,1$) pentru testarea penselor palmare, mediile valorilor inițiale fiind $3,2 \pm 0,5$ pentru testarea penselor pluridigitale și $5,4 \pm 0,2$ pentru testarea penselor palmare.

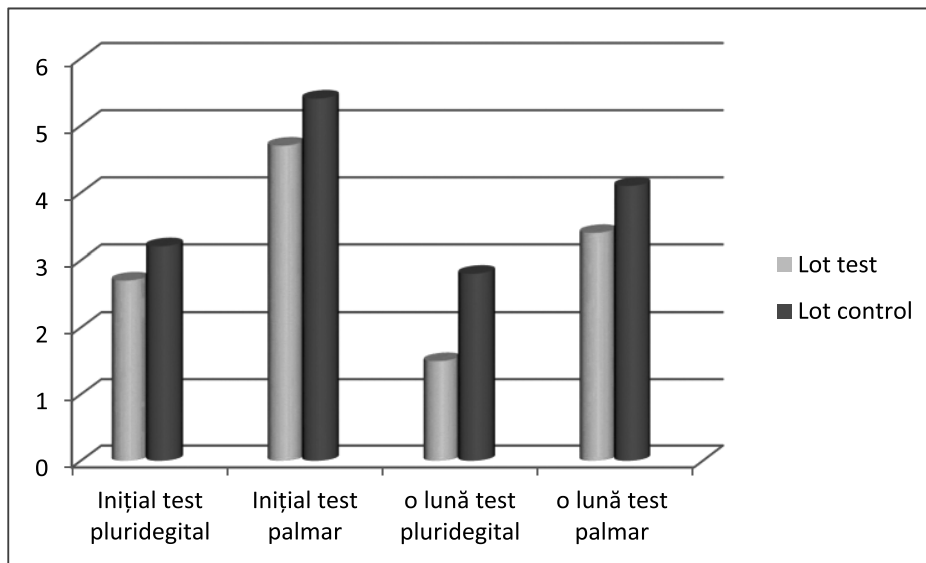


Fig. 2. Evaluarea comparativă prin testare a penselor pluridigitale și testarea penselor palmare.

În lotul pacienților care au beneficiat de tratamentul de reabilitare medicală în programul de reabilitare cu tehnici kinetice active asistate testarea penselor pluridigitale a marcat o medie de $2,7 \pm 1,1$ și valoarea medie $4,7 \pm 1,1$ pentru testarea penselor palmare inițial și o medie de $1,5 \pm 1,2$ la testarea penselor pluridigitale și $3,4 \pm 1,1$ la testarea penselor palmare la o lună de tratament funcțional. Semnificația statistică în ambele loturi este $p < 0,05$ (figura 2).

Discuții

Interpretarea rezultatelor obținute a avut ca scop analiza funcțiilor mâinii prin testarea penselor pluridigitale, penselor palmare și a penselor bidigitale și police-degete, care determină calitatea și eficacitatea prehensiunii. Reeducarea prehensiunii rămâne obiectivul primar pentru recuperarea funcțională a pacientului cu mâna reumatoidă.

Persoanele participante la studiu au avut vârsta medie de $53,05 \pm 2,7$ ani (cel mai tânăr participand fiind de 29 ani), o vârstă social activă, care necesită abilități și capacități funcționale decente pentru a fi integrați în viața socială.

În studiul nostru am prezentat evaluarea funcției mâinii prin testarea penselor bidigitale și police-degete, care a remarcat în lotul test o diminuare a scorului de la 3 la 6 puncte cu media de $4,5 \pm 1,33$ în raport cu lotul control, unde peste o lună scorul calitativ prezenta 4-7 puncte convenționale și medie de $5,6 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Evaluarea prehensiunii prin testarea penselor pluridigitale la participanții în programul de reabilitare cu tehnici kinetice active asistate a remarcat o scădere din scor la $2,8 \pm 1,03$ în lotul control și $1,5 \pm 1,2$ în lotul test. Pentru evaluarea prin testare a penselor palmare scorul lotului test a fost $3,4 \pm 1,1$ puncte versus scorul lotului control $4,7 \pm 1,1$ puncte.

În dinamică lotul test a prezentat o diminuare a scorului pentru testarea penselor bidigitale și police-degete cu 3,5 puncte, de la $6,6 \pm 1,5$ la $3,1 \pm 1,34$ puncte față de lotul control cu 1,7 de la $6,2 \pm 0,68$ la $4,5 \pm 1,33$ ($p < 0,05$).

Pentru testarea penselor pluridigitale diminuarea a fost de 1,2 puncte, de la $2,7 \pm 1,1$ la $1,5 \pm 1,2$ puncte față de lotul control cu 0,4 puncte de la $3,2 \pm 0,5$ la $2,8 \pm 1,03$ puncte ($p < 0,05$).

Pentru testarea penselor palmare în lotul test diminuarea înregistrată de 1,3 puncte de la $4,7 \pm 1,1$ la $3,4 \pm 1,1$ a fost identică față de lotul control cu 1,3 de la $5,4 \pm 0,2$ la $4,1 \pm 1,1$.

Concluzii

Programele complexe de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asistate, individualizate pentru fiecare pacient au ameliorat considerabil statusul funcțional al persoanelor cu restant funcțional al mâinii reumatoidă.

Completarea programelor de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active asistate și adaptate individual la pacient au influențat pozitiv abilitățile funcționale ale pacientului cu mâna reumatoidă.

Testul penselor bidigitale și police-degete, testul penselor pluridigitale și testul penselor palmare pot fi instrumente de evaluare a prehensiunii pentru mâna reumatoidă.

Bibliografie

1. Brăilescu C. et al. Methods for clinical and functional evaluation of the post-traumatic and/or post-surgical hand. *Palestrica Mileniului III – Civilizație și Sport*, 2011, 12(2), p. 151–158.
2. Chihai V. Principii de reabilitarea funcțională în

artrita reumatoidă. În Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale, 2017, 2(54), p. 324-326.

3. Nemeș I. A. Metode de explorare și evaluare în kinetoterapie. Editura Orizonturi Universitare, Timișoara, 2001, p. 53- 60.

4. Oatis C. A. Kinesiology – the Mechanics and the Pathomechanics of Human Movements. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2009, 2nd edition, p. 300-345.

5. Onose G. Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie - Noțiuni de bază și actualități. Ed. Medicală, București, 2008, vol. 1, p. 90-117.

6. Opreș-Belinschi D. și a. Durerea în patologia reumatică. Terapia durerii, București, 2017, p.101.

7. Ruddy S. et all. Epidemiology of the rheumatic diseases. Kelley's Textbook of Rheumatology, 2008, 1st volume, p. 321-333.

8. Rybski M. Kinesiology for Occupational Therapy.

Section II Normal Joint Movement-Hand and Wrist. Slack Incorporated Edition, Thorofare NJ USA, 2004, p. 89-121.

9. Sidenco E. L. Metodica recuperării mâinii. Aplicații în kinetoterapie și medicina sportivă. Ed. Fundației România de Măine, București, 2005, p. 100-152.

10. Trumble T. E., Budoff J. Principles of Hand Surgery and Therapy. Chapter 1 Anatomy and Examination of Hand, Wrist, Forearm and Elbow. 2nd Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2010, p. 2-23.

11. Tubiana R., Thomine J. M., Makin E. Examination of Hand and Wrist. Martin Dunitz series. Ed. Informa Healthcare, NY, 2003, p. 40-128, 175-225, 325.

12. Zhang B., Combe B., Rincheval N., Felson D. T. Validation of AC/EULAR definition of remission in rheumatoid arthritis from RA practice: the ESPOIR cohort. Arthritis Res Ther., 2012, 14(3), R156.

EVALUAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI DE REABILITARE MEDICALĂ ASUPRA STATUSULUI FUNCȚIONAL AL PACIENȚILOR CU AMPUTAȚII UNILATERALE TRANSTIBIALE: STUDIU CLINIC, PROSPECTIV.

Tăbîrță Alisa¹, Pascal Oleg¹, Chihai Victoria¹

**¹Catedra de reabilitare medicală, medicină fizică și terapie manuală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: alisa.tabirta@usmf.md

Rezumat

Recuperarea capacităților funcționale determinate de amputație este un indicator important al reabilitării medicale, iar o persoană independentă funcțional este mai motivată pentru viața socială. Scopul lucrării a fost de a elucidă eficiența tratamentului de reabilitare medicală asupra statusului funcțional al pacienților cu amputații unilaterale transtibiale.

Material și metodă. În studiul actual au fost incluși 140 de persoane ce au suportat amputare primară unilaterală, transtibială de genăză diabetică, divizați aleatoriu în două loturi a câte 70 pacienți. Ambele loturi au primit tratament convențional de reabilitare, lotul studiu a fost implicat în programe kinetice active. Capacitățile funcționale integrale au fost apreciate prin testarea echilibrului în mers cu ajutorul Scalei Tinetti (puncte) și calitatea mersului prin testul „Up and GO” calitativ (puncte) și cantitativ (secunde) la internare, după o lună și 6 luni.

Rezultate. Vârsta medie a persoanelor incluse în studiu a fost de 60,4±2,9 ani, în 79,5% fiind reprezentat de bărbați. Ameliorarea calității mersului protezat s-a observat din prima lună în ambele loturi - cu micșorarea valorii maxime de 25 de secunde a testului „Up and GO”. S-a constatat creșterea ponderii persoanelor care au înregistrat 11-15 secunde după prima lună de tratament (cu 25 % față de lotul control) cu menținerea acestui nivel și după 6 luni. Testul „Up and GO” calitativ în dinamică a înregistrat valori maxime de 10-12 puncte în 18,6% cazuri din lotul control versus 68,3% în lotul test. Echilibrul mersului protezat prin Scala Tinetti a înregistrat o dinamică pozitivă după 6 luni prin atingerea cotei maxime de 7 puncte în 45,8% pentru lotul test și 21,4% în lotul control.

Concluzii. Programele complexe de reabilitare medicală asociate cu metode kinetice active au ameliorat considerabil statusul funcțional al persoanelor cu amputații transtibiale după protezare primară.

Cuvinte cheie. Amputații transtibiale, capacități funcționale, reabilitare medicală, protezare.

Summary. Evaluation of the efficiency of the treatment of medical rehabilitation on the functional status of patients with transtibial unilateral amputations: clinical, prospective study.

Recovery of functional capacities due to amputation, is an important indicator of medical rehabilitation, and a functionally independent person would be more motivated for social life. The purpose of the study was to elucidate the effectiveness of medical rehabilitation treatment on the functional status of patients with transtibial unilateral amputations.

Material and method. In the present study, 140 people were enrolled, who underwent primary unilateral transtibial

amputation of diabetic genesis, randomized into two groups of 70 patients. Both groups received conventional rehabilitation treatment, the study group was involved in active kinetic programs. Integral functional capacities have been appreciated by testing the walking balance - Scale Tinetti (points), the quality of the walk - through the test „Up and GO” qualitative (points) and quantitative (seconds) at the admission, after one month and after 6 months.

Results. The mean age of the patients under study was 60.4 ± 2.9 years, in 79.5% of men. The quality of the prosthetic gait improved even after the first month in both batches - decreasing the maximum value of the “Up and GO” test for 25 seconds. In dynamics, there was an increase in the number of people who registered 11-15 seconds even after the first month of treatment (by 25% relative to control group), with maintaining this level after 6 months. The dynamic qualitative “Up and GO” test has peaked 10-12 points, only in 18.6% of the control group, versus 68.3% in the test group. The balance of prosthetic gait by the Tinetti Scale showed a positive dynamics after 6 months reaching the maximum of 7 points in 45.8% for the test group and 21.4% respectively in the control group.

Conclusions. The complex medical rehabilitation programs associated with active kinetic methods, have considerably improved the functional status of people with transtibial amputations after primary prosthesis.

Key words. Transtibial amputations, functional capabilities, medical rehabilitation, prosthesis.

Резюме. Оценка эффективности лечения медицинской реабилитации на функциональном статусе больных с транстибиальными унилатеральными ампутациями: клиническое, перспективное исследование.

Восстановление функциональных возможностей после ампутации является важным показателем медицинской реабилитации. Функционально независимый человек более мотивирован для социальной жизни. Целью данной работы было выяснить эффективность медицинской реабилитации по функциональному статусу пациентов с односторонними транстибиальными ампутациями.

Материалы и методы. В данном исследовании участвовали 140 человек, которым была выполнена односторонняя первичная, транстибиальная ампутация, случайным образом разделенные на две группы из 70 пациентов. Обе группы получали стандартное реабилитационное лечение, исследовательская группа участвовала в активных кинетических программах. Интегральные функциональные возможности были оценены путем тестирования баланса на ходу по шкале Тинетти и качества прохождения качественного и количественного теста «Up and Go» после приема через месяц и 6 месяцев.

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $60,4 \pm 2,9$ года, из которых 79,5% мужчины. Улучшение ходьбы наблюдалось с первого месяца в обеих группах - с уменьшением 25-секундного пика в тесте «Up and Go». Увеличились ряды тех, кто регистрировал 11-15 секунд после первого месяца лечения (на 25% по сравнению с контрольной группой) с удержкой этого уровня и через 6 месяцев. Качественный тест «Up and Go» в динамике зафиксировал пиковые значения 10-12 баллов в 18,6% контрольной группы против 68,3% в тестовой группе. Баланс при ходьбе с протезом по шкале Тинетти показал положительную динамику через 6 месяцев, достигнув максимум 7 баллов в 45,8% для тестовой группы и 21,4% в контрольной группе.

Выводы. Комплексные программы медицинской реабилитации, связанные с активными кинетическими методами, значительно улучшили функциональный статус людей с транстибиальными ампутациями после первичного протеза.

Ключевые слова: транстибиальные ампутации, функциональные возможности, медицинская реабилитация, протез.

Introducere

Restricțiile funcționale segmentare și globale determinate de amputația unui membru inferior au un impact considerabil asupra activităților cotidiene, sociale, profesionale și calității vieții a acestor pacienți [1,13,14].

Recuperarea capacităților funcționale determinate de amputație este un indicator important al reabilitării medicale, iar o persoană independentă funcțional ar fi mult mai motivată pentru viața socială [10,15]. Cu pierderea unui segment al membrului inferior se afectează și sistemul senzorial prin lipsa informațiilor aferente de la nivelul tegumentelor și componentelor osteoarticulare și musculare [9,17]. Capacitățile funcționale integre ale unui pacient ce a suferit AMI depind în mare măsură de asistența protetico-ortopedică și sunt influențate de următorii factori: capacitatea

persoanei de a se întoarce la activitățile cotidiene pe parcursul maturării bontului; implicarea în programe kinetoterapeutice pentru menținerea și creșterea funcționalității musculare și amplitudei de mișcare; inițierea mersului cu proteză provizorie [6].

Protezarea ameliorează apreciabil statusul funcțional al pacientului cu amputație transtibială, iar schemele de mers după protezare sunt deseori adaptive și au ca scop menținerea echilibrului, coordonării statice și dinamice [18]. Calitatea mersului protezat este cuantificată prin viteză, simetrie, cât și consum energetic [2,8]. La pacienții amputați unilateral transtibial și cu precădere la cei care utilizează proteză se apreciază o creștere a necesarului energetic cu 10-20% față de normal [8]. Consumul energetic în timpul mersului este de 0,8 cal/kg/m la o viteză de 60-70 m/min [4].

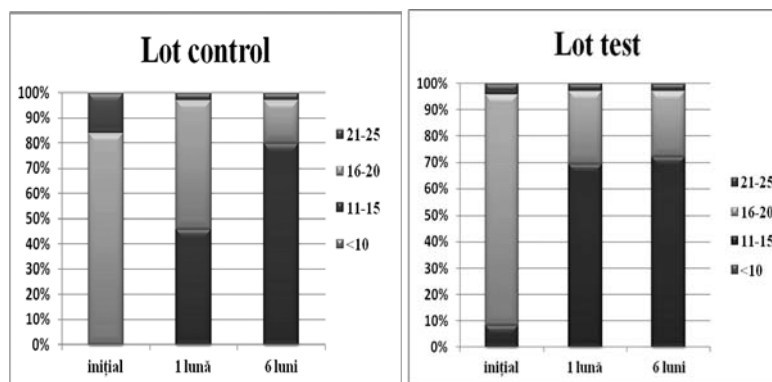


Fig. 1. Evaluarea comparativă a evoluției testului „Up and GO” cantitativ

Clinic costul metabolic se exprimă prin rezistență la efort, în cazul dat, prin distanța parcursă [3,4].

Prin capacitatea de a menține echilibru static și dinamic se influențează prevalența dezechilibrului corpului și respectiv frica pacienților de traumatizare prin cădere. Astfel, reeducarea mersului protezat prezintă o provocare pentru pacient [7,11,16]. majoritatea studiilor capacitățile funcționale ale pacientului cu amputații de membre inferioare au fost examinate preponderent prin prisma evaluării mersului protezat [8,12]. Evaluarea mersului protezat va permite monitorizarea asistenței de reabilitare și protezare cu ajustarea posibilităților funcționale la necesitățile cotidiene ale persoanelor care au suportat amputații de membre inferioare. Reieșind din cele expuse ne-am propus un studiu cu scopul de a elucida eficiența tratamentului de reabilitare medicală asupra statusului funcțional al pacienților cu amputații unilaterale transtibiale.

Material și metodă

Obiect de studiu în cercetarea realizată au servit pacienții după amputarea membrului inferior transtibial care au fost internați pentru asistență de protezare, în perioada octombrie 2015 - ianuarie 2017. În studiu au fost incluși 140 de persoane cu vârsta cuprinsă între 44 - 76 ani ce au suportat amputare primară unilaterală, transtibială de geneză diabetică. Înrolarea în studiu a fost benevolă și informată (aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării nr. 9 din 21.09.2015), iar divizarea pe criterii aleatorii în 2 loturi: lotul test și lotul control, cu un efectiv egal de subiecți – 70 pacienți. Ambele loturi au primit tratament de reabilitare convențională: termoterapie locală, electroterapie aplicată local, masaj manual, protezare primară cu reeducarea mersului protezat. Lotul test a fost implicat în programe de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active în 2 ședințe pe zi a câte 30 minute. Programele kinetoterapeutice au fost alcătuite pentru corijarea deficiențelor funcționale instalate și au avut următoarele obiective terapeutice:

- reeducarea transferului activ și asistat cu antrenarea la noile condiții de statică și mers,
- reeducarea echilibrului în ortostatism,
- dezvoltarea fizică generală și specială,
- creșterea capacității respiratorii,
- pregătirea bontului în vederea aplicării protezei,
- reeducarea ortostatismului și a echilibrului cu proteză.

Toate persoanele incluse în studiu au fost examinate clinico-funcțional cu aplicarea unui set de teste identice la internare (inițial), la externare (după 1 lună) și 6 luni. Capacitățile funcționale integre au fost apreciate prin testarea echilibrului în mers – Scala Tinetti (puncte), calitatea mersului - prin testul „Up and GO” calitativ (puncte) și cantitativ (secunde). Rezultatele obținute au fost analizate, folosind testele Pirson, Student (valoarea $p < 0,05$ considerat statistic semnificativă).

Rezultate

Caracteristica generală a eșantionului de studiu. Vârsta persoanelor luate în studiu se include în intervalele 44 - 76 ani. Vârsta medie a pacienților a fost de $60,4 \pm 2,9$ ani, cu diferențe ne semnificative în funcție de sex - $60,4 \pm 3,0$ ani pentru bărbați și $57,5 \pm 2,8$ ani pentru femei ($p > 0,05$). Lotul de studiu în 79,5% cazuri a fost reprezentat de persoane de sex masculin.

Durata amputațiilor a fost de 6-10 luni pentru 86 persoane (60,6%), urmați de cei care au suferit intervenție chirurgicală cu 11-15 luni până la adresare – 54 persoane (38,0%). Subiecții implicați în studiu suferă de DZ de 3-35 ani, în mediu $13,1 \pm 5,28$ ani. Femeile au fost diagnosticate cu DZ $14,8 \pm 6,52$ ani anterior și au o durată mai mare de timp versus bărbați cu o durată de $12,6 \pm 4,78$ ani anterior, însă diferențele au fost ne semnificative $t = 0,27$; $p > 0,05$. Amputația membrului inferior s-a efectuat după 5 -34 ani de la stabilirea diagnosticului de DZ, în mediu după $12,3 \pm 5,48$ ani,

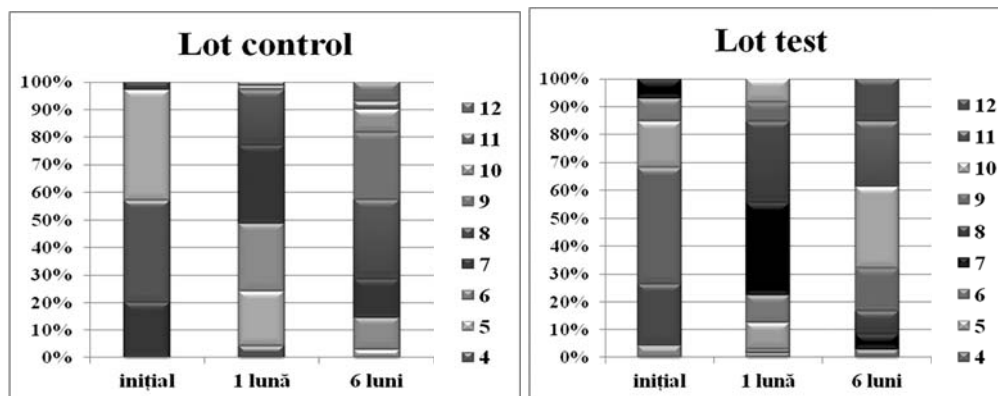


Fig. 2. Evaluarea comparativă a evoluției testului „Up and GO” calitativ

cu diferențe nesemnificative la bărbați ($11,9 \pm 5,09$ ani) și femei ($13,8 \pm 6,23$ ani) pentru un $p > 0,05$, $t = 0,24$.

Evaluarea funcțiilor integrale. Testul „Up and GO” cantitativ după tratamentul de reabilitare medicală a înregistrat valori de la 10 până la 22 secunde, iar după tratament kinetoterapeutic de reabilitare valorile s-au încadrat în limitele 10-18 secunde, în mediu fiind de $15,5 \pm 1,76$ în lotul control și $13,9 \pm 1,6$ secunde în lotul test după prima lună ($p < 0,05$), iar după 6 luni s-au obținut valori de $13,5 \pm 1,8$ și $11,7 \pm 1,55$ secunde. De menționat faptul că după o lună de la inițierea tratamentului, în ambele loturi aflate sub observație s-au micșorat numărul pacienților cu valoarea testului „Up and GO” între 21 și 25 secunde, ceea ce a fost evaluat pozitiv din punct de vedere funcțional. De asemenea, în cadrul acestui test, atât în lotul control, cât și în lotul test, nu au înregistrat valori sub 10 secunde (figura 1). Totodată s-a constatat o creșterea a efectivului de pacienți cu valori ale testului în limitele 11 - 15 secunde, până la circa 80% în ambele loturi ($p < 0,05$) (figura 1).

În ambele loturi evaluate, atât după o lună, cât și după 6 luni de la inițierea tratamentului de reabilitare medicală, s-a înregistrat o dinamică pozitivă a testului „Up and GO” calitativ. Astfel, în lotul control, s-au remarcat pacienți care au acumulat la acest test de la 3 până la 7 puncte convenționale, valoarea medie inițială fiind de $4,3 \pm 0,88$ puncte. După o lună, valorile acumulate s-au modificat, ajungând să se încadreze în limitele de 4 și 11 puncte cu media de $6,5 \pm 1,33$ puncte, iar după 6 luni valoarea medie a devenit $8,4 \pm 1,68$ puncte, ceea ce a demonstrat o îmbunătățire evidentă a indicatorului testului respectiv.

În grupul pacienților care au primit tratament de reabilitare kinetoterapeutic, a fost mai semnificativă ameliorarea funcțiilor integrale. Astfel, în perioada post-test s-au înregistrat valori ale testului „Up and GO” calitativ de la 2 până la 10 puncte convenționale după prima lună și de la 6 până la 12 puncte peste

6 luni după tratament, ceea ce a demonstrat o dinamică foarte bună. Valoarea medie a testului respectiv de asemenea s-a îmbunătățit, cifrându-se la $7,3 \pm 1,48$ puncte după o lună și $9,9 \pm 1,51$ puncte după 6 luni versus $4,2 \pm 1,21$ puncte la etapa de pînă la reabilitare.

De asemenea, s-a constatat o dinamică pozitivă a tabloului structural a persoanelor care au obținut un punctaj mai mare la testul „Up and GO” calitativ. Astfel, în lotul pacienților care au primit tratament generic, persoanele care au fost notate cu valori cuprinse între 3 și 7 puncte la etapa pre-reabilitare au reușit să acumuleze un punctaj mai mare după 1 și 6 luni, ajungând până la 11 (1,4%) puncte după prima lună și până la 12 (7,1%) puncte după 6 luni de la inițierea tratamentului ($p < 0,05$) (figura 2).

Repartizarea structurală a pacienților în lotul test în funcție de punctajul testului „Up and GO” calitativ a exprimat o diferență esențială de tablourile structurale constatate în celelalte intervale de timp aflate sub observație și este predominant de pacienții care au fost punctați cu 10, 11 și 12 puncte, care însumează 68,3% (figura 2).

Dinamica pozitivă a testului „Up and GO” calitativ a fost mai pregnantă în lotul pacienților care au primit tratament kinetoterapeutic comparativ cu lotul unde s-a efectuat tratament generic. La persoanele din lotul control, chiar și după 6 luni, punctajul maxim de 10, 11 și 12 a însumat doar 18,6% versus 68,3% în lotul test.

Examinarea echilibrului prin aplicarea scalei Tinetti nu a fost efectuat la internare, ci doar după protezare primară, pentru a evita dezechilibrul și posibilele căderi (dificultăți de sprijin fără proteză). Tratamentul de reabilitare testat a manifestat acțiune favorabilă asupra valorii testului înregistrat după o lună și după 6 luni de la inițierea tratamentului în ambele loturi aflate sub observație. În lotul control, la 6 luni distanță de la inițierea tratamentului de reabilitare, valoarea medie a testului respectiv a fost de $5,6 \pm 1,01$ puncte,

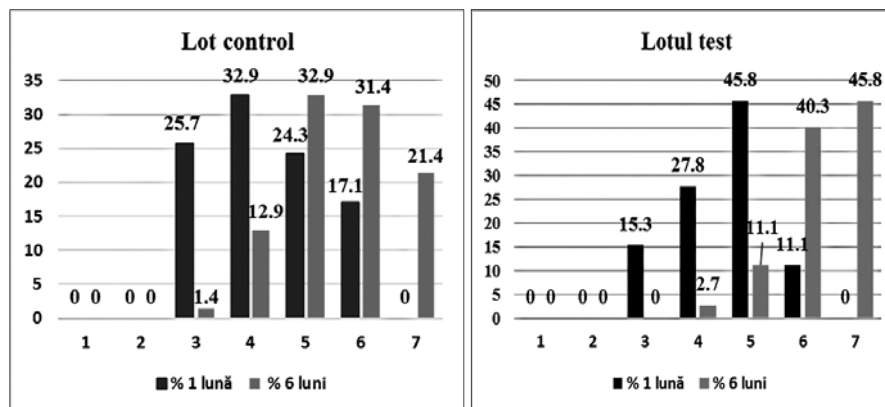


Fig. 3. Evaluarea comparativă a evoluției testului Tinetti

fiind în creștere cu 1,3 puncte comparativ cu valoarea medie înregistrată după o lună de la inițierea tratamentului ($p < 0,05$). În lotul pacienților care au fost înrolați în programul de rehabilitare medicală kinetoterapeutică, de asemenea s-a majorat nivelul mediu al testului Tinetti cu 1,8 puncte, de la $4,5 \pm 0,96$ până la $6,3 \pm 0,77$ puncte ($p < 0,05$).

Controlul echilibrului în mersul protezat apreciat la finele programului de rehabilitare (în staționar), în ambele loturi nu a atins valori maxime de 7 puncte în testul Tinetti, argumentat prin lipsa deprinderilor de mers după protezarea primară. Este de menționat majorarea cotei pacienților punctați cu 7 puncte, de la 0% după prima lună până la 21,4% după 6 luni de la finisarea tratamentului de rehabilitare în lotul control (figura 3). Valorile atinse fiind determinate de necesitatea de a desfășura activități cotidiene indispensabile, iar lotul pacienților care au beneficiat de tratament cu tehnici kinetice active, au atins valori impresionante de 45,8% (figura 3). Diferențele înregistrate în loturile aflate sub observație au o semnificație statistică pentru $p < 0,001$.

Interpretarea rezultatelor obținute a avut ca scop analiza funcțiilor indispensabile pacientului cu amputații de membre inferioare exprimate prin mers și echilibru. Reeducarea mersului protezat echilibrat fiind obiectivul prioritar al echipei de rehabilitare.

Persoanele cu amputații transtibiale incluse în studiu au avut vârsta medie de $60,4 \pm 2,9$ ani, vârstă social activă, iar restabilirea funcției de mers fiind prioritară pentru reintegrarea socială. Amputația la nivel transtibial, unilateral în toate cazurile a fost de genă diabetică, cu protezare și tratament de rehabilitare primar. Evaluarea capacităților funcționale a decurs fără implicarea altor factori cu influență majoră asupra rezultatelor finale.

Datele literaturii prezintă studii referitoare la capacitățile funcționale a pacienților după protezare, punând accent pe examinarea mersului în raport cu alte aspecte fizice și psihice ale vieții cotidiene [5,9,12].

Majoritatea studiilor au analizat performanțele funcționale ale unui amputat prin prisma asistenței de protezare și doar foarte puține prin prisma tratamentului de rehabilitare [12,14]. Schoppen T., Boonstra A., Groothoff J. W., de Vries J. și alții au studiat performanțele funcționale după un an de la protezare prin aplicarea comparativă a scalelor de evaluare: Living Environment Scale, Sickness Impact Profile, Groningen Activity Restriction Scale, „Up and GO” Scale, iar cea din urmă și-a demonstrat eligibilitatea în 42% cazuri [13].

În studiul nostru, evaluarea mersului apreciat prin testul „Up and GO” calitativ a înregistrat performanțe fără dificultate în lotul test pentru 68,3% pacienți care au obținut 10 - 12 puncte față de lotul control, unde același punctaj după 6 luni au înregistrat doar 18,6% persoane ($p < 0,05$). Testul „Up and GO” cantitativ după tratamentul de rehabilitare medicală a înregistrat valori de la 10 până la 22 secunde, iar după tratament kinetoterapeutic de rehabilitare valorile s-au încadrat în limitele 10-18 secunde, în mediu fiind de $15,5 \pm 1,76$ secunde în lotul control și $13,9 \pm 1,6$ secunde în lotul test după prima lună ($p < 0,05$) și respectiv $13,5 \pm 1,8$ și $11,7 \pm 1,55$ secunde după 6 luni. Rezultatele obținute de noi sunt practic egale (mediu de 15 secunde) cu cele obținute în studii de evaluare a mersului protezat până la un an de la asistența ortopedică [12].

Scala Tinetti a fost aplicată în premieră pentru examenul echilibrului la persoanele cu amputații de membre după protezare. Controlul echilibrului prin scala Tinetti apreciat la finele programelor de rehabilitare medicală din staționar nu a înregistrat valori maxime (7 puncte) nici pentru unul dintre loturi, deoarece persoanele pentru prima dată au inițiat mersul protezat și respectiv nu au putut înregistra performanțe maxime. În dinamică lotul test a prezentat majorarea nivelului mediu cu 1,8 puncte, de la $4,5 \pm 0,96$ până la $6,3 \pm 0,77$ puncte ($p < 0,05$). După șase luni valoarea maximă a fost de 45,8% în lotul test versus 21,4% în lotul control.

Concluzii

Vârsta social activă ($60,4 \pm 2,9$ ani) a persoanelor poate fi considerată unul din factorii de influență asupra restabilirii capacităților funcționale a pacienților după amputații de membre inferioare.

Programele complexe de reabilitare medicală asociate cu metode kinetice active au ameliorat considerabil statusul funcțional al persoanelor cu amputații transtibiale după protezare primară.

Asocierea tehnicilor kinetice active au influențat pozitiv abilitățile calitative și cantitative ale mersului protezat cu o diferență de 28% în dinamica testului „Up and GO” și 24,4% pentru testul Tinetti în favoarea lotului test.

Scala Tinetti poate fi un reper estimativ în evaluarea echilibrului la pacienții cu amputații transtibiale după protezare.

Bibliografie

1. Clinical practice guideline for rehabilitation of lower limb amputation. Department Of Veterans Affairs. Department of Defense. Washington, 2007, 166 p.
2. Gallagher P., O'Donovan M. A., Doyle A. Environmental barriers, activity limitations and participation restrictions experienced by people with major limb amputation. *Prosthet Orthot Int.*, 2011, vol. 35, nr. 3, p. 278 - 284.
3. Hammesfahr R., Mark T. Serafino. The Key to Successful Rehabilitation. *Orthopedic Technology Review. Practices privately in home care in Scottsdale, Ariz*, 2002, vol. 3, nr. 2, p. 191-195.
4. Hendershot B. D., Wolf E. J. Three-dimensional joint reaction forces and moments at the low back during over-ground walking in persons with unilateral lower extremity amputation. *Clin Biomech*, Bristol, Avon, 2014, vol. 29, nr. 3, p. 235 - 242.
5. Izumi Y., Lee S., Satterfield K. et al. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation. *Diabetes Care*, 2006, nr. 29, p. 566 - 70.
6. Michaud S. B., Gard S. A., Childress D. S. A preliminary investigation of pelvic obliquity patterns during gait in persons with transtibial and transfemoral amputation. *J Rehabil Res Dev*, 2000, vol. 37, nr. 1, p. 1 - 10.
7. Michele A. Rya et al. Impairment Variables Predicting Activity Limitation in Individuals with Lower Limb Amputation. *Prosthet Orthot Int.*, 2010, nr. 34, p. 173 - 184.
8. Nadollek H., Brauer S., Isles R. Outcomes after trans-tibial amputation: the relationship between quiet stance ability, strength of hip abductor muscles and gait. *Physiother Res Int*, 2002, vol. 7, nr. 4, p. 203 - 214.
9. Pezzin L. E., Dillingham T. R., MacKenzie E. J. Rehabilitation and the long-term outcomes of persons with trauma-related amputations. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, vol. 81, nr. 3, p. 292 - 300.
10. Pohjolainen T. Prosthetic use and functional and social outcome following major lower limb amputation. *Prosthetics and Orthotics*, 1990, nr. 14, p. 75 - 79.
11. Potterton J. A., Galland R. B. et al. Lower limb amputation and rehabilitation. Publishing, 2002, p. 183 - 192.
12. Programul Național de profilaxie și combatere a Diabetului Zaharat. Chișinău: MoldDiab, pentru anii 2011 - 2015.
13. Rutherford R. B. Functional Outcome and Natural History of Major Lower Extremity Amputation. *Vascular Surgery*, 2006, vol. 6, nr. 174, p. 2482 - 2485.
14. Senra H., Oliveira R. A., Leal I. et al. Beyond the body image: a qualitative study on how adults experience lower limb amputation. *Clin. Rehabil*, 2012, nr. 26, p. 180 - 191.
15. Silverman A. K., Fey N. P., Portillo A. et al. Compensatory mechanisms in below-knee amputee gait in response to increasing steady-state walking speeds. *Gait Posture*, 2008, nr. 2, p. 602 - 609.
16. Smith D. G., Ehde D. M., Legro M. W. et al. Phantom limb, residual limb and back pain after lower extremity amputations. *Clin Orthop Rel Res*, 1999, nr. 361, p. 29 - 38.
17. Tăbîrță A. Principles of medical rehabilitation of the patients with amputated limbs. *Curierul Medical, Chișinău*, 2014, vol. 57, nr.1, p. 51-54.
18. Сепестриев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. Москва: Медицина, 1968, 418 с.

EFECTELE PLEIOTROPE A DENERVĂRII ARTERELOR RENALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT

Angela Bîta - dr. șt. med., cercet. șt., Alexandru Carauș - dr. hab. șt. med., conf. cercet.,
Anna Moiseeva - cercet. șt., Nadejda Sapojnic - dr. șt. med., cercet. șt. superior,
Liuba Popescu - dr. șt. med., cecet. coordonator, Mihaela Carauș - medic rezident cardiologie,
Alina Lăcustă - studentă, Liliana Dogotari - dr. șt. farmaceutice, conf. univ.
IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul "Hipertensiuni arteriale",
Spitalul Clinic de Recuperare Iași, secția Recuperare Cardiovasculară,
USMF "Nicolae Testemițanu", Facultatea de Farmacie,
catedra de Farmacie Socială "Vasile Procopișin",
Facultatea Medicina Generală¹

Rezumat

Denervarea arterelor renale reprezintă o metodă inovațională și de perspectivă în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente la tratament, care denotă aplicări tot mai vaste. În ultimii ani, această procedură induce interes nu numai ca o metodă de reducere suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții care nu răspund la terapia standard cu antihipertensive, dar, de asemenea, și datorită efectelor sale pleiotrope asupra altor sindroame și patologii patogeneza cărora este asociată cu hiperactivitatea sistemului nervos simpatic. Articolul oferă o sinteză per ansamblu a studiilor clinice de denervare renală cu diabet zaharat, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă congestivă, fibrilație atrială și boala renală cronică. În pofida rezultatelor contradictorii ale studiilor de denervare renală la pacienții cu hipertensiune arterială, se atestă impactul pozitiv al procedurii asupra metabolismului glucidic, dinamica hipertrofiei ventriculare stângi și a fracției de ejeție. Există tot mai multe date despre siguranța denervării renale în boala cronică renală. În prezent, sunt în derulare diverse studii în cohorta de pacienți care implică denervarea renală.

Cuvinte-cheie: denervarea arterelor renale, hipertensiunea arterială.

Summary. Pleiotropic effects of denaging renal arteries in treatment of the resistant arterial hypertension.

Denervation of renal arteries is an innovative and forward-looking method in the treatment of resistant hypertension, which denotes widening applications. In recent years, this procedure is of interest not only as a method of further reducing blood pressure in patients who are not responding to standard antihypertensive therapy but also due to its pleiotropic effects on other syndromes and pathogenesis to which it is associated hyperactivity of the sympathetic nervous system. The article provides a synthesis of clinical trials of renal denervation with diabetes, left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, atrial fibrillation and chronic kidney disease. Despite the contradictory results of renal denervation studies in patients with hypertension, the positive impact of the procedure on glucose metabolism, left ventricular hypertrophy and ejection fraction is confirmed. There is more and more data on the safety of renal denervation in chronic renal disease. Currently, there are various studies in the cohort of patients involving renal denervation.

Key words: denervation of renal arteries, arterial hypertension.

Резюме. Плейотропные эффекты денервирования ренальных артерий в артериальной гипертензии резистентная к лечению.

Денервация почечных артерий является новаторским и перспективным методом лечения резистентной гипертонической болезни. В последние годы эта процедура представляет интерес не только как метод снижения артериального давления у пациентов которые не реагируют на стандартную антигипертензивную терапию, но также из-за ее плейотропного воздействия на другие синдромы и патогенез патологии, с которыми она связана- как к примеру гиперактивность симпатической нервной системы. В статье представлен синтез клинических испытаний почечной денервации у пациентов с сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Несмотря на противоречивые результаты исследований по денервации почек у пациентов с гипертонией, подтверждается положительное влияние процедуры на метаболизм глюкозы, гипертрофию левого желудочка и фракцию выброса. Все больше данных появляются о безопасности денервации почек при хронической почечной болезни. В настоящее время существуют различные исследования в когорте пациентов с почечной денервацией.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, артериальная гипертензия.

Denervarea arterelor renale reprezintă o metodă inovativă și promițătoare în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente care prezintă interes nu numai ca o metodă de reducere suplimentară a tensiunii arte-

riale la pacienții rezistenți la terapia standard cu antihipertensive, dar atestă de a avea un impact și asupra altor sindroame și boli a căror patogeneza este asociată cu hiperactivitatea sistemului nervos simpatic. De-

nervarea renală ca metodă de tratament intervențional al hipertensiunii arteriale rezistente a fost introdusă în practica clinică în anul 2007. Metoda constă într-o deteriorare termică aferentă și eferentă a nervilor simpatici renali prin ablație cu radiofrecvență [1]. Astăzi în lume folosind denervarea arterelor renale sunt tratați mai mult de 5000 de pacienți, actualmente sunt înregistrate circa 150 de studii clinice în curs de desfășurare.

Timp de trei ani eficacitatea antihipertensivă a denervării arterelor renale a fost studiată într-o serie de studii Symplicity HTN [2-4]. Conform primului studiu randomizat, multicentric Symplicity HTN-1 (n = 153), după 6 și 12 luni de la denervarea arterelor tensiunea arterială (TA) a scăzut cu 25/11 și 25/15 mm Hg respectiv [2]. Într-un alt studiu randomizat Symplicity HTN-2 au fost incluși 106 pacienți: în primul grup (52 pacienți) cărora li s-a efectuat denervarea arterelor renale și al doilea (control) grup (54 pacienți) cărora li s-a administrat doar tratament medicamentos. 49/52 au finalizat studiul (94%) pacienți din grupul în care a fost efectuată denervarea arterelor renale și 51/54 (94%) pacienți din grupul de control. În grupul unu după 6 luni a fost documentată o reducere a tensiunii arteriale cu 32/12 mmHg de la o tensiune arterială medie inițială de 178/96 mmHg. În grupul doi dinamica tensiunii arteriale în comparație cu valoarea medie inițială a tensiunii arteriale nu a fost atestată. Conform ultimelor rezultate obținute în urma monitorizării pacienților din grupul de studiu Symplicity HTN-2, pe o perioadă de 3 ani s-a constatat menținerea constantă a tensiunii arteriale, ajungând la 33/14 mmHg [4].

Surprinzătoare au fost rezultatele studiului Symplicity HTN-3, în care au fost înrolați pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă care au fost împărțit în două grupe cu un coraport de 2:1. Scopul principal a fost monitorizarea dinamicii TA sistolice peste 6 luni. În primul grup a fost efectuată denervarea arterelor renale (n= 364), iar în al doilea - simulare invazivă (n = 171). În grupul de bază scăderea tensiunii arteriale a fost de 14,1±23,9 mmHg, iar în grupul de control - 11,7± 25,9mmHg, deci diferențele au fost nesemnificative din punct de vedere statistic [5]. Eșecul terapiei a fost explicat de către experți prin ablarea preponderentă a porțiunii proximale a arterelor renale, printr-un număr crescut de pacienți afro-americani incluși în studiu, de asemenea prin lipsa de experiență a operatorilor și prin studierea insuficientă a complianței inițiale a pacienților. S-a observat că, cu cât s-au aplicat mai multe zone de radiofrecvență, cu atât rezultatele procedurii au fost mai bune [6]. Studiul Symplicity HTN-3 a confirmat siguranța procedurii și a subliniat posibilele motive pentru un răspuns scăzut

la intervenție și necesitatea dezvoltării unor metode sigure pentru determinarea eficacității ablației renale [6].

În urma studiilor clinice efectuate s-a observat că denervarea arterelor renale induce nu numai scăderea valorilor tensiunii arteriale, dar, de asemenea, are un efect benefic asupra evoluției altor procese fiziopatologice cauzate de hiperactivitatea simpatică cronică.

Diabetul zaharat și rezistența crescută la insulină

Una dintre cele mai promițătoare nișe pentru utilizarea denervării arterelor renale reprezintă efectul ei asupra metabolismului carbohidraților la pacienții cu diabet zaharat și rezistență crescută la insulină. Într-un studiu realizat de Mahfoud et al (2013) a fost studiat efectul denervării arterelor renale asupra metabolismului glucozei și dinamicii tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune rezistentă. Analiza a inclus 50 de pacienți, au fost efectuate 37 denervări renale bilaterale, 13 pacienți constituind un grup de control. S-au studiat indicatorii de glucoză, insulina, C-peptidă, hemoglobina glicozilată, testul de rezistență la insulină (evaluarea indicelui HOMA) înainte de procedură, după 1 și 3 luni. La trei luni după efectuarea denervării renale, nivelul de glucoză a scăzut de la 118±3,4 până la 108±3,8 mg/dl (p = 0,039). Indicele de insulină a scăzut de la 20,8±3,0 la 9,3±2,5 mIU/ml (p = 0,006), nivelul peptidei C de la 5,3±0,6 la 3,0±0,9 ng/ml (p = 0,002). După 3 luni, indicele HOMA a scăzut de la 6,0±0,9 la 2,4±0,8 (p = 0,001). În grupul de control nu au existat modificări semnificative ale tensiunii arteriale și markerilor metabolici. Astfel, studiul a arătat că denervarea renală nu numai că reduce tensiunea arterială, dar îmbunătățește și metabolizarea glucozei și sensibilitatea la insulină. Efectul benefic asupra metabolismului carbohidraților în urma efectuării denervării renale se explică prin reducerea activării simpatică și prin reducerea eliberării catecolaminelor și ca urmare, reducerea impactului asupra metabolismului insulinic [7].

Hipertrofia ventriculului stâng

Hipertrofia ventriculară stângă este unul dintre predictorii independenți ai mortalității cardiovasculare. Într-un studiu realizat de Brandt M.C. și co-autori (2012) au fost selectați 46 de pacienți cu hipertrofie ventriculară stângă care au beneficiat de denervarea bilaterală și 18 pacienți care au constituit grupul de control. Toți pacienții inițial, la 1 și 6 luni după denervarea renală, au efectuat ecocardiografie transtoracică. Scăderea tensiunii arteriale 1 și 6 luni după tratament a fost de 22,5/7,2 și 27,8/8,8 mmHg respectiv (p <0,001). Grosimea septului interventricular după

denervare renală a diminuat semnificativ: inițial - $14,1 \pm 1,9$ mm, 1 lună - $13,4 \pm 2,1$ mm, 6 luni - $12,5 \pm 1,4$ mm ($p = 0,007$), indicele masei ventriculului stâng a scăzut de la $112,4 \pm 33,9$ la $103,6 \pm 30,5$ și $94,9 \pm 29,8$ g/m² respectiv ($p < 0,001$). De asemenea, s-a redus timpul de relaxare izovolumetrică (inițial - $109,1 \pm 21,7$ ms după 6 luni - $85,6 \pm 24,4$ msec, $p = 0,006$), iar fracția de ejeție a crescut (de la $63,1 \pm 8,1\%$ comparativ cu $66,1 \pm 11,5\%$ la 6 luni, $p < 0,001$). În grupul de control, nu au fost notate modificări importante semnificative la parametrii enumerați anterior [8].

Într-un studiu al lui Schirmer S.H. cu co-autori (2014) s-a studiat influența denervării arterelor renale asupra valorilor tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și a masei miocardice a ventriculului stâng, precum și parametrii funcției diastolice. Denervarea arterelor renale a fost efectuată la 66 de pacienți cu hipertensiune rezistentă, rezultatele au fost evaluate la 6 luni după tratament în care s-a obținut scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice de la $172,9 \pm 3,0/92,5 \pm 2,3$ la $151,3 \pm 3,2/85,5 \pm 1,6$ mmHg ($p < 0,001$), ceea ce corespunde unei reduceri de $18,8 \pm 2,9$ mmHg. Presiunea pulsatilă a scăzut de la $81,8 \pm 2,9$ la $69,0 \pm 2,7$ mmHg ($p < 0,001$). Indicele masei ventriculului stâng timp de 6 luni a diminuat de la $61,5 \pm 2,0$ la $53,4 \pm 1,5$ g/m² ($p < 0,001$), coraportul E/A a crescut de la $0,84 \pm 0,04$ la $1,01 \pm 0,06$ ($p = 0,001$). Valoarea maximă a ratei de umplere precoce, E a crescut de la $66,9 \pm 2,6$ la $72,9 \pm 2,1$ cm/sec ($p = 0,013$). Având în vedere creșterea simultană E și E', raportul E/E' mediu (indicator al vitezei de umplere a ventriculului stâng) nu s-a schimbat ($10,6 \pm 0,5$ până la procedură, $10,4 \pm 0,4$ la follow-up) [9].

Rezultatele primite indică o reducere a hipertrofiei ventriculului stâng după denervarea arterelor renale, dar întrebarea rămâne: acest efect se datorează reducerii tensiunii arteriale sau se datorează efectelor pleiotrope ale denervării.

Insuficiență cardiacă cronică

Cu douăzeci de ani în urmă ideea utilizării beta-blocantelor în insuficiența cardiacă cronică a făcut un progres semnificativ în farmacoterapia conduitei pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. O încercare de a utiliza denervarea arterelor renale pentru a reduce activitatea simpatică la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică poate fi considerată o opțiune cu mari perspective în această direcție. Totodată, mulți pacienți cu insuficiență cardiacă cronică globală sunt cu hipotensiune și nu viceversa.

Într-un studiu pilot JABASN-Fyod denervarea arterelor renale a fost efectuată la 7 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (vârsta medie de 69 ani). Este important de menționat că inițial tensiunea arterială

medie a fost de $112/65$ mmHg, iar în 6 luni nu s-a atestat o tendință semnificativă de reducerea tensiunii arteriale (TA sistolică - $7,1 \pm 6,9$ mmHg, $p = 0,35$; TA diastolică - $0,6 \pm 4,0$ mmHg, $p = 0,88$). În perioada derulării studiului nu au existat episoade de hipotensiune simptomatică și de stări sincopale. Funcția renală a rămas stabilă (dinamica nivelului creatininei - $5,7 \pm 8,4$ μmol/L, $p = 0,52$, uree - $1,0 \pm 1,0$ mmol/L, $p = 0,33$). La toți pacienții scorurile testului de mers plat 6 minute au crescut semnificativ (o creștere medie de $27,1 \pm 9,7$ m). Timp de 6 luni după denervarea arterelor renale pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nu au prezentat complicații. Mai mult, rezultatele studiului au demonstrat o îmbunătățire a stării generale și o creștere a toleranței la efort [10].

Boala renală cronică

Probabil că unul dintre cele mai dificile aspecte asociat perspectivei de utilizare a denervării arterelor renale este posibilitatea efectuării procedurii la pacienții cu boală renală cronică. Întrebarea este una firească - procedura va înrăutăți funcția renală atât pe seama denervării renale, cât și prin dezvoltarea nefropatiei radiopatie sau nu?

În primul rând, indicatorii funcției renale au fost evaluați în principalele studii ale Symplicity. Cu o urmărire de 3 ani a cohortei de pacienți cu simptomatologie, HTN-1 nu a prezentat o scădere semnificativă a funcției renale. După 36 luni valorile creatininei serice au constituit $99,9 \pm 35,8$ pmol/L, comparativ cu valoarea inițială $84,0 \pm 20,2$ pmol/l, Filtrația glomerulară a fost de $78,0 \pm 26,2$ vs $83,5 \pm 19,8$ ml/min/1,73 m² respectiv [3]. În mod similar, în studiul Symplicity HTN-2 nu a fost depistată o dinamică negativă a funcției renale [4, 5].

Studiul hemodinamicii renale și a funcției renale a fost efectuat de către Mahfoud F. et al (2012), care a inclus 88 pacienți ce au beneficiat de denervarea arterelor renale și 12 persoane din grupul de control. A fost atestată o diminuare a indicelui de rezistență a arterelor renale de la $0,691 \pm 0,01$ inițial la $0,674 \pm 0,01$ și $0,670 \pm 0,01$ ($p = 0,037/0,017$) la 3 și, respectiv, 6 luni. Rata filtrării glomerulare și excreția urinară de albumină după denervarea arterelor renale nu s-a modificat [10].

După cum se cunoaște, la pacienții cu insuficiență renală cronică există o scădere a fluxului sanguin renal. Răcirea adecvată în artera renală în timpul efectuării denervării arterelor renale este posibilă numai în cazul asigurării unui flux sanguin satisfăcător; dacă acest flux este insuficient, atunci există riscul de o posibilă creștere a temperaturii, ceea ce va duce la

oprirea automată a procedurii sau la deteriorarea arterei renale. În plus, la pacienții cu fracția glomerulară redusă crește semnificativ riscul unei nefropatii renalcontrastice.

Într-un alt studiu pilot, Ott C. și coautorii (2015) au demonstrat eficacitatea și siguranța denervării arterelor renale la 27 de pacienți cu boală renală cronică în stadiul III-IV. La doisprezece luni după procedură tensiunea arterială de birou a scăzut cu 18 ± 22 ($p < 0,001$)/ 8 ± 14 mmHg ($p = 0,005$), tensiunea arterială medie zilnică a fost de 9 ± 14 ($p = 0,009$)/ 4 ± 7 mmHg ($p = 0,019$), iar rata filtrației glomerulare a crescut cu $1,5 \pm 10$ ml/min/ $1,73$ m² ($p = 0,009$) [11]. În ciuda faptului că actualmente este prematur pentru a vorbi despre o ameliorare semnificativă a funcției renale pe fondalul denervării arterelor renale, datele disponibile indică în mod clar faptul că procedura este sigură, chiar și la pacienții cu boală renală cronică severă.

Fibrilația atrială

Este foarte interesantă evaluarea impactului denervării simplice în tulburările de ritm, în mod special în fibrilația atrială. În prezent, datele ce țin de influența denervării renale asupra frecvenței tulburărilor de ritm sunt extrem de limitate. În studiul sub conducerea Pokushalova E.A. et al (2012) a fost evaluată frecvența recurențelor fibrilației atriale la pacienții care au efectuat simultan izolarea venelor pulmonare și denervarea arterelor renale. 14 subiecți au fost supuși doar izolării venelor pulmonare, pe când alții 13 au suportat și denervarea renală. Rata pacienților cu fibrilație atrială recurentă în grupul cu denervare a arterelor renale+ izolarea venelor pulmonare timp de 12 luni a fost mai mică în comparație cu grupul de control, cărora li s-a efectuat doar izolarea venelor pulmonare (29%vs 69%) [12].

În prezent, cercetarea în această direcție continuă. E. A. Pokushalov și Steinberg J.S. intenționează să recruteze 300 de pacienți pentru a studia recidivele fibrilației atriale. Pacienții vor fi împărțiți în două grupe în conformitate cu același principiu ca și în studiul anterior. Autorii au obiectivul de a evalua nu numai frecvența reparației fibrilației atriale, dar și dinamica tensiunii arteriale, hipertrofiei ventriculare stângi, precum și noradrenalina și peptida natriuretice cerebrală după 6 și 12 luni de la procedură [13].

Sf. Jude Medical, Paradise Recor și V2 Vessix trial este un studiu care va fi finalizat în 2021 și va include 1000 de pacienți cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă cronică, boli renale cronice, diabet zaharat și tulburări de ritm cardiac. Pe perioada studiului se va examina TA de birou, presiunea medie zi și noapte, monitorizarea la domiciliu a tensiunii arteriale, funcția renală, starea miocardului prin ecocardiografie și RMN, modificări ale ritmului cardiac și a

tulburărilor de ritm în dinamică, metabolismul glucozei [13]. Această lucrare este extrem de promițătoare și relevantă, deoarece va permite evaluarea metodologiei per ansamblu în condițiile unei practici clinice reale și, de asemenea, compararea diferitelor sisteme de denervare renală.

Concluzii.

Ca și rezumat, merită de menționat că viitorul denervării arterelor renale este unul optimist, nu numai în tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente, dar și în alte condiții care implică patogeneza hipersimpaticotoniei. Cu toate acestea, sunt necesare studii mai ample și pe termen lung care vor viza studierea prognosticului. Totodată, este necesară elaborarea tehnologiilor avansate de fabricație a cateterelor, lucru care va crește speranța pentru implementarea activă a denervării arterelor renale în următorii ani [13].

Bibliografie

- Schlaich M. P., Sobotka P. A., Krum H., Whitbourn R., Walton A., Esler M. D. et al. *Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept*. Hypertension, 2009, 54(6), pp. 1195-1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138610.
- Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P. A., Sadowski J., Bartus K. et al. *Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study*. Lancet, 2009, 373(9671), pp. 1275-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
- Krum H., Barman N., Schlaich M. *Symplicity HTN-1 Investigators*. Results presented at EuroPCR annual meeting 2013, Paris.
- Esler M. D., Krum H., Sobotka P. A., Schlaich M., Schmieder R. E., Böhm M. et al. *Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2010, 376(9756), pp. 1903-1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- Kandzari D. E., Bhatt D. L., Brar S., Devireddy C. M., Esler M., Fahy M. et al. *Predictors of blood pressure response in the Symplicity HTN-3 trial*. Eur Heart J., 2015, 36(4), pp. 219-227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441.
- Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M. C. et al. *Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study*. Circulation, 2011, 123(18), pp. 1940-1946. doi: 10.1161/Circulation.110.991869.
- Maraj S., Patel R., Oliveros R., Sanon S., Dao T., Hur S. et al. *Potential cardiometabolic benefits of renal artery denervation in diabetics*. J. Diabetes Metab., 2012, S3:007. doi: 10.4172/2155-6156.S3-007.
- Brandt M. C., Mahfoud F., Reda S., Schirmer S. H., Erdmann E., Böhm M. et al. *Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol., 2012, 59(10), pp. 901-909. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.034.

9. Schirmer S. H., Sayed M. M., Reil J. C., Ukena C., Linz D., Kindermann M. et al. *Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation*. J Am Coll Cardiol., 2014, 63(18), pp. 1916-1923. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.073.

10. Davies J. E., Manisty C. H., Petraco R., Barron A. J., Unsworth B., Mayet J. et al. *First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart-failure: primary outcome from REACH-Pilot study*. Int J Cardiol., 2013, 162(3), pp. 189-192. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.019.

11. Ott C., Mahfoud F., Schmid A., Toennes S. W., Ewen S., Ditting T. et al. *Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and re-*

sistant hypertension. J Hypertens., 2015, 33(6), pp. 1261-1266. doi: 10.1097/HJH.0000000000000556.

12. Pokushalov E., Romanov A., Corbucci G., Artyomenko S., Baranova V., Turov A. et al. *A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension*. J Am Coll Cardiol., 2012, 60(13), pp. 1163—1170. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.036.

13. Kaltenbach B., Franke J., Bertog S. C., Steinberg D. H., Hofmann I., Sievert H. *Renal sympathetic denervation as second-line therapy in mild resistant hypertension: A pilot study*. Catheter Cardiovasc Interv., 2013, 81(2), pp. 335-339. doi: 10.1002/ccd.24557.

COMBINAȚII FIXE DE MEDICAMENTE ÎN CONTINUUM CARDIOVASCULAR

Moiseeva Anna - cerc. șt.¹, Carauș Alexandru - dr. hab. șt. med., prof. cercet.¹,

Sedaia Ecaterina - asist. univ.², Bîtca Angela - dr. șt. med.¹,

Carauș³ Mihaela - medic rezident Cardiologie

¹Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Cardiologie,
Clinica „Hipertensiuni arteriale”

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Recuperare Cardiovasculară

Tel. 069411641, annamoiseeva1983@mail.ru.

Rezumat

În articol este abordată utilizarea dozelor fixe de medicamente în prevenția secundară a patologiilor cardiovasculare. Sunt revizuite date epidemiologice recente privind morbiditatea, mortalitatea și cost-eficiența acestora la nivel european. Prin prisma acestor date este analizat rolul potențial al polypill-urilor, pozițiile actuale ale cercetărilor, punctele forte și limitările, dar și direcțiile de viitor pentru folosirea acestora.

Cuvinte cheie: combinațiile fixe de medicamente, polypill, patologiile cardiovasculare, hipertensiune arterială.

Summary. Fixed-dose combination therapy in the cardiovascular continuum.

The article discusses the use of fixed doses of drugs in the secondary prevention of cardiovascular pathologies. Recent epidemiological data on morbidity, mortality and cost-effectiveness at European level are reviewed. In the light of these data, the potential role of polypill, current research positions, strengths and limitations, as well as future directions for their use are analyzed.

Key words: Fixed-dose combination therapy, polypill, cardiovascular pathologies, hypertension.

Резюме. Фиксированные комбинированные препараты в сердечно-сосудистом континууме.

В статье обсуждается использование фиксированных доз лекарственных препаратов для вторичной профилактики сердечно-сосудистых патологий. Рассмотрены последние эпидемиологические данные о заболеваемости, смертности и экономической оценки эффективности на европейском уровне. В свете этих данных анализируется потенциальная роль «полипилла», текущих исследовательских позиций, сильных сторон и ограничений, а также будущих направлений их использования.

Ключевые слова: фиксированные комбинированные препараты, полипилл, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel mondial. Hiperten-

siunea arterială (HTA), cardiopatia ischemică (CPI), insuficiența cardiacă (IC) și atacul vascular cerebral (AVC) sunt factori de risc cardiovascular major pen-

tru mortalitate [1]. Anual, acestea sunt responsabile pentru 3,9 mln de decese sau 45% din totalul deceselor din țările europene. European Heart Network au estimat faptul că în anul 2015 BCV au cauzat 36% de ani de viață ajustați prin dizabilitate – DALY, un indicator statistic semnificativ pentru aprecierea stării de sănătate a populației calculat prin sumarea anilor de viață pierduți datorată decesului prematur și a celor trăiți cu dizabilitate. Costul estimativ al patologiilor cardiovasculare în Europa constituie 210 mln € per an, dintre care 53% se datorează costurilor directe de asistență medicală, 26% pentru pierderile de productivitate și 21% pentru suport informațional al persoanelor cu BCV [2]. Deși tratamentul medicamentos a atins progrese semnificative în prevenția patologiilor cardiovasculare, incidența acestora rămâne a fi înaltă.

Barierile către aderență la tratament pot fi legate de: 1) pacient – uitare de administrare a medicamentului, lipsa de cunoștințe, motive culturale/etnice, financiare, suport social; 2) medicamente – regimuri complexe, efecte adverse, administrarea simultană a mai multor medicamente, durata tratamentului; 3) medici/farmacisti - comunicarea nesatisfăcătoare între pacient și lucrători medicali, lipsa încrederii pacientului în recomandările lucrătorilor medicali, accentuarea aspectelor negative ale medicamentelor [3].

Utilizarea combinațiilor fixe de medicamente într-o singură pastilă ar putea fi o soluție în îmbunătățirea aderenței la tratament și controlul bolilor, precum și la alte efecte favorabile. Pot fi combinate diferite clase de medicamente pentru a spori eficacitatea, reducând în același timp riscul evenimentelor adverse legate de tratament, costurile medicale și îmbunătățind complianța pacientului.

Conceptul de "polypill" sau combinație fixă de medicamente, a fost propusă pentru a reduce sarcina cardiovasculară, într-o lucrare mult citată de Wald și Law în anul 2003 [4]. Aceștia au presupus că acest "polypill", care conține șase grupe de medicamente (aspirină, statină, beta-blocant, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), diuretic și acid folic), ar putea reduce povara BCV cu 80% la toți pacienții cu vârsta peste 55 ani și cei cu BCV constatată. Dovezile s-au bazat pe datele cercetărilor, acumulate de-a lungul anilor, privind beneficiile micșorării valorilor tensionale, nivelului de colesterol și utilizarea medicamentelor antiagregante în reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare. În ultimul deceniu povestea "polypill-ului" a progresat atât cu succes, cât și cu dezamăgiri [5].

Importanța politerapie în prevenția BCV

BCV rămân a fi o problemă majoră la nivel mondial, îndeosebi pentru țările în curs de dezvoltare [6].

Toate ghidurile recente recomandă aspirina și doze mari de statine pentru pacienți cu BCV stabilită [7, 8]. Adicional, la majoritatea pacienților cu patologii cardiovasculare este indicat tratament cu beta-blocante și IECA conform clasei de recomandare I sau IIA, cu excepția cazurilor specifice, când acestea sunt contraindicate [7]. Studiile experimentale au demonstrat că această combinație de remedii preconizează reducere cu 75% a mortalității la pacienți cu BCV recunoscută [9].

La pacienți fără BCV puterea dovezilor pentru politerapie nu este bine stabilită. Deși beneficiile managementului riscurilor individuale, precum HTA și dislipidemie sunt bine documentate, folosirea generală a aspirinei și statinelor rămâne controversată. În trialurile clinice de prevenție primară, aspirina reduce riscul de IM non-fatal, dar are un impact redus asupra mortalității, provocând, în același timp, în mod constant creșterea riscului de sângerare [10]. În mod similar, utilitatea/eficacitatea statinelor pentru prevenția primară nu este cert stabilită. Două studii clinice mari de prevenție primară au demonstrat beneficiile utilizării rosuvastatinei în reducerea evenimentelor cardiovasculare la persoane fără BCV [11, 12]. Cu toate acestea, în trialurile date a fost folosit un biomarker sau un identificator de risc clinic, pentru a determina grupul de indivizi cu risc înalt care necesită tratament cu statine. Analogic, o strategie adecvată de stratificare a riscurilor pentru a identifica persoane cu risc crescut pentru prevenirea primară cu polypill, trebuie să fie testată înainte de adopția acestuia. O asemenea stratificare poate fi bazată pe scorurile clinice [12] sau pe investigații noi, precum scorul de calciu, care a fost revendicat de către autori într-o lucrare experimentală, pentru a reduce substanțial numărul necesar de tratamente (NNT) [13], fiind bazat doar pe vârstă cum și a fost propus de către Wald și Law.

Punctele forte

Aderență

Una dintre provocările în managementul bolilor cardiovasculare este necesitatea aderenței la tratament pe o durată lungă. Polypill-ul este conceput pentru a reduce cantitatea medicamentelor, astfel îmbunătățind complianța la tratament. Acest lucru a fost confirmat atât în studiile pe termen scurt, cât și în cele intermediare și pe termen lung, realizate până în prezent. Două studii pe termen scurt de 12 săptămâni, care au comparat polypill cu placebo, au evidențiat rate înalte de aderență la polipill echivalentă cu placebo, sugerând că aderența, cel puțin pe termen scurt, pare a fi legată de numărul de pastile și nu de constituenții polypill-ului [14, 15]. Cele trei studii intermediare și pe termen lung cu durata de peste 12 luni: UMPI-

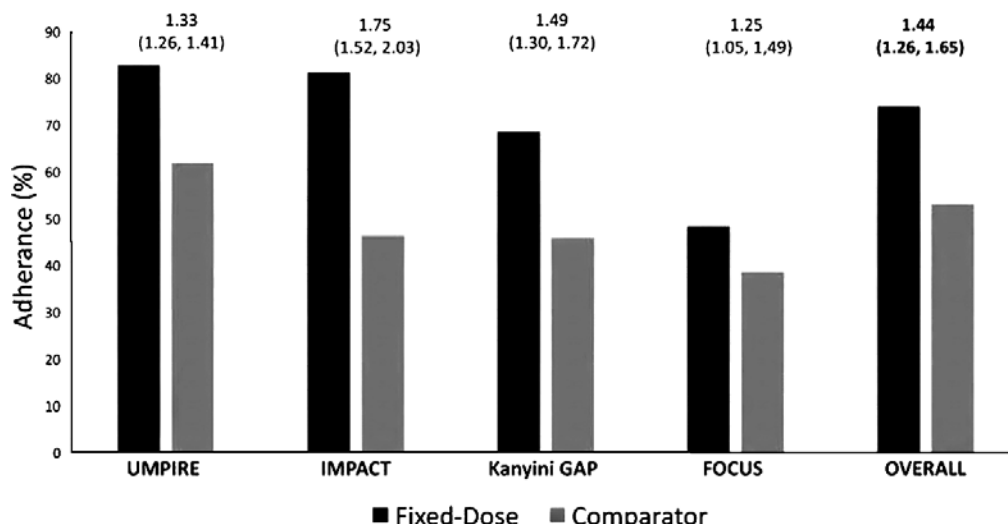


Fig.1. Aderența pacienților la tratament cu polypill în comparație cu grupul de tratament obișnuit în diferite trialuri clinice.

RE Trial [16], Kanyini GAP [17] și IMPACT [18] au demonstrat în mod clar o aderență mai mare în brațul de polypill. O meta-analiză a patru studii la pacienții cu BCV sau cu risc crescut de BCV a demonstrat o creștere cu 44% a ratei de aderență în rândul utilizatorilor de polypill în comparație cu tratamentul obișnuit [19] (fig. 1).

Analiza datelor din studiul SPACE a demonstrat faptul că participanții care inițial au avut aderență joasă la tratament au manifestat cea mai mare îmbunătățire a complianței (17% inițial versus 74% la sfârșitul studiului), comparativ cu participanți care au avut aderență bună la început de tratament (de la 86% la 90%) [20]. Interesant, dar indivizi fără BCV au avut o rată mai înaltă de aderență la polypill versus tratament obișnuit comparativ cu cei cu BCV stabilită în studiul SPACE [21]. De asemenea, ratele de aderență par a fi mai bune cu polypill în timp, precum reiese din studiul FOCUS [22].

Astfel, din datele disponibile se pare că polypill-ul îmbunătățește ratele de aderență, mai ales în cazul grupurilor de pacienți cu aderență scăzută inițial, cazurile cu risc crescut pentru prevenirea primară și subiecții cu terapie pe termen lung.

Controlul factorilor de risc cardiovascular

Polypill combină mai multe medicamente într-o singură tabletă /capsulă. Deși este fundamentală cunoașterea agenților farmacologici potriviți pentru prevenirea primară și secundară a BCV, este și mai important să fim siguri de compatibilitatea fizico-chimică a acestor agenți într-o pilulă combinată. Este indispensabil să se păstreze proprietățile biofarmaceutice și farmacocinetice ale fiecăruia dintre componentele sale pentru a avea efectele farmacodinamice dorite pentru controlul factorului de risc vizat. În

acest context, iarăși există mai multe trialuri clinice.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo condus de Wald și coautori s-a demonstrat o reducere mai semnificativă a valorilor tensionale și nivelului de LDL-colesterol în grupul de tratament cu polypill. Acest polypill, compus din amlodipină 2,5 mg, losartan 25 mg, hidroclorotiazidă 25 mg și simvastatină 40 mg, a condus la o scădere a tensiunii arteriale sistolice cu 17,9 mmHg, tensiunii arteriale diastolice cu 9,8 mmHg și LDL - colesterolului cu 54,1 mg/dl în comparație cu placebo. Efectul mai mare a fost probabil datorat alegerii și dozei de antihipertensive, doze mai mari de simvastatină și proiectarea încrucișată a studiului [23].

Studiile IMPACT [18], TEMPUS [24] și Kanyini-GAP [17] care au comparat polypill cu tratament medicamentos obișnuit nu au observat diferențe semnificative între cele două grupuri în reducerea LDL-colesterolului și TA, în pofida faptului de micșorarea numărului de medicamente și îmbunătățirea aderenței. Cu toate acestea, cele mai multe dintre ele au fost studii mici, fără o putere statistică semnificativă pentru a detecta acest beneficiu. Un mai mare trial clinic UMPIRE a demonstrat o mai bună scădere a TA și a colesterolului pe tot parcursul studiului, la sfârșitul studiului TAS și LDL-colesterol fiind cu 2,6 mmHg și, respectiv, 4,2 mg/dl mai mic în brațul polypill [16]. Aceste constatări au fost confirmate în meta-analiza SPACE care a relevat TAS cu 2,5 mmHg mai scăzută și cu 3,5 mg/dl mai mic LDL-colesterol în brațul polypill [21].

Astfel, polypill-ul pare să acționeze mai bine, decât tratamentul obișnuit, pentru a controla factorii de risc. Îmbunătățirea alegerii antihipertensivelor și utilizarea statinelor mai puternice în viitoarele studii clinice ar conduce la rezultate și mai bune.

Limitări

Titrare de doză

O problemă actuală pentru practicieni este ajustarea dozelor polypill-ului. Lipsa capacității de a controla o componentă a polypill-ului pentru atingerea unei ținte terapeutice rămâne o preocupare constantă. Cu toate acestea, unele ghiduri recente s-au modificat pentru un tratament bazat pe nivelul riscului, indiferent de nivelul inițial al colesterolului [25], iar altele – au susținut același lucru pentru TA [26]. Această abordare a fost testată pentru indivizi cu risc intermediar fără BCV în studiul HOPE-3. Studiul a inclus bărbați cu vârsta peste 55 de ani și femei cu vârsta peste 65 de ani cu un factor de risc cardiovascular suplimentar. Într-un design factorial de 2×2 , indivizii au primit rosuvastatină 10 mg/zi sau placebo și o combinație fixă de candesartan (16 mg pe zi) și hidroclorotiazidă (12,5 mg pe zi) sau placebo. Studiul a demonstrat că indivizii aflați în terapie duală comparativ cu cei tratați cu placebo dublu au avut o scădere de 29% (rata riscului, 0,71; 95% interval de încredere [CI], 0,56-0,90; $p = 0,005$) a mortalității din cauze cardiovasculare și accident vascular cerebral non-fatal. În timp ce brațul de scădere a lipidelor a avut o reducere de 24% (raportul riscului, 0,76; interval de încredere 95% [CI], 0,64-0,91; $p = 0,002$) în punctul final al terapiei duble [27].

Impactul intoleranței la medicamente

Cealaltă preocupare cu polypill a fost legată de efectele adverse a fiecăruia dintre componentele acestuia, ceea ce poate duce la abandonarea tratamentului. O analiză Cochrane a arătat că ratele de întrerupere a tratamentului au fost cu 26% (95% CI 1,02 până la 1,55) mai ridicate la participanții randomizați la polypill [28], comparativ cu participanții care au primit îngrijire obișnuită și placebo. Cu toate acestea, studiile pe termen lung care demonstrează un control al factorului de risc mai bun sugerează că această întrerupere a tratamentului a fost compensată de alte avantaje ale polipilului, inclusiv o mai bună aderență.

Acceptabilitate redusă în rândul medicilor

Deși există un număr suficient de studii pe polypill, utilizarea acestora pe larg încă nu există, iar motivele pentru acest fapt rămân să fie cercetate.

Concluzii

1. Există tot mai multe dovezi care susțin utilizarea dozelor fixe de medicamente într-o singură pastilă în continuumul cardiovascular de la hipertensiunea arterială până la boala cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă cronică.

2. Este nevoie de îmbunătățire de eficacitate, acceptabilitate, tolerabilitate și aderență în medicina cardiovasculară. Formulele combinate cu doze fixe

oferă multe dintre aceste avantaje potențiale. Mai mult, polypill-ul oferă avantaje în ceea ce privește eficiența costurilor, făcându-le o opțiune atractivă în țările cu venituri mici. Cu toate acestea, combinațiile de comprimate unice pot avea, de asemenea, dezavantaje, cum ar fi o mai mică flexibilitate în modificarea dozelor și diferențele în durata de acțiune a medicamentelor combinate.

3. Combinațiile unice de pilule sunt recomandate de ultimele ghiduri internaționale ca tratament de primă linie în hipertensiunea arterială [29].

Bibliografie

1. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D. et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012, 380(9859), pp. 2224–2260.
2. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K. et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels, 2017.
3. Ruth Webster, Jose M. Castellano, Oyere K. Onuma. *Putting polypills into practice: challenges and lessons learned*. The Lancet, 2017, 389(10073), pp. 1066–1074.
4. Wald N. J., Law M. R. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%*. BMJ, 2003, 326(7404), pp. 1419.
5. Bramlage P., Sims H., Minguet J. et al. *The polypill: an effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk*. Eur J Prev Cardiol., 2017, 24(3), pp. 297–310.
6. *GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015*. Lancet, 2016, 388(10053), pp. 1459–1544.
7. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. *2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J., 2016, 37(29), pp. 2315–2381.
8. Smith S. C., Benjamin E. J., Bonow R. O. et al. *AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update*. Circulation., 2011, 124(22), pp. 2458–73.
9. Hippisley-Cox J., Coupland C. *Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis*. BMJ, 2005, 330(7499), pp. 1059–63.
10. Ostergaard L., Fosbøl E. L., Roe M. T. *The role*

of antiplatelet therapy in primary prevention. *Curr Pharm Des.*, 2017, 23(9), pp. 1294–1306.

11. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H. et al. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.* *N Engl J Med.*, 2008, 359(21), pp. 2195–207.

12. Yusuf S., Lonn E., Pais P. et al. *Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease.* *N Engl J Med.*, 2016, 374(21), pp. 2032–2043.

13. Bittencourt M. S., Blaha M. J., Blankstein R. et al. *Polypill therapy, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular events—implications for the use of preventive pharmacotherapy.* *J Am CollCardiol.*, 2014, 63(5), pp. 434–443.

14. PILL Collaborative Group. Rodgers A., Patel A., Berwanger O. et al. *An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill (“polypill”) in people with raised cardiovascular risk.* *PLoSOne.*, 2011, 6(5), e19857.

15. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J. *Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over.* *PLoS One.*, 2012, 7(7), e41297.

16. Thom S., Poulter N., Field J. et al. *Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial.* *JAMA*, 2013, 310(9), pp. 918–929.

17. Patel A., Cass A., Peiris D. et al. *A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk.* *Eur J PrevCardiol.*, 2015, 22(7), pp. 920–930.

18. Selak V., Elley C. R., Bullen C. et al. *Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care.* *BMJ*, 2014, 348, g 3318.

19. Huffman M. D. *THEpolypill: from promise to pragmatism.* *PLoS Med.*, 2015, 12(8), e1001862.

20. Thom S., Poulter N., Field J. et al. *Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial.* *JAMA*, 2013, 310(9), pp. 918–929.

21. Webster R., Patel A., Selak V. et al. *Effectiveness of fixed dose combination medication (“polypills”) compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries.* *Int J Cardiol.*, 2016, 205, pp. 147–156.

22. Castellano J. M., Sanz G., Peñalvo J. L. et al. *A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project.* *J Am Coll Cardiol.*, 2014, 64(20), pp. 2071–2082.

23. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J. *Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over.* *PLoS One.*, 2012, 7(7).

24. Lafeber M., Grobbee D. E., Schrover I. M. et al. *Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial.* *Int J Cardiol.*, 2015, 181, pp. 193–199.

25. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H. et al. *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines.* *Circulation.*, 2014, 129(25), suppl. 2, S1–45.

26. *Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data.* *Lancet*, 2014, 384(9943), pp. 591–8.

27. Lonn E. M., Bosch J., López-Jaramillo P. et al. *Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease.* *N Engl J Med.*, 2016, 374(21), pp. 2009–2020.

28. De Cates A. N., Farr M. R. B., Wright N. et al. *Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease.* *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014, 4.

29. Mancina G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. *2013 ESH/ESC 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).* *Eur Heart J.*, 2013, 34, pp. 2159–219.

CRIZELE HIPERTENSIVE ÎN POPULAȚIA URBANĂ PRIN PRISMA MEDICULUI DE URGENȚĂ

Toncoglaz Maia², Cebanu Mariana¹, Mazur-Nicorici Lucia¹,
Ciobanu Gheorghe¹

¹USMF "Nicolae Testemițanu",

²Serviciul Național Unic Pentru Apelurile de Urgență 112 din Republica Moldova

Rezumat.

Studiul a fost realizat pe un eșantion de 324 de pacienți, reprezentând populația adultă din municipiul Chișinău. Grupul de examinare a fost selectat dintre pacienții consecutivi, datele fiind incluse în fișele medicale de urgență în perioada 2016-2017. S-au identificat 34,56% bărbați și 65,44% femei, 53,09% au efectuat apeluri pe parcursul zilei, prevalența vârstei solicitanților fiind între 51-70 ani, media timpului de asistență medicală a pacientului constituind 53,7 minute, locul de reședință al pacientului - 13,6 minute.

Cuvinte-cheie: populația urbană, hipertensiune arterială, medicina de urgență.

Summary. Hypertensive crisis in the urban population in the emergency medicine

The study was conducted on a sample of 324 patients, representing the adult population of Chisinau. The research group was selected from consecutive patients, the data being included in Emergency Medical Requests files during the period 2016-2017. We found 34,56% - men and 65,44% - women, 53,09% made calls during the day, the prevalence of the applicants age between 51-70 years with the average time of medical helpfulness of patient constituted 53,7 minutes, the patient's place of residence - 13,6 minutes.

Key words: urban population, arterial hypertension, emergency medicine.

Резюме. Гипертензивные кризисы у городской населения с точки зрения врача неотложной помощи.

Исследование проводилось по 324 пациентов, представляющих взрослого населения в Кишиневе. Экзаменационная группа была отобрана у последовательных пациентов, данные были включены в экстренные медицинские записи в течение 2016-2017 гг., 34,56% мужчины и 65,44% женщины, 53,09% - звонки в течение дня, преобладание заявителей в возрасте от 51 до 70 лет, среднее время медицинского обслуживания пациента составляет 53,7 минуты, место жительства пациента - 13,6 минут.

Ключевые слова: городское население, артериальная гипертензия, неотложная медицина.

Introducere

Sănătatea populației este influențată de creșterea incidenței maladiilor cardiovasculare și în special a hipertensiunii arteriale (HTA), cu toată gama de consecințe ca determinante de structură a morbidității și mortalității populației.(1, 2, 3).HTA reprezintă factorul de risc major pentru afectarea vasculară coronariană, cerebrală și renală, fiind din grupul maladiilor cardiovasculare, are cea mai mare prevalență și incidență afectând 25%-30% din adulți și 60% din persoanele în vârstă de peste 60 ani, date confirmate prin studiul Framingham. Prevalența hipertensiunii arteriale la populația masculină este mai mare (33%) decât la cea feminină (27%)cazuri(4).

În Republica Moldova starea de sănătate a populației este influențată de prevalarea factorilor de risc al maladiilor cardiovasculare în general și a hipertensiunii arteriale în particular în mediul ambiant și în modul de viață, de eficiența redusă a măsurilor de prevenție și de statutului socio-economic joasa populației, cu impact asupra accesibilității la serviciile medicale.

Lipsa posibilităților de implementare a programelor de sănătate în pofidă progreselor în diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale destabilizează această categorie de pacienți crescând atât incidența urgențelor majore și comune, cât și nivelul mortalității prin cardiopatie coronariană și accidente vasculare cerebrale.

Urgențele hipertensive sunt sindroame clinice caracterizate prin valori ale tensiunii arteriale diastolice de 120-130 mmHg și ale tensiunii arteriale sistolice de 220 mmHg, însoțite frecvent de modificarea acută a funcțiilor unuia sau a mai multor organe țintă. Incidența urgențelor hipertensive constituie peste 5% din totalitatea hipertensiunilor arteriale. Urgențele hipertensive se produc mai frecvent la pacienți cu hipertensiune arterială ignorabilă sau neglijată terapeutic, în hipertensiuni severe cu paroxismetensionale (feocromocitom, hipertensiune malignă, renală) sau datorate sindroamelor rebound (5).

Incidența hipertensiunii arteriale în populația urbană a Republicii Moldova a crescut în anii 2009-2013 de la 23,6 la 34,1 la 1000 populație. A crescut, de

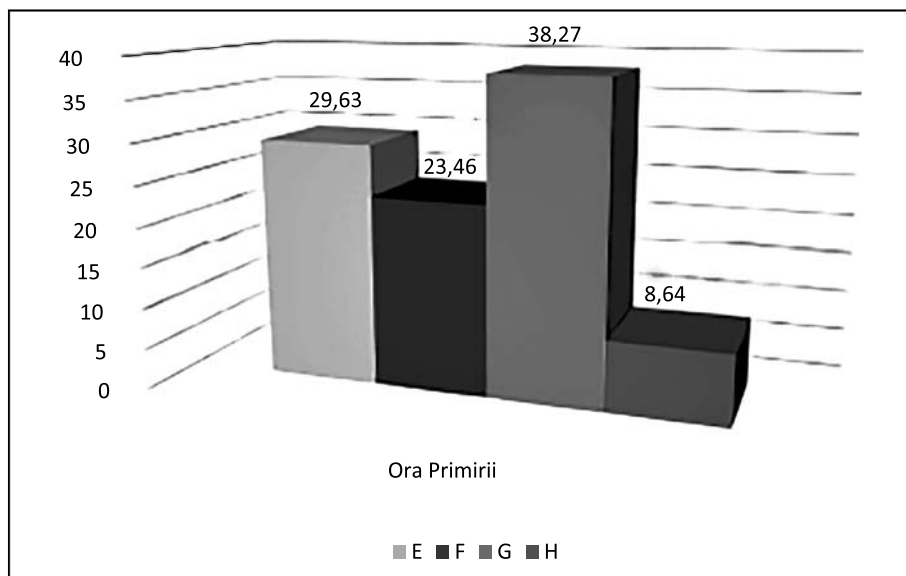


Fig.1. Distribuția timpului de primire a solicitării

asemenea, cardiopatia ischemică asociată cu hipertensiune arterială de la 7,8% la 14,7% și a maladiilor cerebrovasculare însoțite de hipertensiune arterială de la 6,6% la 12,3 %. Prevalența hipertensiunii arteriale în populația urbană a crescut de la 212,0 % în 2009 la 234,3 % în 2013(6).

În scopul realizării prevenției, diagnosticului precoce și tratamentul adecvat al urgențelor hipertensive sunt necesare studii clinico-epidemiologice, precum și utilizarea rezultatelor cercetărilor în evaluarea și argumentarea strategiilor terapeutice de acordare a asistenței medicale de urgență începând cu sectorul medicinei primare și Serviciul Național Unic Pentru Apelurile de Urgență 112 din Republica Moldova (SNUPAU 112), cât și Departamentul Medicină de Urgență (7).

Obiectivul cercetării a fost studierea acordării asistenței medicale de urgență la etapa prespitalicească.

Material și metode

Studiul s-a efectuat pe un eșantion de 324 pacienți, reprezentând populația adultă a mun. Chișinău. Lotul de investigare a fost selectat din pacienții consecutivi, datele fiind incluse în fișele de solicitare a SNUPAU 112 în perioada anilor 2016-2017.

Etapă inițială a studiului a fost selectarea pacienților la etapa prespitalicească și înglobarea datelor în fișe. La etapa a 2-a pacienții au fost examinați și investigați în Departamentul de Urgență a Institutului de Medicină Urgență prin metode speciale, incluse în fișa de cercetare, elaborată de noi și validată la Comitetul de Etică 23.06.2014.

Fișele de solicitare a Asistenței Medicale de Ur-

gență au fost evaluate după criteriile: ora primirii solicitării, timpul mediu la o solicitare, motivul solicitării precum și așa indici demografici ca și vârsta, sexul pacientului și locul solicitării, acuzele, factorii declanșatori și durata bolii. Totodată au evaluat așa indici incluși în fișă, cum ar fi indicii tensiunii arteriale pulsul, pulsoximetria, la sosirea AMU, starea tegumentelor, rata respirației, prezența dispneei și zgomotele cardiace. O cercetare obligatorie a fost electrocardiograma (ECG) la sosirea ambulanței până la și după acordarea ajutorului medical de urgență.

Ora primirii

06.00-12.00-E 12.01-18.00-F

18.01-24.00-G 0.01-05.59-H

Prin analiza timpului primirii și transmiterii apelului am împărțit cele 24 ore în ore de zi și noapte în 4 dimensiuni. Astfel 29,63% subiecți au solicitat ambulanța în intervalul ora 06.00-12.00 - în prima jumătate a zilei, alți 23,46% de la 12.01 pînă la 18.00 seara. În așa mod concluzionăm că 53,09% apeluri au fost efectuate ziua, atunci cînd alte 46,91% în orele de seară și noapte cu precăderea 38,27% cazuri între orele 18.01-24.00. Cele mai frecvente acuze și cauze de solicitare a ambulanței au fost cefaleea, voma, greața, durere aretrosternală și dispneea.

Toate luate la oală putem diviza solicitarea ambulanței în 2 palete, prima determinate de semnele HTA și a doua de complicațiile ei, cele mai frecvente solicitări fiind seara de orele 18 la 24. În continuarea studiului prin respectarea obiectivelor trasate am analizat alți indici demografici așa ca vârsta și sexul. Pacienții, conform vârstei au fost analizați de la 20 ani pînă la 99 ani.

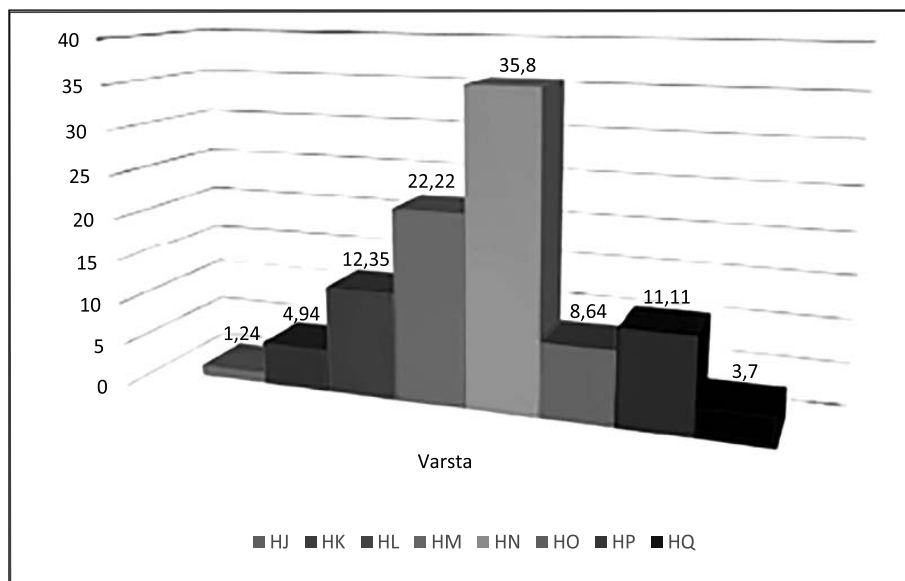


Fig. 2. Distribuția pacienților cu urgențe hipertensive după vârstă
20-30 –HJ31-40-HK41-50-H51-60-HM 61-70-HN71-80-HO81-90- HP91-99-HQ

Datele din tabel relevă că vârsta solicitanților a fost preponderent de la 51 la 70 ani, de altfel 18,53% au fost pacienți tineri de 20-50 ani și am fost 1/5 din totalul de solicitări supuse studiului. Solicitanții serviciului de urgență cu vârsta 71-99 ani au alcătuit circa 1/4 din pacienții cu salturi tensionale.

Am evaluat sexul persoanelor cu HTA din motive că conform studiului realizat de Organizația Mondială a Sănătății s-a constatat că sexul persoanelor contribuie la cu aproximativ 40% la raportul mortalității în maladiile cardiovasculare, în special prin HTA (8).

Datele placardate în figura de mai sus elucidează

bărbați - 34,56% și femeii 5,44%, de altfel constatăm predominarea solicitărilor parvenite pentru HTA la femeii.

Cercetarea a continuat prin particularizarea solicitantului ambulanței

Date din figura 4 relevă că preponderent ambulanța este solicitată de membrii familiei (soț, soție, copii) ce constituie 48,14% sau 1/2 din persoanele care au apelat la serviciul de urgență. De notat că circa 1/4 din solicitări sunt cerute însăși de pacient și reprezintă 23,46%, iar medicul de familie a apelat în 14,81% cazuri.

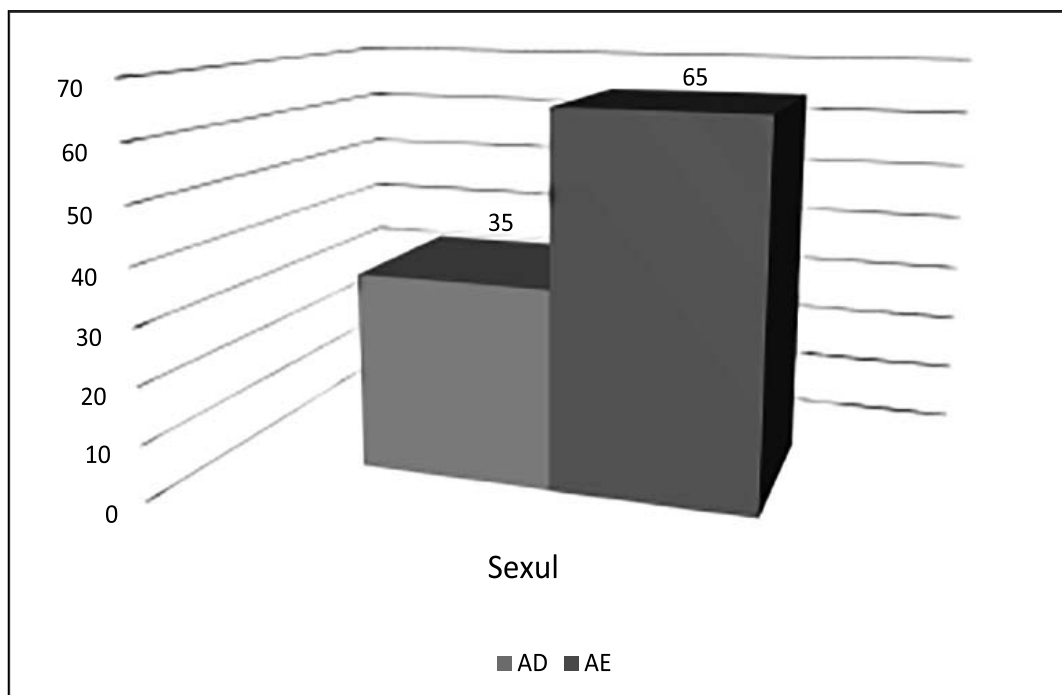


Fig. 3. Distribuția solicitanților conform sexului
34,56% –bărbați AD65,44%-femeii AE

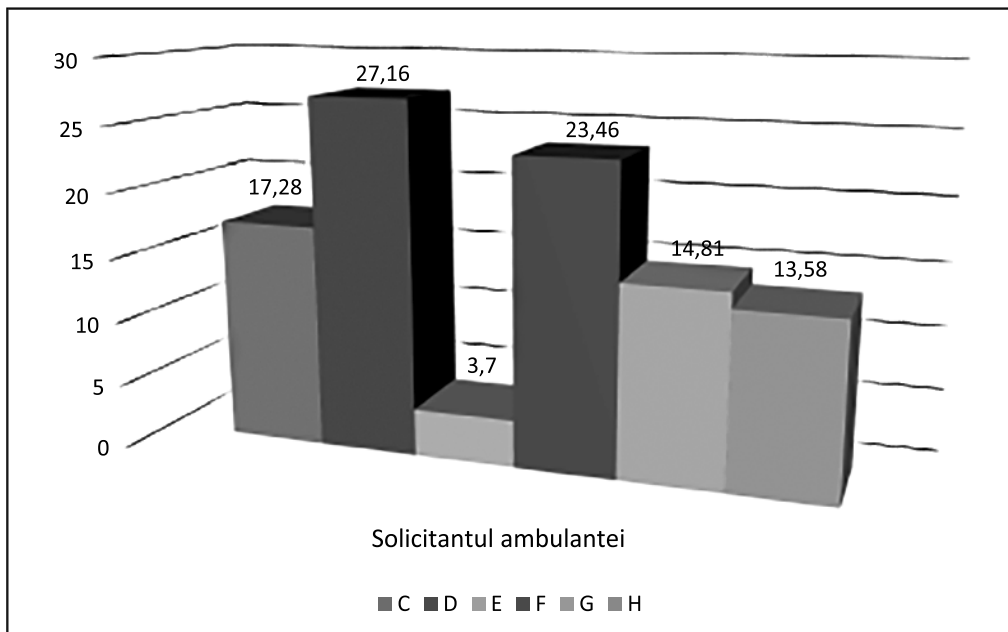


Fig. 4. Solicitantul ajutorului de urgență

Sot/soție –C Membrii familiei-D Vecini-E Bolnavul-F Membrii familiei-G Alte persoane-H

Ulterior am abordat motivul solicitării ambulantei, în conformitate cu figura 5.

Datele din figura 5 au detectat că ¼ (25,92%) din subiecți cunoscând diagnosticul apelează la ambulanța pe motiv de boală concretă, iar 23,46% drept motiv au evocat cefaleea difuză care nu a cedat la tratamentul întreprins anterior. Durerea retrosternală care identifică un simptom de complicație a HTA expusă de peste 1/3 (35,8%) din cauzele apelurilor.

În virtutea celor atestate putem aprecia că motivul adresabilității la Serviciul Național Unic pentru Apeluri de Urgență- 112, a fost în principal semnele hipertensiunii arteriale- greață și vomă, cefalee, dis-

pnee, determinată la 76,54% cazuri. Totodată am remarcat că 35,8% (1/3) au enunțat durerea retrosternală identificat ca un simptom de complicație HTA, iar 14,81% din solicitări au evocat aritmiile și 13,58% de solicitări au revenit accidentelor cerebro-vasculare (ACV) și pacienților inconștienți.

În materialul ce urmează am fost interesați să analizăm activitatea de muncă a persoanelor cu HTA și complicațiile ei (fig. 6).

Din fig. 6 este cert că 58,02% (peste ½) din toți solicitanții ambulantei au fost persoane după vârsta de pensionare, alți 18,52% (1/5) prezintă persoanele angajate în câmpul muncii, iar 9,87% sunt persoane

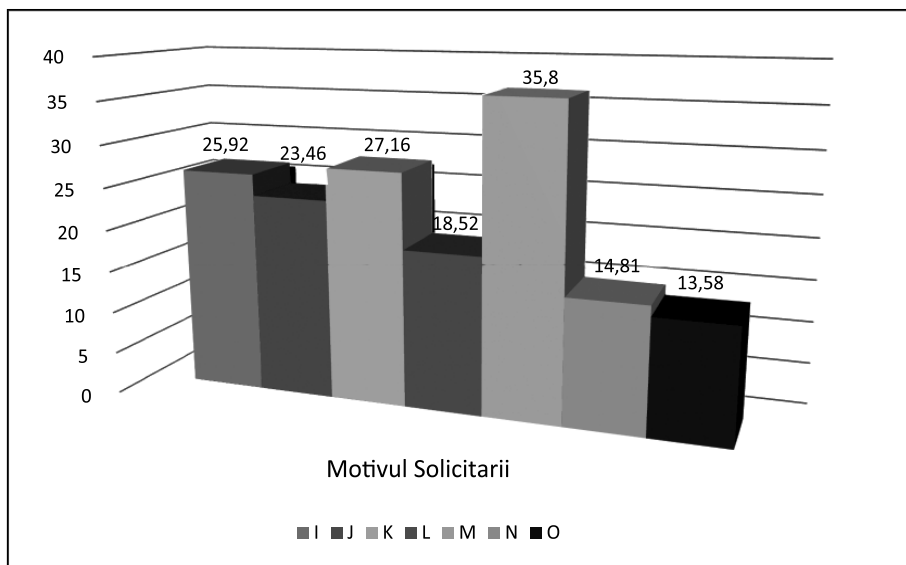


Fig. 5. Gama acuzelor prezentate de pacienți

HTA-I Cefalee-J Greață și vomă-K Dispnee-L Dureri retrosternale-M Dereglări de ritm-N Inconștient/AVC-O

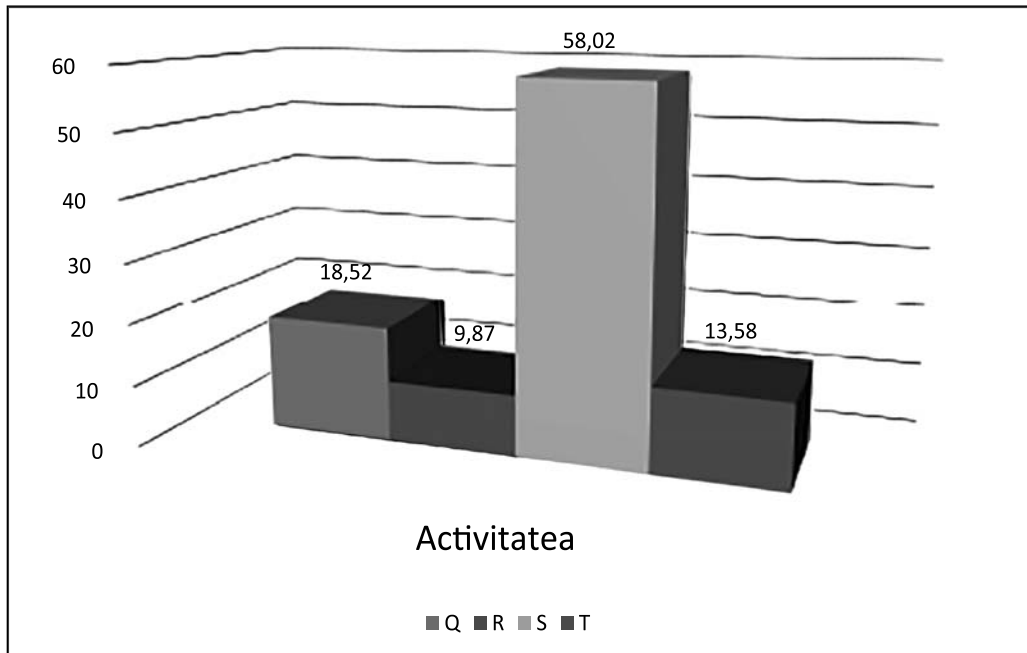


Fig. 6. Angajarea solicitanților în câmpul muncii
Angajat-Q Neangajat-R Pensionar-S Dizabilitate-T

apte de muncă fie angajate în câmpul muncii sau cu statut de șomer. De notat că 13,58% din toți supușii studiului reprezintă persoanele cu dizabilități.

Rezultatele prezentate în figura 7 au demonstrat că 48,15% solicitări a parvenit din apartament, urmat de solicitarea din locul public – 17,28 %, din stradă-11,11% și locul de muncă 7,41%, din Centrul Medicilor de Familie și poliția consecutive 11,11% și 4,93%, respective cazuri. Astfel, putem conchide că locul solicitării ambulanței este divers, iar solicitanții sunt după caz.

Am ținut să apreciem obiectiv starea generală a

pacienților deserviți de Serviciul Medicină de Urgență (fig. 8).

Datele prezentate în figură denotă că 62,96% au fost solicitanți în stare gravă, iar 29,63% sau (1/3) sunt în stare de gravitate medie, un număr mai mic au constituit solicitanții de gravitate ușoară- 7,4%, acești indici reprezentând starea generală a pacienților până la acordarea asistenței medicale de urgență.

În continuare s-au studiat acuzele pacienților prezentate la sosirea ambulanței.

Din datele din figura 9 desprindem că cele mai frecvente acuze au fost cefaleea, amețeli și vertij în

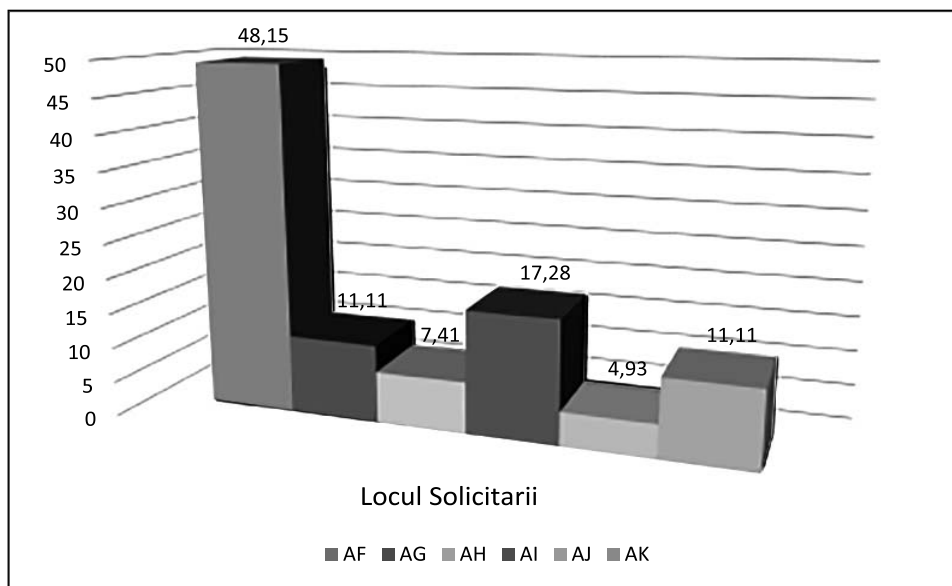


Fig. 7. Locul de unde a fost cerută ambulanța
Apartament-AF Stradă-AG Loc de muncă-AH Loc public-AI Poliție-AJ CMF-AK

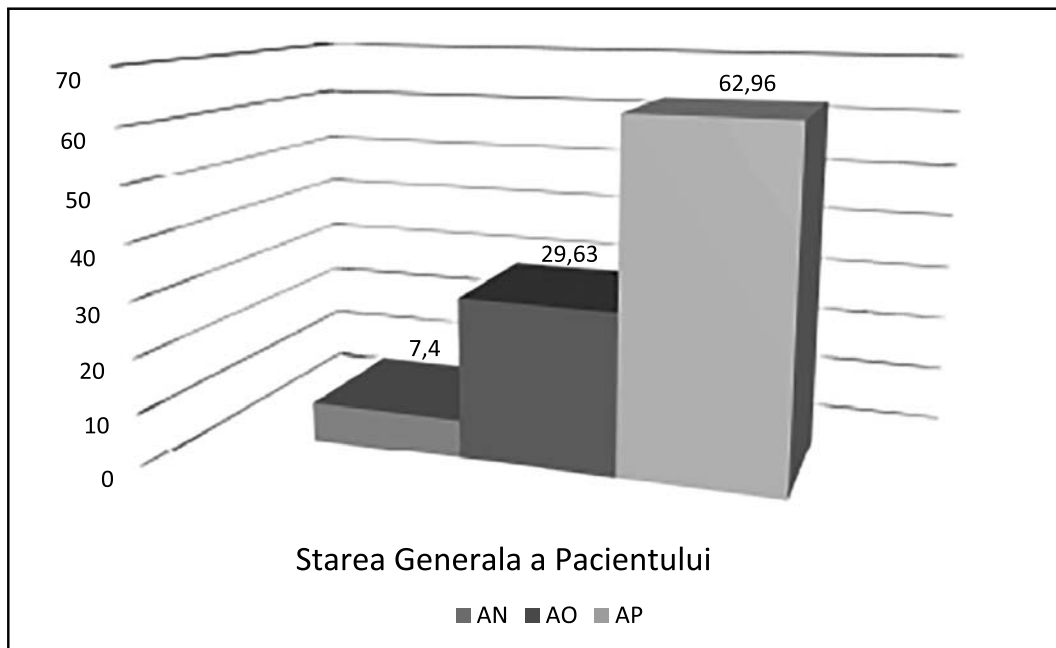


Fig. 8. Starea pacientului
Satisfăcătoare-AN Gravitate medie-AO Gravă-AP

58,2% cazuri, durerile precordiale și dispneea au constituit 44,44 % și 25,9% semnele care confirmă complicațiile HTA. Implicarea sistemului nervos central(SNC) sunt confuzia 19,75%, dereglări de vedere și de vorbire 9,87% și 18,5% cazuri. Solicitățile au fost efectuate în timp de 53,76 minute (intervale variaționale 31-72 minute) și timpul de la primirea solicitării până a sosirea medicului constituit 13,6 ±2,6 (i-v 5-22) minute.

Concluzie

Analiza solicitărilor Serviciului Național Unic Pentru Apelurile de Urgență 112 din Republica Moldova, cât și Departamentului Medicină de Urgență s-a constatat 34,56%- bărbați și 65,44% - femei, 53,09% au constituit apeluri efectuate ziua, cu predominare a vârstei solicitanților între 51-70 ani timpul mediu de deservire a pacientului a constituit 53,76 minute, deplasarea la locul aflării pacientului -13,6 minute.

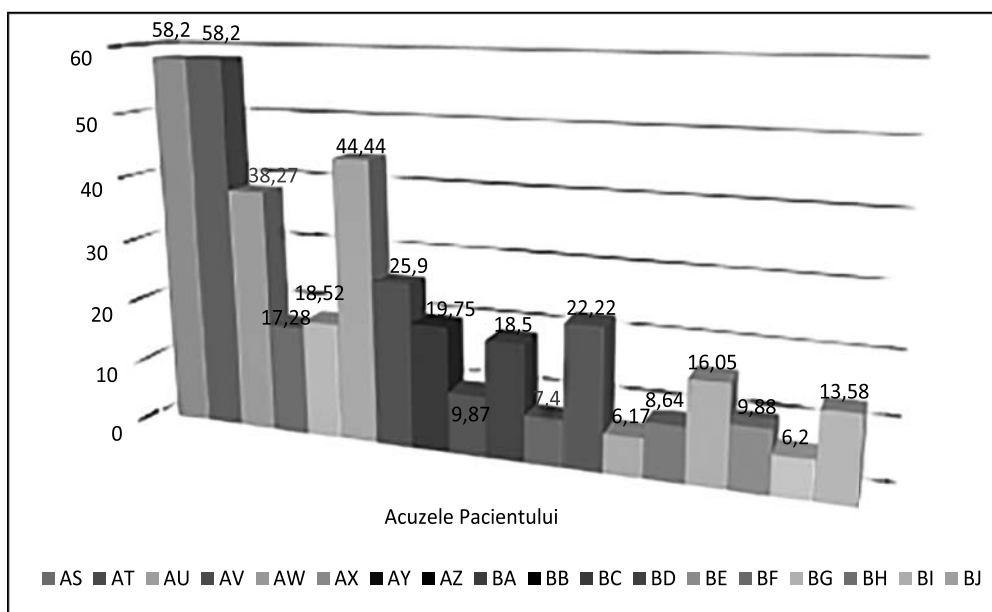


Fig. 9. Acuzele pacienților la sosirea medicului

Cefalee-AS Amețeli și vertij-AT Greață și vomă-AU Frisoane-AV Acufene-AW Dureri precordiale-AX Dispnee-AY Confuzie-AZ Dereglări de vedere-BA Dereglări de vorbire-BB Palpitații-BC Oboseală (astenie)-BD Hemoragii nazale-BE Insomnie-BF Agitație psiho-emoțională-BG Tulburări de memorie, concentrație-BH Crampe musculare-BI Altele-BJ

Bibliografie

1. Muiesan Maria Lorenza, Massimo Salvetti, Valentina Amadoro et al. *An update on hypertensive emergencies and urgencies*. Journal of Cardiovascular Medicine, 2015, 16(5). DOI10.2459/JCM.0000000000000223
2. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H. et al. *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2013, 380(9859), pp. 2224-2260.
3. World Health Organization. *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis*. World Health Day 2013. Report, 1-39, 2013. Geneva, Switzerland, World Health Organization.
4. Levy D., Larson M. G., Vasan R. S., Kannel W. B., Ho K. K. L. *The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure*. JAMA, 1996, 275(20), pp. 1557-1562.
5. Chen G., McAlister F. A., Walker R. L., Hemmelgarn B. R., Campbell N. R. *Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure*. Hypertension, 2011, 57(5), pp. 891-897.
6. Khan K. S., Wojdyla D., Say L., Gulmezoglu A. M., Van Look PFA. *WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review*. Lancet, 2006, 367(9516), pp. 1066-1074.
7. Seely E. W., Maxwell C. *Cardiology Patient Page. Chronic Hypertension in Pregnancy*. Circulation, 2007, 115(7), pp. e188-e190.
8. Kearny P. M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P. K., He J. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2012, vol.365, nr.9455, pp. 217-223. World Health Statistics www.who.int 8.

SEROPREVALENȚA ANTI-HVE LA ANGAJAȚII ÎNTRINDERILOR DE PROCESARE A CĂRNII

Iurie PÎNZARU

Centrul Național de Sănătate Publică

e-mail: pinzaruurie6@gmail.com; iurie.pinzaru@cnspl.md

tel. de serviciu 0 22 574 501, mobil 0 694 55 55 3

Rezumat.

Prezentul articol este dedicat estimării nivelului seroprevalenței anticorpilor anti-HVE la lucrătorii întreprinderilor de procesare a cărnii. În premieră pentru Republica Moldova a fost efectuată investigarea prin metoda imunoenzimatică a 270 seruri de la lucrătorii întreprinderilor de procesare a cărnii. Rezultatele obținute demonstrează o seroprevalență a markerului anti-HVE la acest contingent de 16,3%. Din 44 persoane pozitive de gen feminin au fost 56,8%, respectiv de gen masculin 43,2%. 6 seruri cu rezultat echivoc (2,2%) au fost prelucrate cu suspensie de Kaolin printr-o tehnologie originală prin care au fost eliminați inhibitorii nespecifici, cu testare ulterioară prin ELISA, rezultatul final fiind negativ. Rezultatele obținute demonstrează în Republica Moldova o situație similară cu cea din alte țări (Portugalia) și indică asupra necesității studierii și investigării în continuare la markerii hepatitei virale E a populației generale și grupurilor cu risc sporit de infectare cu scopul de a elabora măsuri eficiente de control și răspuns la această infecție.

Cuvinte-cheie: seroprevalența anti-HVE, întreprinderi de procesare a cărnii.

Summary. Anti-HVE seroprevalence at employees of meat processing companies.

This article is devoted to assessing the level of infection of anti-HVE IgG in meat processing enterprises. For the first time in the Republic of Moldova, an immunoenzymatic method was used to study 270 human sera from meat processing workers. The results demonstrate a seroprevalence of the anti-HVE IgG marker in this contingent in 16,3% of cases. Of the 44 positive persons, 56,8% of women and 43,2% of men were identified. 6 doubtful human sera (2,2%) were treated with a suspension of Kaolin by the original technology to remove non-specific inhibitors with repeated researching in the ELISA reaction, which subsequently gave negative results. The results obtained demonstrate the conformity of the situation in the Republic of Moldova with other countries (Portugal) and show the need for further research on the markers of viral hepatitis E among the population and in high-risk groups to develop effective measures to control and respond to this infection.

Key words: anti-HVE seroprevalence, meat processing enterprises.

Резюме. Анти-ХВЕ серопревалентность у сотрудниках мясоперерабатывающих предприятиях.

Данная статья посвящена оценке уровня инфицирования anti-HVE IgG у работников мясоперерабатывающих предприятий. Впервые в Республике Молдова было проведено исследование иммуноферментным методом 270 сывороток от работников мясоперерабатывающих предприятий. Полученные результаты свидетельствуют о серопревалентности маркера anti-HVE IgG у этого контингента в 16,3% случаев. Из 44 положительных лиц

vyявлено 56,8% женщин и 43,2% мужчин. 6 сомнительных сывороток (2,2%) были обработаны суспензией Каолина по оригинальной технологии для снятия неспецифических ингибиторов с повторным исследованием в реакции ELISA, которые в последующем дали отрицательный результат. Полученные результаты демонстрируют соответствие ситуации в Республике Молдова с другими странами (Португалия) и показывают необходимость дальнейшего исследования на маркеры вирусного гепатита E среди населения и в группах повышенного риска инфицирования с целью разработки эффективных мер по контролю и ответу за этой инфекцией.

Ключевые слова: анти-ХВЕ серопревалентность, мясоперерабатывающие предприятия.

Introducere. Hepatita virală Este o maladie infecțioasă acută și cronică, antroponoză și zooantroponoză cu mecanism de transmitere digestiv, care se transmite de la om la om și de la animale la om, cu evoluție autolimitată, manifestându-se clinic asemănător hepatitei virale A. Este considerată o infecție recurentă în țările în curs de dezvoltare [1,4]. În cazuri mai puțin frecvente, izolate, aceasta a fost raportată și în țările dezvoltate. Identificată în 1990, Hepatita virală E (HVE) este etiologic cauzată de un virus cu ARN monocatenar neînvelit, unde infecția poate duce la o boală hepatică acută (sau subclinică), cum ar fi cea asociată infecției cu hepatită A. Rata mortalității este, în general, scăzută - o medie de 0,5-3% pentru majoritatea pacienților, în timp ce femeile însărcinate dețin o medie ridicată de aproximativ 15-25%. În 1995, a fost înaintată o teorie conform căreia HVE se transmite oamenilor de la animale (zoonoză). Nu după mult timp, în 1997 și 2001, respectiv, HVE a fost identificată ca transmisă de la porcine și de la păsări. După această perioadă, transmiterea infecției cu HVE a fost asociată cu mai multe animale, de exemplu, bovine, caprine, rozătoare, câini, cerbi și găini. Infecții cu virusul hepatitei virale E au fost identificate atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele dezvoltate (inclusiv anti-HVE) [1]. Virusul hepatitei virale E a fost identificat electromicroscopic în 1983, iar în 1990 a fost clonat genotipul viral [2,5], ceea ce a permis încadrarea VHE în familia *Calciviridae*, fiind mult asemănător todavirusurilor. Virusul hepatic E, identificat în 1997 la porcine, este în relație antigenică cu VHE uman [5].

A fost raportată, de asemenea, o legătură directă cu hepatita virală E acută la oameni prin consumul de carne de cerb. De asemenea, secvențele genomului HVE au fost identificate în ficat de porc comercializat în supermarketurile din Japonia [1].

Nu este excepție nici Republica Moldova, unde până în prezent nu au fost efectuate studii de performanță privind incidența hepatitei virale E, inclusiv în grupurile cu risc sporit de infectare printre care se atestă și angajații întreprinderilor de procesare a cărnii. Având ca temei această paradigmă în premieră în Republica Moldova în anul 2017 au fost organizate cercetări de laborator screening la anticorpii anti-HVE IgG la angajații a trei întreprinderi de procesare

a cărnii în scopul determinării posibilului risc de infectare prin intermediul cărnii preponderent de porc supuse procesării.

Evidențierea markerului anti-HVE IgG în ser demonstrează o infectare (un contact) cu virusul HVE suportată în trecut. Medicina clinică modernă devine vădită prin utilizarea extensivă a tehnologiilor diagnosticului de laborator de înaltă performanță, care sunt vertiginos implementate în practica medicală [2,3,4,5].

Material și metode. De la 270 angajați ai întreprinderilor de procesare a cărnii au fost recoltate câte 4 ml de sânge în temeiul acordului informat a fiecărei persoane, aprobat de Comitetul de Etică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr. 86 din 21.06.2017 și investigat prin testele ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay), cele mai frecvent folosite teste întru evidențierea marcherilor virusului HVE. Pentru investigații au fost utilizate kituri de generația a III-ea pentru determinarea calitativă a anticorpilor IgG către virusul hepatitei virale E în ser uman pentru diagnostic *“in vitro”*. Prezumtiv serurile au fost separate de celulele sanguine pentru a evita hemoliză.

Principiul metodei (Metoda ELISA indirectă: placă acoperită cu antigen):

Kitul de reactivi folosește metoda imunoenzimatică (ELISA) de generația a treia pentru detectarea calitativă a anticorpilor de clasă IgG către virusul hepatitei E (anti-HVE) în ser sau plasmă umană. Plăcile de microtitrare din polistiren sunt pre-acoperite cu antigeni recombinanți, imunoreactivi, care codifică determinanții conservativi și imunodominanți ai tuturor celor patru subtipuri ale HVE, în procedura de incubare în două etape. Pe parcursul primei etape de incubare, anticorpii anti-HVE specifici, dacă sunt prezenți vor fi legați de antigene HVE pre-acoperite cu fază solidă. Godeurile sunt spălate pentru a elimina componentele nespecifice ale serului. În timpul celei de-a doua etape de incubare, anticorpi legați de orice complex de antigen-anticorp (IgG) format anterior vor fi detectați prin adăugarea anticorpilor policlonal specifici anti hlgH conjugați cu peroxidază de hrean (HRP-conjugat), iar conjugatul HRP nelegat este apoi îndepărtat prin spălare. Enzima captată pe faza solidă, care acționează asupra amestecului substrat/ crom-

gen, generează un semnal optic care este proporțional cu cantitatea de IgG anti-HVE prezentă în eșantion. O valoare limită permite ca densitatea optică să fie interpretată în rezultatele negative și pozitive anti-HVE IgG și validată în conformitate cu cerințele instrucțiunii la Kitul HVE IgG "Third generation Enzyme Immunoassay for the determination of IgG antibodies to Hepatitis E Virus in human serum and plasma", for "in vitro" diagnostic use only (DIA.PRO, Diagnostic Bioprobes SRL, Italia).

Materialele expuse în prezentul articol au fost consultate cu dr. hab. în medicină, profesorul universitar Constantin Spînu, specialist în virusologia medicală.

Rezultatele obținute. Probele de ser nedeterminate (echivoce) întru evitarea influenței inhibitorilor nespecifici, au fost prelucrate cu suspensie de Kaolină după o tehnologie originală, ulterior supuse investigațiilor repetate în reacția ELISA. *Principiul metodei* propuse constă în absorbția inhibitorilor nespecifici prin utilizarea soluției de Kaolină ($Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$), care conține lut alb, oxid de siliciu, aluminiu și apă. În procesul de prelucrare a serurilor se folosește soluția de Kaolină de 25% (0,25 gr Kaolină+1000 μl soluție fiziologică (1:5). Concomitent, se dizolvă 100 μl ser cercetat în 400 μl soluție fiziologică (1:5). ulterior în suspensia de Kaolină se adaugă serul diluat (1:10) și se menține timp de o oră la temperatura +18+25° C, periodic agitându-se, după care se centrifughează la 1000 rpm, timp de 10 minute.

După centrifugare se colectează serul în eprubete și se păstrează la temperatura + 4°C. În continuare, serul obținut se testează la prezența anti-HVE IgG prin metoda ELISA.

Pentru argumentarea celor expuse prezentăm datele obținute (tabelul 1) privind investigarea a 270 seruri sanguine, recoltate de la angajații ÎPC prin metoda prototip (ELISA) și cea propusă întru identificarea markerului anti-HEV IgG.

Rezultatele obținute demonstrează, că investigarea serurilor în ELISA prin metoda-prototip a evidențiat 44 persoane cu markerul anti-HVE IgG, la 6 persoane rezultatele au fost nedeterminate/neconcludente (posibil din cauza inhibitorilor nespecifici

prezenți în ser), iar pentru 220 persoane rezultatele au fost negative. Investigarea repetată a celor 6 seruri prezumtiv tratate ca indeterminate după metoda propusă în ELISA, care a inclus prelucrarea prezumptivă a lor cu suspensie de Kaolină a demonstrat foarte clar apartenența lor la "rezultatele negative". În ansamblu prin metoda propusă au fost identificate 44 (16,3%) persoane cu markerul anti-HVE IgG și 226 (83,7%) negative la prezența markerului nominalizat.

Rezultate suspecte nu au fost identificate. Concomitent, metoda prototip a demonstrat că, 44 (16,3%) persoane pozitive la markerul anti-HVE IgG, 6 (2,2%) cu rezultate suspecte (echivoce) și 220 (81,5%) cu rezultate negative (tabelul 1). Așadar, metoda propusă demonstrează o eficacitate sporită de identificare și evaluare a anticorpilor anti-HVE IgG în serul pacienților investigați prin ELISA cu absența rezultatelor suspecte (echivoce) și creșterea specificității [depozit AGEPI nr. s 2017 0125].

Cele 6 persoane cu rezultate neconcludente au fost înregistrate la 4 femei ori 66,7% și 2 cazuri (33,3%) s-au înregistrat în rândurile angajaților de gen masculin.

Din numărul total de 44 persoane cu rezultate pozitive 25 ori 56,8% s-au înregistrat la angajatele de sex feminin și 19 ori 43,2% la bărbați.

Repartiția pe grupurile de vârstă demonstrează, că cele mai multe cazuri s-au înregistrat în grupa 30-39 ani cu 9 cazuri (36,0 %) la femei și 8 (42,1%) la bărbați, urmată de angajații din grupa 40-49 ani cu 6 cazuri printre bărbați ori 31,5% și 9 (36,0%) în rândul angajatelor de gen feminin.

Cele mai multe cazuri de persoane cu anti-IgG HVE s-au înregistrat la ÎPC nr. 2, unde a fost identificat markerul nominalizat la 21 angajați inclusiv 11 femei și 10 bărbați, la ÎPC nr. 1 – la 14 persoane dintre care 11 femei și 3 bărbați. La ÎPC nr. 3 – 9 angajați inclusiv 3 femei și 6 bărbați la care s-a identificat markerul anti-HVE IgG.

Ancheta epidemiologică și chestionarea celor 44 angajați în contextul contactului la serviciu și la domiciliu cu animalele domestice (porcine, bovine, păsări etc.) ori materie primă de origine animalieră de la întreprindere a stabilit, că doar 5 persoane (2 angajați

Tabelul 1.

Rezultatele identificării și evaluării prin ELISA a markerului anti-HVE IgG în serul sanguin a angajaților de la întreprindere de procesare a cărnii prin metoda-prototip și cea propusă

Contingentul examinat cu risc sporit de infectare	Nr. de probe investigate	Identificarea markerului anti-HEV IgG											
		Metoda ELISA						Metoda propusă					
		Pozitive		Suspect (echivoc)		Negative		Pozitive		Suspect (echivoc)		Negative	
		Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs	%
Lucrătorii ÎPC	270	44	16,3±2,2	6	2,2±0,9	220	81,5±2,4	44	16,3±2,2	0	0	226	83,7±2,3

Tabelul 2.

Repartiția angajaților cu rezultat pozitiv la anti-IgG HVE de la ÎPC evaluate după sex și grupurile de vârstă

ÎPC	După sex				Grupa de vârstă (ani)											
	B		F		< 20		20-29		30-39		40-49		50-59		> 60	
	abs	%	abs	%	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F
Nr.1	3	15,7	11/1	44,0	-	-	-	2	1	5	2	3/1	-	-	-	1
Nr.2	10/2	5,2	11/2	44,0	-	-	1	-	6/2	4	2	5/1	-	2	1	-/1
Nr.3	6	3,1	3/1	12,0	-	-	1	-	1	-	2	1/1	-	1	2	1
Total	19/2	-	25/4	-	-	-	2	2	8/2	9	6	9/3	-	3	3	2/1

Remarcă: Numărătorul indică la rezultatele negative, iar numitorul la cele pozitive.

de gen masculi și 1 de sex feminin de la ÎPC nr.3 și respectiv 2 bărbați de la ÎPC nr.2) din cele 44 persoane au neglijat contactul direct la serviciu cu materia primă ori produsele finite pe motiv că prestează servicii de deservire a echipamentului, utilajului frigorific și tehnologic, conducător auto și derititoare în secția de producere. Totodată, cele 5 persoane au confirmat în cadrul anchetei epidemiologice că peste 10-13 ani la domiciliu se ocupă de creșterea și îngrijirea porcinelor, bovinelor, caprinelor și găinilor.

Ceilalți 39 angajați în virtutea atribuțiilor de serviciu au contact direct cu materia primă de origine animalieră în secțiile de tranșare, deflaxare, dezosare, semifabricate, ori după cum s-a stabilit la ÎPC nr. 2, că un angajat, poate fi implicat în mai multe operațiuni tehnologice concomitente cum ar fi: formatarea mezelurilor, umplerea membranelor cu carne tocată și revenirea la procedura de tranșare a cărnii de porcină/vită, de flaxare etc.

Rezultate similare au fost obținute și de alți savanți inclusiv din Portugalia, Suedia etc. expuse în publicațiile menționate [2,6,7,8].

Concluzii

1. În premieră în Republica Moldova a fost identificată seroprevalența markerului anti-HVE IgG în serul angajaților de la întreprinderile de procesare a cărnii, ceea ce demonstrează existența unui risc sporit de infectare cu virusul hepatitei virale E în rândul acestui grup de populație.

2. De menționat, că în acest studiu de comun cu metoda-prototip a fost utilizată o metodă originală de identificare a markerilor HVE în serul sangvin, fapt ce va conduce la sporirea sensibilității și specificității și în continuare a eficacității testului [depozit AGEPI nr. s 2017 0125].

3. Aceste circumstanțe demonstrează necesitatea continuării studiului cu identificarea și evaluarea prevalenței markerilor serologici ai hepatitei virale E în populația generală și în grupele cu risc sporit de infectare printre care și angajații întreprinderilor de

procesare a cărnii întru identificarea factorilor determinanți și perfectarea măsurilor de control și răspuns.

4. În contextul publicațiilor de ultima oră [5,6,7,8] privind identificarea markerilor virusului hepatitei E la donatorii de sânge un deosebit interes ar prezenta evaluarea riscului asociat transmiterii prin transfuzii de sânge și a produselor obținute a acestei infecții.

5. Soluționarea acestor probleme ar fortifica în viitor unele poziții din Programul Național privind securitatea transfuzională și autoasigurarea țării cu produse sangvine, 2017-2021 întru reducerea în continuare a morbidității prin hepatite virale.

Bibliografie

1. <http://www.rapidtest.com/index.php?i=HEV-IgG-ELISA-kit&id=156&cat=16>
2. Joao R. Mesquita, Mette Myrmel, Kathrine Steen-Johansen, Joakim Verbo and Maria S. J. Nascimento. *A Public Health initiative on hepatitis E virus epidemiology, safety and control in Portugal – study protocol*. BMC Infectious Diseases, 2016, 6, 17, 5 p.
3. HEV IgG Third generation Enzyme immunoassay for the determination of IgG antibodies to hepatitis E virus in human serum and plasma (DIA.PRO Bioprobes SRL Via G. Carduci n° 27,20099 Sesto San Giovanni (Milano)-Italy.
4. Pânteș V. *Hepatitele virale acute și cronice (actualități)*. Tipografia Sirius, Chișinău, 2009, 224 p.
5. Pânteș V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tabloul clinic, tratament și profilaxie)*. Tipografia "Sirius", Chișinău, 2014, 260 p.
6. Baylis S.A., Gartner T., Nick S., Ovemyr I., Blümel I. *Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States*. Vox Sang, 2012, 103, pp. 89-90.
7. Hewitt P.E., Ijaz S., Brailsford S.R., Brett R., Dicks S., Haywood B. et al. *Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in Southeast England*. Lancet, 2014, 384, pp. 1766-73.
8. Breda F., Cochicho I., Mesquita I.R., Bento A., Oliveira R.P., Louro E. et al. *First report of chronic hepatitis E in renal transplant recipients in Portugal*. I. Inject Dev Ctries., 2014, 8, pp. 1639-42.

MORBIDITATEA PRIN MALADII RESPIRATORII LA COPII

Rodica Pruteanu ¹- medic pediatru

Grigore Păun¹- dr. șt. med., șef DCSI

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Consultativ Specializat Integrat, Secția Consultativă Copii, Chișinău, Republica Moldova

Tel.: +373-79-46-31-45, pruteanur@mail.ru

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele evaluării morbidității respiratorii la copiii care se adresează ambulator în Departamentul Consultativ Specializat Integrat IMSP Institutul Mamei și Copilului. Aici se realizează servicii consultative la mai mult de 150000 de copii pe an. Se adresează copii din republică cu diferite probleme de sănătate. Din totalul copiilor adresați pe parcursul anului 2017 se constată o predominare a copiilor de la 1-5 ani, care reprezintă până la jumate din toate adresările și a copiilor sugari până la 30% cazuri. A fost înregistrată adresabilitatea mai redusă a copiilor în perioada neonatală - 2,4% cazuri și în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 5 – 18 ani care sunt înregistrați în 17% cazuri din toate adresările.

Un indice care reflectă demonstrativ influența bolilor cronice asupra economiei naționale, poate fi dinamica invalidității copiilor. Conform Centrului Național de Management în Sănătate (CNMS) din Republica Moldova (<http://cnms.md/en/rapoarte>), ponderea copiilor invalizi prin maladii respiratorii este de 3,83% (587 copii de vârsta 0-18 ani).

Sporirea accesului la servicii de sănătate poate fi un factor important de contribuție la ameliorarea unor indicatori în sănătatea copiilor din țară, pentru reducerea riscului de dezvoltare a dizabilităților cauzate de patologia bronho-pulmonară cronică.

Cuvinte-cheie: secția consultativă, copii, maladii respiratorii

Summary. Morbidity of respiratory diseases in children

The results of the assessment of respiratory morbidity in the children in ambulatory the consultative department, IMSP Institute of Mother and Child. Here, more than 150000 children are consulted per year. Children from the republic are addressed with various health problems. Of the total number of children consulted during 2017, there is a predominance of children aged 1-5, representing up to half of all infants. The lower addressability of children in the neonatal period was recorded – 2,4% of cases and among children aged 5-18 who are registered in 17% of all cases.

An index that demonstrates the impact of chronic illnesses on the national economy can be the dynamics of children's disability. According to National Center for Health Management of the Republic of Moldova, the proportion of disabled children with respiratory diseases is 3,83% (587 children aged 0-18 years).

Enhancing access to health services can be an important factor contributing to the improvement of children's health indicators in the country to reduce the risk of developing disabilities caused by chronic bronchial-pulmonary disease.

Key words: consultative section, children, respiratory diseases

Резюме. Заболеваемость респираторными заболеваниями у детей

Представлены результаты оценки респираторной заболеваемости у детей, которые были консультированы в Республиканском Консультативном отделе Института Матери и Ребенка. Здесь ежегодно консультируется более 150000 детей. Дети из республики сталкиваются с различными проблемами со здоровьем. Из общего числа детей, консультированных в 2017 году, преобладают дети в возрасте 1-5 лет, что составляет до половины всех детей и младенцев до 30%. Была зарегистрирована более низкая доля детей в неонатальном периоде - 2,4% случаев и среди детей в возрасте 5-18 лет до 17% всех случаев.

Индексом, демонстрирующим влияние хронических болезней на национальную экономику, может быть динамика инвалидности детей. По данным Национального Центра Здравоохранения Республики Молдова, доля детей-инвалидов с респираторными заболеваниями составляет 3,83% (587 детей в возрасте 0-18 лет).

Расширение доступа к медицинским услугам может стать важным фактором, способствующим улучшению показателей здоровья детей в стране для снижения риска развития инвалидности, вызванной хронической бронхиальной болезнью легких.

Ключевые слова: консультативный отдел, дети, респираторные заболевания

Introducere

Particularitățile stării de sănătate la copiii din țară este reprezentată prin indicii demografici ai sănătății. Un indicator major al stării de sănătate și al nivelului socio-economic este morbiditatea, care determină

nivelul igienic al condițiilor de existență și modul de viață a populației. Organizarea nerațională a activității acționează negativ asupra organismului – reduc capacitatea de adaptare și contribuie la apariția unor patologii [1,2].

Persoanele cu vârsta de până la 18 ani reprezintă o pondere de 36% din întreaga populație de pe glob [7]. În Republica Moldova, conform CNMS (anul 2007), copiii până la 18 ani constituiau o pătrime (918,9 mii) din populația totală.

Un număr mare de savanți menționează micșorarea catastrofală, în ultimii zece ani, a cotei copiilor sănătoși [5,9].

Frecvența și gravitatea îmbolnăvirilor dintr-o colectivitate de copii constituie dovada existenței factorilor nocivi în mediul dat și a rezistenței scăzute a organismului. Morbiditatea, ca o expresie statistică a patologiei colectivității într-o perioadă dată, constituie un indicator de seamă al stării de sănătate.

Aprecierea morbidității la copii merită atenție. Pentru a obține rezultate adecvate cu privire la starea de sănătate a copiilor se cere supravegherea medicală programată, triajul epidemiologic, examenele periodice și consultațiile clinice [6].

Indicii bolilor cronice în majoritatea cazurilor au o repartizare geografică deosebită, fapt care demonstrează persistența de lungă durată a factorilor nocivi sau altor neajunsuri în teritorii. Indicele invalidității copiilor în R. Moldova a sporit în ultimul deceniu, atingând cota de 16 cazuri la 1000 copii. Incidența sporită a bolilor netransmisibile, apariția lor la vârsta timpurie, cronicizarea frecventă cu stabilirea invalidității constituie o povară pentru societate, epuizând resursele umane și afectând economia națională [3,12].

Cauzele principale ale morbidității și invalidității la copii rămân, însă a fi maladiile cronice. Ele apar în urma epuizării rezervelor somatice ale organismului, care nu este în stare să stopeze declanșarea procesului patologic [4,13].

Conform CNMS în anii 2014-2017, prevalența și incidența morbidității respiratorii, inclusiv cea cronică (la 1000 elevi de vârstă respectivă) pentru țară a înregistrat date cu tendință de creștere.

Scopul studiului. Evaluarea morbidității pediatrice prin maladii respiratorii în Departamentul Consultativ Specializat Integrat, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Materiale și metode. Prezentăm rezultatele evaluării morbidității respiratorii la copiii care se adresează ambulator în Departamentul Consultativ Specializat Integrat IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Rezultate și discuții.

Sănătatea copilului reprezintă o totalitate de proprietăți ale organismului, rezultatele influenței familiei, educației și mediului ambiant, care asigură lipsa afecțiunilor cronice, a anomaliilor de dezvoltare, unor

situații, reacții și sindroame de risc pentru sănătate, suportarea rar a afecțiunilor acute prin manifestarea lejeră a debutului, o susținere psihologică adecvată și prezența măsurilor de stimulare a dezvoltării cu eliminarea sau corecția factorilor de risc pentru perioada ulterioară a vieții copilului. Ca un fenomen direct proporțional sănătății sau ca o reacție adversă a organismului este starea de boală, care este un rezultat al influenței exercitate de factorii mediului intern, condițiilor nesatisfăcătoare de mediu și de factorul social [8].

Secția Consultativă Copii al Departamentul Consultativ Specializat Integrat al IMSP Institutul Mamei și Copilului realizează servicii consultative la mai mult de 132.991 de copii pe an. Se adresează copii din republică cu diferite probleme de sănătate. Din totalul copiilor adresați pe parcursul anului 2017 se constată o predominare a copiilor de la 1-5 ani, care reprezintă până la jumate din toate adresările și a copiilor sugari până la 30% cazuri. A fost înregistrată adresabilitatea mai redusă a copiilor în perioada neonatală - 2,4% cazuri și în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 5 – 18 ani care sunt înregistrați în 17% cazuri din toate adresările.

Morbiditatea respiratorie la copiii consultați se identifică prin infecții respiratorii virale acute, pneumonii în 87% cazuri, bronșite obstructive în 79% cazuri, dar și prin procese cronice bronho-pulmonare în 18% cazuri. Copiii sunt în stare generală cu diferită severitate. La ei a fost apreciată și insuficiența respiratorie cu prezența semnelor critice de afectare pulmonară (cianoză, dispnee, tahipnee, tiraj costal). Cele mai frecvente forme clinice ale procesului inflamator pulmonar au fost: în focar – la 72,7% cazuri, fiind constatate în 46,4% cazuri afectare bilaterală.

Pneumonii segmentare cu component atelectatic diagnosticate la - 18,2% cazuri. La toți acești pacienți afectarea pulmonară a fost evaluată gravă, cu evoluția trenantă a maladiei, care a fost indicație pentru ulterioară internare în staționar. Sindromul bronhoobstrucțiv a fost relatat în 88% cazuri.

Copiii consultați la nivelul trei de asistență medicală, sunt frecvent diagnosticați cu situații complexe a stării de sănătate și deseori cu comorbidități. Morbiditatea bronhopulmonară la acești copii frecvent este asociată cu afecțiunile ORL în 45,5% cazuri, afecțiuni digestive – 45,5% cazuri, afecțiuni cardiovasculare și neurologice în a câte 40,9% cazuri, maladii alergice – 36,4% cazuri, afecțiuni ale sistemului nefroulinar – 12% cazuri, dereglări endocrine – 9,1% cazuri (figura 1).

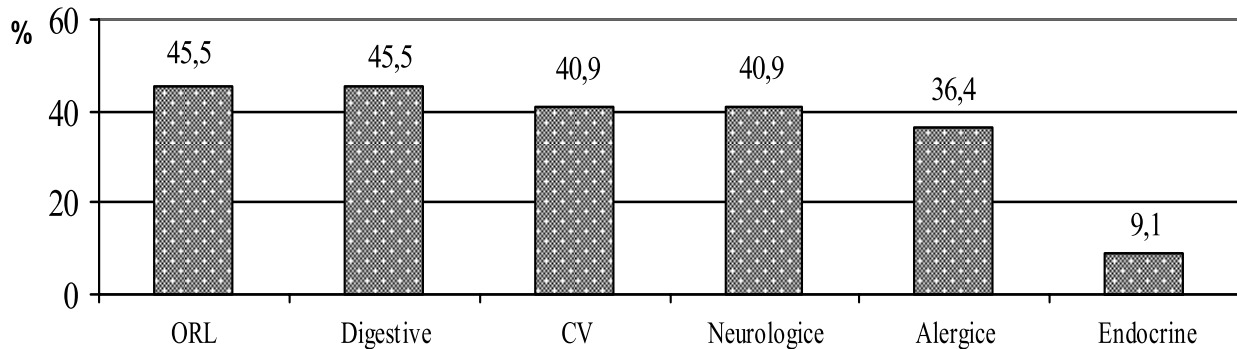


Fig. 1 Morbiditatea la copiii examinați

Din afecțiunile ORL mai frecvent au fost înregistrate procesele cronice în amigdalele palatine, otitele, sinuzite (tabela 1). Printre afecțiunile digestive tulburările de nutriție au fost apreciate mai mult de 30% cazuri, de rând cu sindromul de malabsorbție intestinală și problemele tractului digestiv superior constatate în a câte 13% cazuri.

Afectarea severă pulmonară a indus implicarea sistemului cardiovascular prin realizarea hipertenziei pulmonare secundare la mai mult de 20% din acești copii, agravată și prin persistența malformațiilor congenitale de cord întâlnite în 31,8% cazuri. În 40,9% cazuri au fost diagnosticați cu retard în dezvoltarea neuropsihică. Iar afecțiunile alergice - în majoritatea cazurilor manifestate prin dermatita atopică 36,4% cazuri.

Un indice care reflectă demonstrativ influența bolilor cronice asupra economiei naționale, poate fi dinamica invalidității copiilor. Rezultatele studiilor internaționale au contribuit la aprecierea invalidității respiratorii la copii în multe țări, astfel confirmând actualitatea problemei [11].

Copiii consultați sunt înregistrați cei cu diferite grade de invaliditate, printre care și din contul afecțiunilor bronho-pulmonare. Afecțiunile bronho-pulmonare cu impact de a dezvolta dizabilitate sunt: astmul bronșic, malformațiile congenitale, procesele cronice bronho-pulmonare cu pneumofibroză, pneumopatiile interstițiale. În anul 2014 au fost înregistrați 1,8% co-

pii cu grade de dizabilitate din totalul copiilor adresați în Departamentul Consultativ Specializat Integrat IMC (figura 2), depășind valoarea de 2% în anii 2015 și 2016 și egală cu 1,86% de copii invalizi în anul 2017.

Din toate cazurile de invaliditate în urma bolilor cronice respiratorii la copii astmul bronșic constituie 70% cazuri [10,11]. Luând în considerare datele din literatură [11], în 40-50% cazuri maturii invalizi au debutul bolii din copilărie.

Conform datelor OMS, în lume, 10% din toată populația sunt invalizi prin bolii somatice, dintre care 120 mln. sunt copii [7].

Conform CNMS din Republica Moldova, ponderea copiilor invalizi prin bolii respiratorii este de 3,83% (587 copii de vârsta 0-18 ani).

Concluzii

1. Sporirea accesului la servicii de sănătate poate fi un factor important de contribuție la ameliorarea unor indicatori în sănătatea copiilor din țară.

2. Din structura adresabilității copiilor se distinge o predominanță a grupelor de copii sugari și de la 1-5 ani. Dizabilitatea copiilor se raportează la gradul profilaxiei timpurii a leziunilor respiratorii, caracterul complicațiilor pleuro-pulmonare și la gradul de colaborare. Se cere intensificarea managementului profilaxiei bolilor, pentru reducerea riscului de dezvoltare a dizabilităților cauzate de patologia bronho-pulmonară cronică.

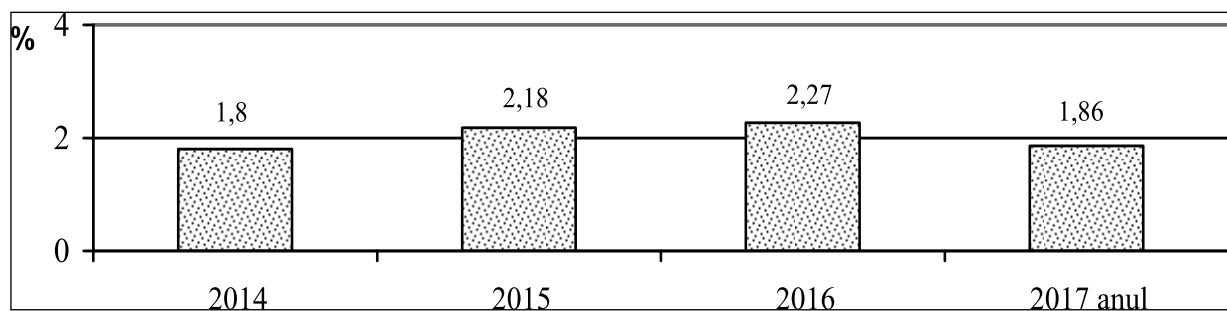


Fig. 1 Dizabilitatea din totalul copiilor adresați în Departamentul consultativ IMC pe perioada anilor 2014-2017

Bibliografie.

1. Probleme actuale ale sănătății populației și reformei asistenței medicale. Chiș., 2000, p. 65- 67
2. Friptuleac Gr., Evaluarea calității aerului din încăperi și impactul asupra morbidității prin maladiile organelor sistemului respirator. Ghidul: Activități practice la cursul Promovarea sănătății, MS RM, USMF „N. Testemițanu”, Medicina, Chișinău, 2006, 224 p.
3. Friptuleac Gr.. Ecologia umană. Medicina, Chișinău, 2006, 295p
4. Gutțul A. Starea sănătății și a dezvoltării fizice a copiilor. Tip. centrală, Chișinău, 2001, 120p
5. Maistrenco G. Starea de sănătate a elevilor orașului Chișinău și factorii ce o influențează. Anale șt. ale USMF “N. Testemițanu”, Chișinău, 2001, vol. 2, p. 25–28
6. Popușoi E., Calmîc V. Cu privire la măsurile de optimizare a educației pentru sănătate și promovare a modului sănătos de viață. Problemele actuale ale sănătății populației și reformei asistenței medicale. Chișinău, 2000, p. 126-128
7. The WHO Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the WHO.
8. Tintiuc D., și alții. «Sănătatea publică și managementul», Medicina, Chișinău, 2002, 719p
9. Война ТИ. и др. Физиолого-гигиенические аспекты адаптации учащихся первых классов к обучению в школе. Mat. Conf. Șt. Pract. Naț., Chișinău, 2004, p. 47-54
10. Геппе Н.А.. Инвалидность при бронхиальной астме у детей. Пульмонолог., 2008, 32-36с
11. Коренев Я.М., Богмат Л. Ф., Толмарева О.Р. Структура инвалидизации детей и лиц молодого возраста с хроническими соматическими заболеваниями. Ж. Лікарська справа, Харьков, 2002, nr. 3-4, 35с.
12. Опопол Н, Эколого-гигиенич. мониторинг: проблемы и решения. Кишинев, 2001, 238 с
13. Цельковская Н.Ю. Социально-гигиенические факторы и здоровье детей. Пульмонология, 2001, nr. 2, с. 58-60.

PARTICULARITĂȚILE INDICILOR ECOCARDIOGRAFICI ȘI A TESTULUI DE EFORT LA PACIENȚI DUPĂ ANGIOPLASTIA CORONARIANĂ

**Dumanschi Carolina - dr. șt. med., cercet. șt.,
Ivanov Victoria - dr. hab. șt. med., prof. cercet., Simionov Lilia - dr. șt. med.**

IMSP Institutul de Cardiologie
Email: carolina_dumanschi@yahoo.com

Rezumat

În acest studiu s-a demonstrat eficiența angioplastiei coronariene cu implantarea stentului pentru a rezolva problema stenozei coronariene. Pacienții la vizite repetate s-au evaluat prin ecocardiografie și testul de efort. Astfel, la fiecare etapă, pacienții au avut o creștere a toleranței la efort, fiind cu tendința de elevare, iar rata pacienților cu test pozitiv a scăzut semnificativ după procedura de angioplastie coronariană. Datele ecocardiografice arată o ameliorare a cineticii miocardice și a fracției de ejeecție a ventriculului stâng.

Cuvinte cheie: angioplastie coronariană, test de efort.

Summary. Particularities of ecocardiographic indicators and of effort test of the patients after coronary angioplastia.

In this study, the effectiveness of coronary angioplasty with stent implantation was demonstrated to solve the problem of coronary artery stenosis. Patients on repeated visits were evaluated by echocardiography and exercise test. Patients had an increase in exercise tolerance, with an elevation trend at each stage, and the rate of positive test patients declined significantly after coronary angioplasty. Echocardiographic data show improvement in myocardial kinetic region and ejection fraction of the left ventricular.

Key words : coronary angioplasty, exercise test.

Резюме. Особенности эхокардиографических показателей и тест усилия у пациентов после коронарной ангиопластики.

В этом исследовании была продемонстрирована эффективность коронарной ангиопластики с имплантацией стента для решения проблемы стеноза коронарной артерии. Пациенты на повторные посещения оценивались с помощью эхокардиографии и тест с нагрузкой. Пациенты имели увеличение толерантности к физической нагрузке с тенденцией к повышению на каждом этапе, а частота пациентов с положительным тестом значительно

снизилась после процедуры коронарной ангиопластики. Эхокардиографические данные показывают улучшение в кинетике миокарда и фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: коронарная ангиопластика, тест с нагрузкой.

Introducere. Bolile coronariene sunt una dintre cele mai frecvente probleme medicale și cel mai important motiv de decese în lume [1]. Dacă tratamentul medical este nereușit, angioplastia coronariană (PCI) este considerată o măsură eficientă de tratament în această situație [2]. Angina pectorală se referă la disconfortul toracic, care este clasic retrosternal, declanșat de efort și eliberat prin repaus sau nitrați în câteva minute. Este asociată cu o morbiditate pe termen lung și are efecte grave asupra calității vieții. Opțiunile de tratament includ terapia medicală, angioplastia coronariană și chirurgia prin by-passul arterei coronare (CABG) [3]. Gestionarea inițială a bolii coronariene include modificarea stilului de viață și terapia medicamentoasă, care au ca scop reducerea ischemiei miocardice și prevenirea infarctului miocardic. Întrucât mulți pacienți rămân simptomatici, au fost dezvoltate metode mecanice de îmbunătățire a fluxului de sânge coronarian - revascularizarea coronariană. În 1964 au fost efectuate primele proceduri de revascularizare miocardică prin by-pass aorto-coronarian, iar treisprezece ani mai târziu prima intervenție coronariană percutanată (PCI). Între timp PCI a devenit una dintre cele mai utilizate intervenții terapeutice în boala coronariană, iar progresul a dus la un declin constant a evenimentelor adverse periprocedurale, la rezultate excelente în ambele tehnici de revascularizare. Eficacitatea PCI în comparație cu terapia medicamentoasă la pacienții cu angină pectorală stabilă a fost descrisă în mai multe trialuri clinice randomizate (COURAGE, MASS II, FAME-II), meta-analize și registre [4]. Cu strategia PCI (în 90 de minute de la prezentarea către un departament de urgență a infarctului miocardic cu supradenivelare în segmentul ST), anticoagularea și monitorizarea continuă a permeabilității coronariene, s-au obținut reduceri remarcabile ale mortalității cardiovasculare în țările cu venituri mai mari. Deci, se pune întrebarea dacă tehnologia mai avansată și stenturile mai sofisticate vor fi răspunsul în cadrul populației cu comorbidități și vârstă în creștere [5,6]. Puel și Sigwart, în 1986, au implantat primul stent coronarian reducând incidența restenozei angiografice. Primele stenturi erau stenturi metalice goale. Primele stenturi de eliberare a medicamentului care urmau să fie aprobate au fost acoperite cu paclitaxel sau sirolimus. Deoarece aceste stenturi au venit cu o mulțime de promisiuni, dar și cu risc de tromboză, următorul pas a fost stenturile biodegradabile [7]. Testul de stres

de rutină este utilizat în mod obișnuit după intervenția coronariană percutanată pentru a detecta restenoza in-stent sau rezultatele procedurii suboptimale [8]. Unele studii au arătat în mod constant că evaluările rutină prin testul de efort după PCI au un randament scăzut de diagnosticare [9,10]. După angioplastia coronariană se îmbunătățește fracția de ejeție și funcția diastolică ale ventriculului stâng [11].

Scopul studiului. Evaluarea indicilor paraclinici (ecocardiografia, testul de efort) după angioplastia coronariană (PCI).

Material și metode. Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului au fost selectați 120 de pacienți cu angină pectorală stabilă care au urmat tratament de revascularizare a miocardului prin angioplastie coronariană cu implant de stent.

Testul cu efort fizic la cicloergometru sau treadmill. Testul de efort a fost efectuat folosind protocolul Bruce sau Bruce modificat în dependență de condiția fizică a pacientului. Testul treadmill a fost cuantificat în METs, iar la cicloergometru în Watts (W). Electrocardiograma în timpul testului de efort s-a înregistrat continuu cu printare la intervale de timp stabilite.

Ecocardiografia a fost efectuată la aparatul Siemens Sonoline Versa Plus folosind regimul M-mode, ecocardiografia bidimensională și doppler color. S-au determinat următorii indici: dimensiunea cavității atrului stâng (AS), atrului drept (AD), diametrul telesistolic ale ventriculului stâng (DTSVS), diametrul telediastolic ale ventriculului stâng (DTDVS), ventriculul drept (VD), grosimea peretelui posterior VS (PPVS), septului interventricular (SIV) și fracția de ejeție VS (FE) calculată după metoda Teilholz.

Coronarografia s-a fost efectuată cu ajutorul angiografelor „Coroscop Plus” (SIEMENS, Germania) și „Innova 2100 IQ” (General Electric, SUA) dotat cu sistem digital de prelucrare a imaginii. Pentru angioplastie au fost folosite următoarele endoproteze aprobate spre utilizare de ISO (Organizația Internațională de Standardizare) și FDA (Food and Drug Administration): stenturi metalice – Vision (Abbott, SUA), Driver/Integrity (Medtronic, SUA); Liberté (Boston, SUA), KANAME (Terumo), INTEGRITY (Medtronic); stenturi farmacologic active – CYPHER (Cordis, SUA) – substanța activă sirolimus, PROMUS (Boston Sc, SUA) sau XIENCE V (Abbott, SUA) – substanța activă everolimus, Resolute INTEGRITY (Medtro-

nic) - substanța activă zotarolimus, Nobori (Terumo)
 - substanța activă biolimus, ABSORB - stenturi bioabsorbabile (BVS Abbott), IRIST (IHT Cordynamic)
 - substanța activă simvastatina.

Criteriile de includere: pacienți cu angină pectorală stabilă, care au urmat procedura de angioplastie coronariană percutană cu implantarea stentului.

Criteriile de excludere:

- sindron coronarian acut, infarct miocardic acut,
- administrarea concomitentă a altor medicamente cu efect de eliberare a NO, cum ar fi nebivolol, carvedilol,
- flux coronarian încetinit după PCI,
- creatinina >130 mcmol/l,
- insuficiența cardiacă avansată (clasa IV NYHA),
- maladii hepatice active,
- hipersensibilitate la statine.

Pacienții s-au aflat la tratament în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie și au fost sub observație 12 luni, cu evaluare la diferite etape: etapa I – pre-PCI, etapa II – post-PCI (24 ore), etapa III – la 1 lună după PCI, etapa IV – la 3 luni după PCI, etapa V – la 6 luni după PCI și etapa VI – la 12 luni după PCI. Datele obținute au fost supuse analizei statistice. Pentru procesarea statistică s-au utilizat: indicele t-Student, ANOVA, indicele χ^2 -Pearson. Variabilele categorice au fost prezentate ca procent sau număr. În analiza variabilelor categorice între grupe s-a folosit testul chi-patrat (χ^2). Testul exact Fisher s-a folosit în cazul frecvenței <5. Variabilele continue au fost exprimate ca medie \pm DS (devierea standard) și pentru compararea între grupe a variabilelor continue s-a aplicat testul t-Student, ANOVA.

Rezultate. Din numărul total de pacienți incluși în studiu 80% (96) au constituit bărbați și 20% (24) - femei (Tabelul 1). Vârsta medie a pacienților a constituit $59 \pm 0,63$ (diapazonul 39-74 ani). 20% (24) de pacienți au constituit cei cu diabet zaharat, 10,0% (12) din pacienți erau cu alterarea toleranței la glucoză și 13,4% (14) erau cu glicemia „a jeun” modificată. Fumători curenți au fost 4,2% (5) pacienți. Un număr relativ mare de pacienți aveau anamneza eredocolaterală agravată 47,5% (57) și patologie cardiacă prematură (B < 55 ani, F < 65 ani) - 32,5% (39). Nivelul mediu al colesterolului (CT) la etapa inițială a fost $4,95 \pm 0,12$ mmol/l; trigliceridelor (TG) $-2,02 \pm 0,14$ mmol/l; HDL-colesterolul (HDL-C) - $1,89 \pm 0,02$ mmol/l și LDL-colesterol (LDL-C) - $3,09 \pm 0,04$ mmol/l.

Tabelul 1

Caracteristica lotului general de studiu

Indice	Valoare
Vârsta medie, ani (M \pm m)	59 \pm 0,63
Bărbați, % (n)	80 (96)
Femei, % (n)	20 (24)
DZ, % (n)	20 (24)
Alterarea toleranței la glucoză % (n)	10,0 (12)
Glicemia „a jeun” modificată % (n)	13,4 (14)
Fumători curenți, % (n)	4,2 (5)
IMC, kg/m ² (M \pm m)	26,7 \pm 0,23
CT, mmol/l (M \pm m)	4,95 \pm 0,12
TG, mmol/l (M \pm m)	2,02 \pm 0,14
HDL-C, mmol/l (M \pm m)	1,89 \pm 0,02
LDL-C, mmol/l (M \pm m)	2,84 \pm 0,09
Anamneza eredocolaterală agravată % (n)	47,5 (57)
Patologie cardiacă prematură % (n)	32,5 (39)
Alte probleme cardiace % (n)	6,7 (8)

Notă: DZ – diabet zaharat, CT – colesterolul total, TG – trigliceride; HDL-C - lipoproteinelor cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteinelor cu densitate joasă

Diagnosticul de hipertensiune arterială (HTA) a lipsit la 15% (18) (Tabelul 2). La restul pacienților hipertensiunea arterială a fost de diferit grad cu prevalarea gr.II și III - 41,7% (50) și 40,0% (48) de pacienți. Doar 32,5% (39) administrau sistematic tratament antihipertensiv. Angină pectorală în CF I-II au fost 13,3% (16), CF III - 81,7% (98) din pacienți și CF IV- 5,0% (6). Pacienți care anterior au suferit infarct miocardic cu unda Q au fost 41,7% (50) și non Q - 8,3% (22). Revascularizare anterioară prin PCI au avut 9,2% (11), prin by-pass aortocoronarian 0,8% (1). Cu patologia vasculară periferică au fost 2,6% (3).

Particularitățile parametrilor ecocardiografici. Evoluția parametrilor ecocardiografici a avut loc în felul următor (Tabelul 3). AS la etapa de 6 luni a crescut la $42,35 \pm 0,49$ mm ($p > 0,05$), la 12 luni la $42,77 \pm 0,52$ mm față de inițial $41,7 \pm 0,45$ mm ($p > 0,05$). La etapa de 12 luni DTDVS a crescut la fel nesemnificativ față de inițial ($52,72 \pm 0,52$ mm) la $53,58 \pm 0,76$ mm. O ușoară regresie a fost pentru SIV la 12 luni $11,17 \pm 0,14$ mm vs $11,48 \pm 0,22$ mm inițial ($p > 0,05$).

Tabelul 3

Particularitățile parametrilor ecocardiografici

ECOCCG	Pre PCI		6 luni		P	12 luni		P
	M	m	M	m		M	m	
AS, mm	41,7	0,45	42,35	0,49	>0,05	42,77	0,52	>0,05
DTDVS, mm	52,72	0,52	54,04	0,74	>0,05	53,58	0,76	>0,05
SIV, mm	11,48	0,22	13,64	1,44	>0,05	11,17	0,14	>0,05
PPVS, mm	10,65	0,13	11,12	0,17	>0,05	11,13	0,49	>0,05
FE VS %	53,5	0,83	53,3	1,23	>0,05	54,45	0,93	>0,05
VD, mm	27,73	0,42	27,32	0,32	>0,05	28,06	0,51	>0,05
AD, mm	41,0	0,45	42,06	0,45	<0,05	42,21	0,5	<0,05
Normokinezie %,n	52,5 (63)		55,4(41)		>0,05	56,9(41)		<0,05
Hipokinezie %, n	28,3 (34)		24,3(18)		>0,05	26,4(19)		>0,05
Akinezie %, n	20 (24)		18,9(14)		>0,05	18,1(13)		>0,05
Diskinezie %, n	4,2 (5)		2,7(2)		>0,05	4,2(3)		>0,05
Anevrism VS %, n	7,5 (9)		5,4(4)		>0,05	6,9(5)		>0,05
Afectarea relaxării %, n	49,2 (59)		23,0(7)		<0,05	29,2(21)		<0,05

Notă: AS - atriul stâng, DTDVS - diametrul telediastolic a ventriculului stâng, SIV- septul interventricular, PPVS - peretele posterior ventriculului stâng, FE - fracția de eiecție a ventriculului stâng, VD - ventriculul drept, AD - atriul drept.

Indicii PPVS au crescut ușor, astfel la 12 luni fiind $11,13 \pm 0,49$ mm față de $10,65 \pm 0,13$ mm ($p > 0,05$). Dacă ne referim la fracția de eiecție media sa la etapa inițială a fost $53,5 \pm 0,83$ mm, la 6 luni ($53,3 \pm 1,23$ mm) și la 12 luni, fiind $54,45 \pm 0,93$ mm vs $53,5 \pm 0,83$ mm inițial ($p > 0,05$). Media VD la etapa inițială a fost $27,73 \pm 0,42$ mm, apoi la etapa de 6 luni $27,32 \pm 0,32$ mm și la 12 luni $28,06 \pm 0,51$ mm ($p > 0,05$). Media AD a crescut de la $41,0 \pm 0,45$ mm la $42,06 \pm 0,45$ mm la 6 luni și la $42,21 \pm 0,5$ mm ($p > 0,05$). Pacienții care au urmat procedura de angioplastie coronariană au înregistrat

rezultate mai bune în dinamică la nivel de cinetică regională, afectarea relaxării VS. Astfel, pacienți în normokinezie au ajuns de la etapa inițială $52,5\%$ (63) la $56,9\%$ (41) la un an ($p < 0,05$). Au scăzut indicii hipokineziei de la $28,3\%$ (34) la $24,3\%$ (18) la 6 luni și la $26,4\%$ (19) la 12 luni ($p > 0,05$). Indicii akineziei au scăzut de la 20% (24) la $18,9\%$ (14) la 6 luni și la $18,1\%$ (13) la 12 luni ($p > 0,05$). Afectarea relaxării semnificativ a fost îmbunătățită de la $49,2\%$ (59) inițial la $23,0\%$ (17) la 6 luni și $29,2\%$ (21) la 12 luni ($p < 0,01$).

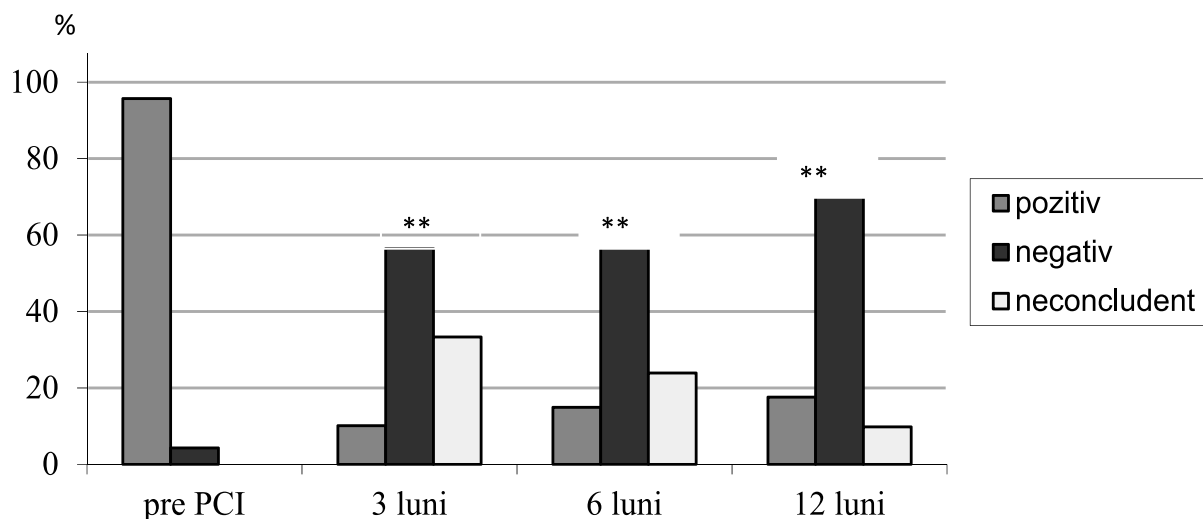


Fig. 1. Datele testului de efort fizic la diferite etape

Notă: ** - $p < 0,01$; - semnificația statistică față de nivelul inițial (pre PCI)

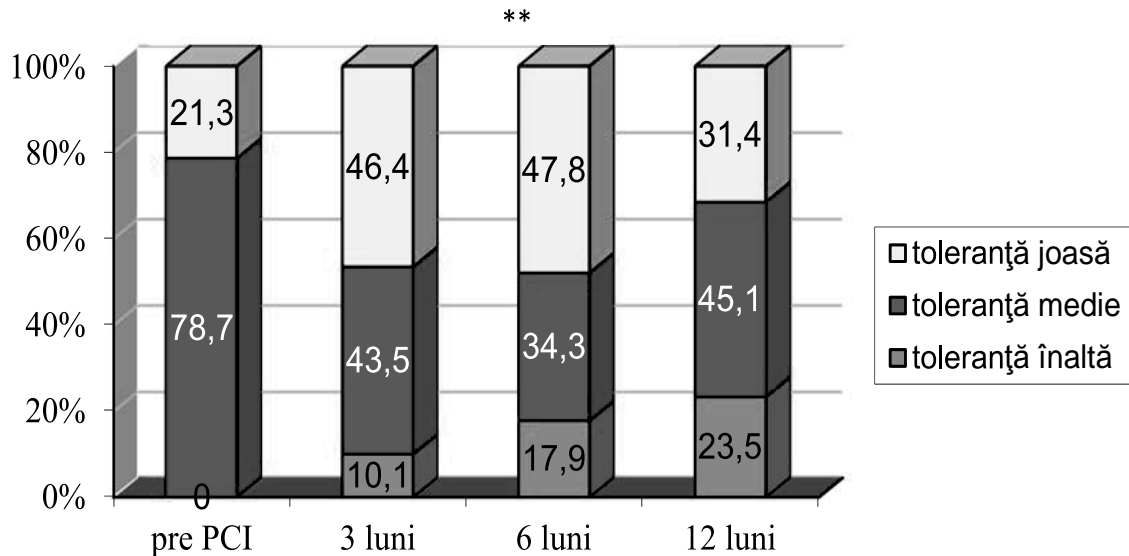


Fig. 2. Toleranța pacienților la testul de efort fizic la diferite etape
 Notă: ** - $p < 0,01$; - semnificația statistică față de nivelul inițial (pre PCI)

Tabelul 2

Caracteristica clinică a lotului general de studiu

HTA, % (n) – 0	15 (18)
HTA gr. I	3,3 (4)
HTA gr. II	41,7 (50)
HTA gr. III	40,0 (48)
Tratament anterior HTA % (n)	60 (72)
Tratament sistematic HTA % (n)	32,5 (39)
Atingerea valorilor țintă % (n)	39,9 (47)
IC I-II NYHA % (n)	90,8 (109)
IC III NYHA % (n)	9,2 (11)
Angină pectorală stabilă % (n):	100 (120)
CF I -II % (n)	13,3 (16)
CF III % (n)	81,7 (98)
CF IV % (n)	5,0 (6)
IM în anamneză	
Cu unda Q % (n)	41,7 (50)
Non Q % (n)	8,3 (22)
PCI anterior % (n)	9,2 (11)
By-pass aortocoronarian anterior % (n)	0,8 (1)
Patologia vasculară periferică % (n)	2,6 (3)

Notă: HTA – hipertensiune arterială, IC – insuficiență cardiacă, CF – clasa funcțională, IM – infarct miocardic

Particularitățile parametrilor testului de efort.

Ponderele pacienților la etapa pre PCI, adică 95,7% (45) au avut testul de efort pozitiv. La etapa de 3 luni după angioplastia coronariană numărul pacienților cu testul pozitiv a scăzut statistic semnificativ ($p < 0,01$) la 10,1% (7), aceasta însemnând că a crescut numărul

pacienților cu testul negativ la 56,5% (39) sau neconcludent la 33,33% (23). Ulterior peste 6 luni după angioplastie a crescut la 61,2% (41) rata pacienților cu testul negativ ($p < 0,01$). La ultima etapă, la 12 luni pacienți cu testul negativ au fost 72,5% (37) (Figura 1)

Testul de efort a fost interpretat în felul următor: < 75 W / < 6 METs – toleranță joasă, > 75 W / > 6 METs – toleranță medie, > 125 W / > 8 METs – toleranță înaltă.

În ceea ce privește toleranța joasă la efort a pacienților a fost la etapa inițială 21,3% (10) și cu toleranță medie la 78,7% (37). Nu au fost pacienți cu toleranță înaltă la efort la etapa inițială. La etapa de 3 luni pacienți cu toleranță înaltă au fost deja 10,1% (7), care s-a ridicat la 17,9% (12) la 6 luni și la 12 luni la 23,5% (12) ($p < 0,01$). Pacienți cu toleranță medie la etapa pre PCI au fost majoritatea 78,7% (37), iar la 12 luni datorită trecerii unui număr de pacienți și în partea pacienților cu toleranță înaltă, care inițial nu era, numărul lor a fost de 45,1% (23). Pacienți cu toleranță joasă au fost la etapa de 12 luni - 31,4% (16) (Figura 2).

Concluzii. Toți pacienții incluși în studiu ($n = 120$) prezentau angină pectorală stabilă, majoritatea, 81,7%, constituind-o pacienții cu CF III. Putem afirma că îmbunătățirea clinică la pacienții care au urmat procedura de revascularizare coronariană prin stentare a fost evidentă. Astfel testul de efort care inițial preponderent era pozitiv a trecut ulterior semnificativ într-un test negativ sau neconcludent. Iar rata testului de efort negativ care inițial era foarte mică a crescut semnificativ în următoarele etape după angioplastie.

Dacă ne referim la fracția de ejeție media sa la etapa inițială a fost bună pentru pacienți și aceste date s-au menținut la 6 luni și chiar îmbunătățindu-se la 12 luni.

Bibliografie

1. Rahmani M., Mollashahi L. *Depressive symptoms and health-related quality of life: The Heart and Soul Study*. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences, 2013, 15, pp. 34–37
2. Barakate M., Hemli J., Hughes C., Bannon P., Horton M. *Coronary artery bypass grafting (CABG) after initially successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A review of 17 years experience*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2003, 23, pp. 179–186.
3. Malik I. *What is the role of coronary angioplasty and stenting in stable angina?* BMJ, 2016, 352. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i205>.
4. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G. G. et al. *Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis*. BMJ, 2014, 348, pp. 3859.
5. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network. Sophia Antipolis*. Brussels and European Society of Cardiology, 2012, p. 44.
6. *40 years of percutaneous coronary intervention: where next?* Volume Lancet, 2017, 390, nr. 10096, p. 715.
7. Nilkanth Chandrakant Patil, Veena Nanjappa. *Coronary angioplasty: Back to the future*. CURRICULUM IN CARDIOLOGY, 2017, vol. 3, p. 44-52.
8. Simina R. Luca, Maria Koh, Feng Qiu et al. *Stress testing after percutaneous coronary interventions: a population-based study*. CMAJ, 2017, 5(2), pp. 417-423.
9. Harb S. C., Cook T., Jaber W. A. et al. *Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: Are outcomes altered?* Arch Intern Med., 2012, 172, pp. 854–61.
10. Peterson T., Askew J. W., Bell M. et al. *Low yield of stress imaging in a population-based study of asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention*. Circ Cardiovasc Imaging., 2014, 7, pp. 438–45.
11. Nozari Y. L., Oskouei N. J., Khazaeipour Z. *Effect of elective percutaneous coronary intervention on left ventricular function in patients with coronary artery disease*. Acta Med Iran., 2012, 50(1), pp. 26-30.

EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII LA PACIENTELE CU CANCER DE GLANDĂ MAMARĂ SUPUSE TRATAMENTULUI COMPLEX

Urechi Virgiliu – șef secție Radioterapie N4 (brahiterapie)¹, masterand²

¹IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

²Școala de Management în Sănătate Publică USMF “Nicolae Testemițanu”

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

Rezumat:

Au fost studiate și prezentate metodele de evaluare a calității vieții (CV) la pacientele cu cancer de glanda mamară supuse tratamentului complex, după diferite tipuri de intervenții chirurgicale, ce se efectuează utilizând diferite chestionare generale cu adăugarea modulului specific.

Cuvinte-cheie: cancer de glanda mamară, calitatea vieții, chestionare.

Summary. The assessment of quality of life in patients with mamary cancer with complex treatment (review of literature)

Have been studied and presented methods of assessing the quality (QoL) of life in breast cancer patients undergoing complex treatment after different types of surgery using different general questionnaires with the addition of the specific module.

Key words: breast cancer patients, quality of life, questionnaires.

Резюме. Оценка качества жизни у больных раком молочной железы в комплексном лечении (обзор литературы)

Были изучены и представлены методы оценки качества жизни (КЖ) пациенток с раком молочной железы, подвергающихся комплексному лечению после различных видов хирургического вмешательства, с использованием разных общих опросников с добавлением специального модуля.

Ключевые слова: рак молочной железы, качество жизни, опросники.

Introducere: Incidența cancerului mamar ocupă primul loc printre tumorile maligne ale organelor reproductivă la femei, atât după hotare, cit și în Republica Moldova [1, 2, 3, 4, 5].

Tratamentul cancerului glandei mamare este individualizat, mai frecvent fiind cel complex specific, ce îmbină în sine intervenția chirurgicală, radioterapia și terapia medicamentoasă [6, 7, 8, 9].

Abordarea modernă în chirurgia cancerului glandei mamare, ce a dus la reducerea volumului intervenției și conservarea celei mai mari părți a sânului în cazul tumorilor mici (2 cm) și a absenței metastazelor îndepărtate [10] a redus o serie de complicații grave la paciente, cum ar fi: edemul membrelor superioare, umărul rigid, tulburarea de sensibilitate, hiperestezia și o serie de tulburări funcționale a membrelor superioare [11, 12]. Cu toate acestea, nu există încă un consens asupra modulului în care acest lucru va afecta CV [13, 14, 15].

Scopul: analiza diferitor chestionare de evaluare a calității vieții la pacientele cu cancer de glanda mamară, după tratament complex specific, supuse diferitor tipuri de tratament chirurgical.

Material și metode: Materialul cercetat a constituit diferite tipuri de chestionare generale cu adăugarea de modul specific în ceea ce privește evaluarea ca-

lității vieții la pacientele cu cancer de glanda mamară, supuse tratamentului complex.

Rezultate: Problema CV a pacientelor, care au suportat tratament complex în legătură cu cancer de glanda mamară, este actuală de foarte mult timp. Conceptul de “calitate a vieții” al pacientului, care a apărut pentru prima dată în *Iudex Medicus* în 1977, este utilizat pe scară largă în medicina de peste hotare și implică o descriere integrată a funcționării fizice, psihologice / emoționale și sociale a unei persoane [16]. În Federația Rusă, precum și în Europa, CV este percepută ca o caracteristică integrală a funcționării fizice, psihologice, emoționale și sociale a pacientului, bazată pe percepția sa subiectivă [17].

Cercetătorii americani definesc CV ca bunăstare fizică, emoțională, socială, financiară și spirituală a unei persoane [18].

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, CV este definită ca „percepțiile indivizilor asupra situațiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile necesități, standarde și aspirații” (OMS, 1998).

O definiție mai practică a fost propusă în 1993 de Revicki și Kaplan: calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității și care se exprimă prin-

tr-un singur indice ponderat – ani de viață standardizați, în funcție de calitatea vieții.

Principalele componente ale CV sunt: durerea; calitatea generală a vieții; sănătatea generală; viabilitatea; funcționarea socială; rolul funcției emoționale (rolul problemelor emoționale în limitarea activității vieții), sănătatea mintală, funcționarea sexuală, gradul de manifestare a diferitelor simptome ale bolilor (oboseală, slăbiciune, edem limfatic) și funcționarea fizică [19]. Conform deciziei Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO) și NCI, CV în funcție de importanța criteriilor de evaluare a rezultatelor terapiei antitumorale este chiar mai mare decât nivelul supraviețuirii fără recidivare [20].

În medicină, CV este folosită ca: criteriu pentru evaluarea eficacității tratamentului; criteriu pentru determinarea eficienței noilor medicamente; factor de prognostic; indicator al eficacității măsurilor de reabilitare; punct de referință în dezvoltarea abordărilor pentru terapia paliativă; indicator al monitorizării individuale a stării pacientului [16, 17].

Studierea CV a unui pacient înainte și în timpul terapiei face posibilă obținerea de informații valoroase despre reacția persoanei la maladie și terapia efectuată. Analiza CV în planificarea unui program pentru tratamentul pacienților oncologici este importantă nu numai din punctul de vedere al necesității de a ține cont de caracteristicile individuale ale pacientului, ci și în legătură cu datele privind corelația înaltă a nivelului de calitate a vieții cu rata de supraviețuire a pacienților cu tumori maligne [17]. În anul 2002, Mormont și coautorii notează că până în prezent nu există încă suficiente cunoștințe despre orice bază biologică pentru o evaluare obiectivă a CV [21].

Deoarece nu există lucrări privind studierea CV la pacientele cu cancer glanda mamară care au suferit diferite regimuri de polichimioterapie, merită să se acorde atenție exemplului unui studiu al CV la pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular și cancer pancreatic. Chimioterapia de prima sau a doua linie crește rata de supraviețuire a pacienților, slăbește simptomele bolii și crește calitatea vieții. Cu toate acestea, chimioterapia de a treia linie s-a demonstrat a fi nu la fel de eficientă. Cea mai înaltă rată de supraviețuire a fost observată la pacienții cu CV inițial buna, care nu s-a schimbat sau s-a ameliorat în primele 6 săptămâni de tratament. La pacienții cu CV inițial scăzută, care se înrăutățea în primele 6 săptămâni de terapie, s-a observat cea mai joasă rată de supraviețuire [22, 23].

Utilizarea chestionarelor pentru evaluarea schimbărilor în CV în dependență de tratamentul selectat, de către Тюляндин С.А. și Полоцкий Б.Е. în anul 2006, a demonstrat că chimioradioterapia în stadiul

preoperator nu îmbunătățește nici condițiile pentru efectuarea intervenției chirurgicale, nici indicii supraviețuirii generale.

În anul 2002, Л.В. Манзюк a raportat că soluția problemei în evaluarea eficienței tratamentului cancerului glandei mamare a fost evaluarea CV [24].

În literatura rusă problema cea mai «iluminată» rămâne problema stării psihologice a femeilor care suferă de cancer de glanda mamară. Astfel, cercetarea lui А.А. Вишнеvский, М.И. Кути, В.П. Оленин (1987) a arătat că modificarea CV nu este afectată de un singur simptom, ci de un întreg complex de simptome [25]. Majoritatea studiilor se referă la studierea problemelor individuale ale stării emoționale, psihosociale, sexualității, stresului, depresiei, anxietății la diferite etape de tratament.

Caracteristicile stării psihologice a pacientelor cu cancer de glandă mamară se datorează faptului că, împreună cu prezența unei boli potențial letale, există probleme de natură cosmetică. Problemele psihologice asociate cu un sentiment de pierdere a atractivității, sexualității feminine, duc adesea la reacții depressive, care sunt agravate de conștientizarea pericolului pentru viață.

Problema unor aspecte ale CV a pacientelor cu cancer de glandă mamară a fost menționată și de către cercetătorii autohtoni – Mereuta I. și coautorii, în 2007, în revista științifico-practică «Info Med», unde s-au descris următoarele sindroame psihologice ce apar la pacientele cu această maladie: starea asteno-depresivă; starea disforică; starea de anxietate și hipocondrie; starea de apatie, concluzionând ca în așa situații aceste paciente necesită susținere psihologică la nivel cu asistență medicală [26].

La moment sunt cunoscute aproximativ 400 de chestionare pentru evaluarea CV și există o revistă specializată – “Studierea calității vieții”. Chestionarele sunt utilizate pe larg în practica clinică, permit identificarea acelor zone care sunt cel mai afectate de boală și, astfel, oferă o caracterizare a stării pacienților cu diferite forme de patologie.

Din 1995, în Franța funcționează o organizație internațională non-profit care studiază CV – MAPI Research Institute – principalul coordonator al tuturor cercetărilor din domeniul CV. Institutul anual organizează congrese ale Societății Internaționale de Cercetare a Calității Vieții (ISOQOL), susținând ideea că scopul oricărui tratament este acela de a ridica CV pacienților mai aproape de nivelul oamenilor practic sănătoși [27]. Direcția principală de lucru a acestei organizații este studiarea pacientului oncologic, dezvoltarea și îmbunătățirea metodelor de evaluare a acestuia.

Principalele abordări ale studiului CV sunt variabilitatea în timp, participarea pacientului la evaluarea stării sale și multidimensionalitatea.

Toate chestionarele sunt împărțite în generale și speciale. Cele generale sunt concepute pentru a evalua CV, indiferent de nosologie, severitatea bolii și tipul de tratament.

Chestionarele generale:

1. Euro QOL (EQ-5D); 2. SF-36 și modificările sale (SF-22, SF-20, SF-12).

În practica oncologică, în majoritatea cazurilor se utilizează următoarele chestionare speciale:

1. EORTC QLQ-C30;

2. Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G);

3. Rotterdam Symptom Checklist (RSC);

4. Functional Living Index – Cancer (FLIC);

5. Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS);

6. Rehabilitation Evaluation System (CARES).

Fiecare chestionar trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: posibilitatea de a completa chestionarul de către pacientul însuși; multidimensionalitatea (prezența mai multor scale care caracterizează calitatea vieții); specificitățile cancerului; aplicabilitate la diferite culturi. Când se utilizează chestionare unidimensionale pentru evaluarea CV conceptul este redus la o evaluare a statutului general sau a bunăstării psihologice.

Potrivit lui Т.И. Ионова și А.А. Новик (2002), primul chestionar care a îndeplinit aceste criterii a fost chestionarul EORTC QLQ-C36, elaborat în 1987 și s-a referit la chestionarele de primă generație.

Acesta include 36 de întrebări și evaluează starea de sănătate a pacientului în ceea ce privește funcționarea fizică, psihologică și socială, CV generală și simptomele asociate cu boala și tratamentul. Ca urmare a perfectării și completării sale, a fost elaborat un chestionar de generația a doua – EORTC QLQ-C30, elaborat de Grupul de Evaluare a CV în cadrul Organizației Europene pentru Tratamentul și Cercetarea Cancerului.

Chestionarul FACT-G se bazează pe conceptul și metodologia a chestionarului EORTC QLQ-C30. D.F. Cella conduce grupul american de cercetare a CV, care se ocupa de elaborarea, îmbunătățirea și adaptarea chestionarelor FACIT (Function Assessment of Chronic Illness Therapy) la diferite culturi și este principalul coautor al FACT-G [28, 29]. Ultima ediție a chestionarului FACT-G include 27 de întrebări și evaluează CV pe 4 scale - bunăstarea fizică, socială, emoțională și funcțională. Acest chestionar are în prezent mai mult de 40 de module. Un modul poate fi adăugat la chestionarul de bază - câteva întrebări

suplimentare specifice unui anumit tip de cancer sau program de tratament.

Pentru a studia CV la pacienții cu cancer de glandă mamară, la chestionarul FACT-G se adaugă un modul FACT-B, iar modulul BR-23 se adaugă la chestionarul EORTC QLQ-C30. Ambele chestionare întrunesc principalele caracteristici descriind corectitudinea evaluării CV - fiabilitate, sensibilitate și siguranță.

Concluzii: În cercetările oncologice, evaluarea CV reprezintă un criteriu important pentru evaluarea eficacității tratamentului și are o valoare prognostică. Evaluarea CV poate ajuta medicul să individualizeze terapia simptomatică și să obțină informații importante pentru prognosticul maladiei. Datele CV pot servi ca baza pentru elaborarea programelor de reabilitare a pacienților oncologici. Trebuie remarcat faptul că după hotare, nici un medicament nu este testat clinic fără studierea CV pacienților și nici o metodă nouă de tratament nu poate fi utilizată fără analiza CV. Evaluarea CV în studiile clinice ameliorează însuși calitatea studiului. Principiul de bază al medicinei “de a trata pacientul, nu maladia» poate fi realizat prin evaluarea CV [30].

Astfel, în această nouă direcție a medicinei există mai multe întrebări decât răspunsuri. Beneficiul practic al cercetării acestui domeniu este incontestabil atât pentru știința medicală, cât și pentru fiecare pacient în parte.

Bibliografie:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2013. Lyon, International Agency for Research on Cancer. IARC CancerBase No. 11.
2. Cancer Registru National, 2016.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63:11–30.
4. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Россздрава, 2008. – 248 с.
5. American Cancer Society . Breast Cancer Facts & Figures 2013–2014. American Cancer Society, Inc.; Atlanta, GA, USA: 2013.
6. Dengel LT, Van Zee KJ, King TA et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol 2014; 21: 22–27.
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32: 1507–1515.
8. Nordenskjold AE, Fohlin HI, Albertsson P et al. No clear effect of postoperative radiotherapy on sur-

vival of breast cancer patients with 1–3 positive nodes: a population-based study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1149–1154.

9. Criscitiello C, Disalvatore D, De Laurentiis M et al. High Ki-67 score is indicative of a greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer. *Breast* 2014; 23: 69–75.

10. Dominici LS, Morrow M, Mittendorf E, Bellon J, King TA. Trends and Controversies in Multi-Disciplinary Care of the Breast Cancer Patient. *Current problems in surgery*. 2016;53(12):559-595.

11. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late cardiac effects of cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 20;30(30):3657–64.

12. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 20;30(30):3665–74.

13. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Theberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: An updated systematic review (2001–2009) *Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: An updated systematic review (2001–2009)* 2011;103(3):178–231.

14. Neuner JM, Zokoe N, McGinley EL, et al. Quality of Life Among a Population-Based Cohort of Older Patients with Breast Cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2014;23(5):609-616.

15. Семиглазов В.В. Рак молочной железы. / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов // М.: Медпресс –информ, 2009. – 172 с.

16. Ионова Т.И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // *Онкология*, 2000. – Т.2, № 1 – 2, - с. 25 – 28.

17. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова / под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко – М.: Издательский Дом «Олма Медиагрупп», 2007. – 320 с.

18. Cella D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation / D.F. Cella // *Oncology*. – 1996. – Vol. 11. – P. 223 – 246.

19. Measurement of fatigue in cancer patients: devel-

opment and validation of the Fatigue Symptom Inventory / D.M. Hann [et all] // *Qual. Life Res*. 1998. – Vol. 7, No4. – P. 301 – 310.

20. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. 140 с.

21. Mormont M.C. Contribution of the Rest-Activity Circadian Rhythm of Quality of Life in Cancer Patients / M.C. Mormont, J. Waterhouse // *Chronobiol. Int.* – 2002. – Vol.191. – P. 313 – 322.

22. Палтуев Р.М. Влияние неоадьювантной антрациклинсодержащей химиотерапии в сравнении со схемой CMF у больных раком молочной железы: автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 18 с.

23. Phase II trial combining docetaxel (D) doxorubicin (DOX) as neo adjuvant treatment in patients (Pts) with operable breast carcinoma (BC) / M. Tubiana-Hulin [et all] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.19. – P. 92. (abstr 495).

24. Манзюк Л.В. Химиотерапия рака поджелудочной железы – первые обнадеживающие результаты / Л.В. Манзюк // *Русский медицинский журнал*, 2002. – том 10, No 24. – с. 1106 – 1108.

25. Вишневский А.А. Пластическая хирургия молочной железы / А.А. Вишневский, М.И. Кути, В.П. Оленин. – М. Издательство Медицина, 1987. – 224 с.

26. Мереуцэ И., Мунтяну Л. Воздействие стресса на психо-эмоциональное состояние женщин, страдающих раком молочной железы. В: *Info-Med*, 2007, No 1(11).

27. Гурылева М.Э. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии / М.Э. Гурылева, М.В. Журавлева, Г.Н. Алеева // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 14, No 10. – с. 761 – 763.

28. Cella D.F. Quality of Life: The concept / D.F. Cella // *J. Palliative Care*.-1992. - Vol. 8. – P. 8.;

29. Cella D.F. Meaningful change in cancer – specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening / D.F. Cella, E. Hahn, K. Dineen // *Qual. Life Res.* – 2002. – Vol. 11. – P. 207 – 221.

30. Тришкина Е.А. Оценка качества жизни при гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: дис.... канд. мед. наук / Тришкина Е.А. // СПб., – 2009. – 114 с.

ASPECTE RADIOBIOLOGICE ALE RADIOTERAPIEI INTRACAVITARE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN

Urechi Virgiliu – șef secție Radioterapie N4 (brahiterapie), doctorand

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

Rezumat Au fost studiate și prezentate aspectele radiobiologice ale radioterapiei intracavitare în tratamentul cancerului de col uterin la nivel mondial, regimurile de fracționare fiind dependente de rata dozei de radiație administrată. Utilizând rata dozei înalte de radiație (HDR), doza pe fracție este mai mică în comparație cu cea în care se utilizează rata dozei mici de radiație (LDR)

Cuvinte-cheie: radiobiologie, radioterapie intracavitara, cancer de col uterin, HDR, LDR.

Summary. Radiobiological aspects of intracavitary radiotherapy in the treatment of column cancer (review of literature)

The radiobiological aspects of intracavitary radiotherapy in the treatment of cervical cancer worldwide have been studied and presented, the fractionation regimens being dependent on the rate of radiation dose administered. Using the high radiation dose (HDR) rate, the fraction dose is lower compared to the low dose rate (LDR).

Key words: radiobiology, intracavitary radiotherapy, cervical cancer, HDR, LDR.

Резюме. Радиобиологические аспекты внутрикavitарной радиотерапии при лечении рака шейки матки (обзор литературы)

Были изучены и представлены радиобиологические аспекты внутрикavitарной лучевой терапии при лечении рака шейки матки во всем мире, схемы фракционирования зависели от мощности дозы облучения. Используя высокую мощность дозы (HDR), доза фракции ниже по сравнению с низкой мощностью дозы (LDR)

Ключевые слова: радиобиология, внутрикavitарная лучевая терапия, рак шейки матки, HDR, LDR.

Introducere: Una dintre etapele esențiale în planificarea tratamentului radiant intracavitare a pacientelor cu cancer de col uterin este argumentarea și alegerea metodei de fracționare a dozei, care este deosebit de importantă în condițiile moderne, când, tot mai des este utilizată rata de doză înaltă de radiație (HDR) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

În dependență de rata dozei diferă și efectul biologic al radiației gama, demonstrată de către Hall în 1972. Problemele de evaluare cantitativă a ajustării dozei de radiații în funcție de rata dozei sunt foarte actuale. În prezent, există diferite modele matematice de planificare radiobiologică, utilizate pe larg în practica mondială. În literatura modernă, cele mai recomandate modele sunt: conceptul de doză nominală standard (NSD) în modificările ei diferite și modelul linear patrat (LQ model) [10].

Scopul: Analiza diferitor regimuri de fracționare în tratamentul cancerului de col uterin, în dependență de rata dozei a sursei radioactive pentru a alege regimul optim de fracționare cu scăderea riscului de complicații asupra organelor critice.

Materiale și metode: Materialul cercetat a constituit reviu literaturii în ceea ce privește utilizarea diferitor regimuri de fracționare a radioterapiei intracavitare în tratamentul cancerului de col uterin, în dependență de utilizarea ratei dozei înalte de

radiație (HDR) sau ratei dozei mici de radiație (LDR), având un rol esențial atât în rezultatele imediate ale tratamentului cât și a celor la distanță.

Rezultate: În 1974 de către C. Orton a fost propusă metoda de calcul timp - doză - fracție (TDF) pentru iradierea în diapazonul de la 0.05 - 2 Gy / ora [11].

În 1976, J. Swyngedaw a derivat formula pentru factorul de corecție pentru doză biologică izoeficientă în unitățile TDF, în funcție de rata dozei (de la 0.05 - 2 Gy / oră) în iradiere fracționată [12]. În anul 1983, de către К.И. Жолкивер a fost prezentat tabelul cu factorii de corecție pentru TDF în funcție de rata dozei de la 0.05 - 2 Gy / oră, obținuți pe baza calculului, utilizând formula lui J. Swyngedaw modificată [13].

Pe baza acestui tabel, corectarea valorii dozei biologice izo-eficiente pentru radiația gama trebuie făcută la doze mai mici de 12 Gy / ora, deoarece numai în acest caz există o scădere a efectului biologic comparativ cu valoarea calculată din cauza reparației intracelulare a lezărilor datorită iradierii în timpul ședinței de radioterapie.

Modelul linear patrat (LQ model) este tot mai des utilizat în ultimul timp, pentru aprecierea efectului biologic al radiației. El este bazat pe principiul leziunilor mono-catenare și bi-catenare în lanțurile ADN datorită iradierii și este descris de către

K. Chadwick și H. Leenbouts [14]. Pe baza acestui model au fost elaborate diferite formule, asemănătoare TDF și NSD, cu succes utilizate în practică.

Alegerea dozei pe fracție și a celei sumare trebuie să depindă nu numai de acest parametru dar și de gradul de avansare a procesului tumoral, sensibilitatea individuală, tabloului clinic și rezultatul morfologic al tumorii pentru a atinge efectul maximal în rezultatul tratamentului.

În literatura internațională sunt pe larg discutate regimurile de fracționare a brahiterapiei în cancerul de col uterin. Publicațiile făcute de diferiți autori arată diversitatea utilizării regimului de fracționare în diferite clinici ale lumii în dependență de rata dozei și stadiul maladiei, cel mai des utilizate fiind LDR și HDR, doza fracției variind de la 5 Gy la 12 Gy, variind și numărul de ședințe [15, 16, 17].

În anul 1999, de către D.G. Petereit au fost publicate diferite scheme de brahiterapie HDR în tratamentul cancerului de col uterin: 8/8.8 Gy x 3 ședințe; 6.5/7.2 x 4 ședințe; 5.5/6 Gy x 5 ședințe [18].

În anul 2004, A. Mayer a demonstrat că utilizarea dozei pe fracție 8 Gy, în tratamentul cancerului de col uterin în stadiile II-III, aduce la complicații mai mari din partea rectului și vezicii urinare în comparație cu 6 Gy pe fracție [19].

De către Orton C.G. au fost publicate datele utilizării HDR, utilizând în mediu 5 fracții, câte 7.5 Gy pe fracție, unde s-a demonstrat că utilizarea dozei pe fracție mai mari de 7.5 Gy duce la complicații mai mari datorită iradierii [20].

În literatura rusă sunt descrise următoarele regimuri de fracționare, utilizate în clinica ПОИЦ «Н.Н. Блохин»: 5 Gy x 10 Gy fracții, 7 Gy x 7 fracții, 10 Gy x 4 fracții.

Un studiu făcut în Azerbaidjan, în 2011, de către Алиев Д. А. și coautori, a demonstrat eficacitatea brahiterapiei ¹⁹²Ir HDR, care a fost aplicată după finalizarea radioterapiei externe în concomitent cu monochimioterapie bazată pe cisplatina, regimul de fracționare fiind a câte 9 Gy pe fracție, 1 dată pe săptămână, în număr de 2 fracții, în ceea ce privește rezultatele imediate după tratament, toxicitatea acceptabilă și rentabilitatea economică [21], la aceiași concluzie a ajuns și Patel și coautorii în 2011, utilizând 9 Gy x 2 fracții, în locul a 6.8 Gy x 3 fracții, diferența fiind nesemnificativă statistic în ceea ce privește toxicitatea de gradul 3 sau mai înalt la 3 ani de supraveghere [22].

În Statele Unite ale Americii cel mai frecvent regim de fracționare este de 5 – 6 Gy x 5 fracții, cu toate acestea se folosesc și alte regimuri de fracționare, cum ar fi 7 Gy x 4, 8 Gy x 3, 10 Gy x 2 [23, 24].

Totuși, alegerea regimului optim de fracționare a

brahiterapiei, în tratamentul cancerului de col uterin, rămâne o chestiune de dezbatere pînă în prezent [25].

Concluzii: Reviul literaturii prezentat a arătat ca utilizarea regimului de fracționare cu doza mai mare de 7 Gy pe fracție a adus la complicații mai mari din partea organelor de risc. Totodată rezultatele imediate ale tratamentului radiant al cancerului de col uterin nu a avut o diferență semnificativă în ceea ce privește utilizarea ratei dozei înalte de radiație (HDR) sau a ratei dozei mici de radiație (LDR).

Bibliografie:

1. Viswanathan A, Creutzberg C, Craighead P. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynaecologic Cancer Intergroup (GCI) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82:250–55.;
2. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;9(6):581-589;
3. Клеппер Л.Я., Климанов В.А. Определение параметров математических моделей для расчета вероятностей возникновения лучевых осложнений в нормальных органах и тканях организма // Медицинская физика. – 2002. – №1(13). – С. 23 – 39.;
4. Костромина К.Н., Разумова Е.Л. Современные стратегические подходы к лучевому лечению больных раком шейки матки // Вестник РНЦРР МЗ РФ №3, 2004г. – Доступ: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/v3.htm#P2>.;
5. Титова В.А., Крикунова Л.И., Харченко Н.В. и др. Некоторые аспекты индивидуального радиобиологического планирования автоматизированной лучевой терапии рака матки и яичников. // Вопросы онкологии – 1999. – Т.45, №1. – С. 92 – 94.;
6. Чехонадский В.Н., Марьина Л.А., Титова В.А. и др. Эффект мощности дозы при планировании внутривещного облучения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т.44, №5. – С. 551 – 555.;
7. Fowler I.F. Brief summary of radiobiological principals of fractionated radiotherapy // Semin Radiat Oncol. – 1992. – 2. – P. 16 – 21.;
8. Mazon J.J., Scalliet P., Van Limbergen E. et al. Radiobiology of brachytherapy and the dose-rate effect // The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. Gerbaulet A., Potter R., Mazon J.-J., Meertens H., Limbergen E. V. (eds), Brussels: ESTRO. – 2002. – P. 95 – 121.;
9. Mukherjee G., Freeman A., Moore R. et al. Biologic factors and response to radiotherapy in carcinoma of the cervix // Int J Gynecol Cancer. – 2001. – 11. – P. 187 – 193.]
10. Franken NA, Oei AL, Kok HP, Rodermond HM, Sminia P, Crezee J, et al. Cell survival and radiosensitisation: modulation of the linear and quadratic parameters of the LQ model (Review) Int J Oncol. 2013;42:1501–15.
11. Orton C.G. Time-dose factors (TDFs) in brachytherapy // Brit. J. Radiol. – 1974. – vol. 47. – P. 603 – 607

12. Swyngedaw J. System T.D.F. (Temps – Dose – Fractionnement) et tolerance vis-à-vis irradiations a faible debit et faible fractionnement // *J. Radiol. Electrol.* – 1985. – vol. 57, № 5. – P. 373 – 377.
13. Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Ч. Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных органах и тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований // *Метод. рек.* – Алма-Ата, 1983. – 21 с
14. Chadwick K. H., Leenbhouts H. P. A molecular theory of cell survival // *Phys. Med. Biol.* – 1973. – Vol. 18. – P. 78 – 87.
15. Arai T., Morita S., Iinuma T. Radiotherapy for cancer of the uterine cervix using HDR remote afterloading system Dertermination of the optimal fractionation // *Clinical cancer Treat (Jpn).* – 1979. – 25. – P. 605 – 612.;
16. Arai T., Nakano T., Morita S. et al. High-Dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer uterine cervix. A 20 year experience // *Cancer.* – 1992. – 69. – P. 175 – 180.;
17. Liu W-S., Yen S-H, Chang C-H, et al. Determination of the appropriate fraction number and size of the HDR brachytherapy for cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – 60. – P. 295 – 300
18. Petereit D.G., Sarkaria JN, Potter DM, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence – the University of Wisconsin experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1999. - Dec 1, 45(5). – P. 1267 – 1274.
19. Mayer A., Nemeskeri C., Petnehazi C., et al. Primary radiotherapy of stage IIA/B-IIIB cervical carcinoma. A comparison of continuous versus sequential regimens // *Strahlenther Onkol.* – 2004. – Apr, 180(4). – P. 209 – 215.
20. Orton C.G., Seyedsadr M., Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading for cervix cancer and the importance of fractionation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.Phys.* – 1991. – 21. – P. 1425 – 1434.
21. Алиев Д. А., Исаев И. Г., Акперов К. С., Гулиев Э. Г. Брахитерапия с высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2011. №2
22. Patel FD, Kumar P, Karunanidhi G, Sharma SC, Kapoor R. Optimization of high-dose-rate intracavitary brachytherapy schedule in the treatment of carcinoma of the cervix. *Brachytherapy.* 2011;10:147–53.
23. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(1):47–52.;
24. Sharma DN, Rath GK, Thulkar S, Kumar S, Subramani V, Julka PK. High-dose rate interstitial brachytherapy using two weekly sessions of 10 gy each for patients with locally advanced cervical carcinoma. *Brachytherapy.* 2011;10(3):242–248.
25. Huang EY, Sun LM, Lin H, et al. A prospective cohort study to compare treatment results between 2 fractionation schedules of high-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) in patients with cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):123–128.

VARIA

**RECENZIE LA TEZA DE DOCTOR HABILITAT ÎN MEDICINĂ
IMPACTUL MEDICO-SOCIAL AL LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC,****Autor Lucia Mazur-Nicorici dr. șt. med., conf. univ.**

Maladiile sistemice ale țesutului conjunctiv, mai cu seamă lupusul eritematos sistemic (LES) au o povară medicală, umanistică și economică importantă asupra pacientului și familiei acestuia. Diagnosticul precoce, tratamentul adecvat și monitorizarea corectă a pacienților presupune prevenția acutizărilor și prognosticul favorabil al bolii. Este cunoscut că LES este răspândit în toate zonele geografice ale lumii, și se considera că asupra incidenței, evoluției și pronosticului un rol important au factorii demografici, situația socio-economică și componența etnică a populației.

Lucrarea "Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic" abordează o temă importantă și actuală din reumatologie, fiind una din cauzele morbidității, instalării dizabilității și mortalității precoce. În prima parte se face o analiză detaliată a datelor existente despre istoricul lupusului și dinamica cercetărilor efectuate. În baza studiilor recente a fost ilustrată incidența și prevalența LES pe continente și țări. De altfel, studiile epidemiologice au demonstrat că atât aria geografică, mediul urban sau zonele rurale, cât și rasa determină prevalența LES, influențând frecvența și severitatea manifestărilor clinice și de laborator. Monografia prezentată este sumarul literaturii moderne consacrate lupusului prin prisma a 3 direcții -manifestările clinice ale LES, cu particularitățile la copii, semnificația socială și economică a lupusului. Lucrarea este structurată în 4 capitole. De asemenea în monografie se regăsesc date generale despre lupus: bine este ilustrată istoria bolii din perioada antichității până în zilele noastre, rolul biomarkerilor necesari pentru a stabili diagnosticul și a efectua tratamentul contemporan, etiologia și patogenia bolii cu date noi, referitor la genom. Datele clinice sunt grupate corect și arată rezultatele studiilor de cohortă efectuate în diverse etnii. De menționat că studii în țările europene au fost puține, ceea ce dă pondere lucrării finisată de Dna Lucia Mazur-Nicorici la această temă pentru a evidenția particularitățile lupusului în Republica Moldova, la etapa modernă. Se pare foarte interesant capitolul 3 – unde în lucrare s-a analizat semnificația socială a bolii, inclusiv așa

indicatori ca calitatea vieții, adresabilitatea la medic din cauza acestei boli, supraviețuirea constatată în creștere în ultimele două decenii. Din materialul ce urmează este relevant că au crescut co-morbiditățile și complicațiile bolii așa ca osteoporoza și cushingoidul. Este analizată dizabilitatea, statutul de angajat, productivitatea muncii și prezenteismul. Un paragraf aparte este consacrat statutului socioeconomic, care pare a fi un instrument bine gândit în așa lucrare, care ar trebui să informeze organele de decizie în suportul social al acestor pacienți. În monografie se regăsește povara bolii asupra pacientului cu LES, indicator inclus în Strategia OMS până în 2020. Un loc aparte ocupă capitolul costurilor directe și indirecte pentru tratamentul și monitorizarea pacienților cu LES. Sunt discutate și costurile intangibile care au o valoare foarte mare în țările dezvoltate și mult mai mică în țările în curs de dezvoltare. Care vor fi costurile directe în Republica Moldova, cât va fi acoperit de CNAM și cât de pacient? Ce valoare au cheltuielile indirecte și care este costul din partea pacientului. Răspunsurile la aceste întrebări vor fi cardinale pentru planificarea suportului CNAM-lui în anii ce urmează, dar și suportul social, care puțin câte puțin ne va apropia de acordarea asistenței medico-sociale în țările dezvoltate. Din lucrarea relicențiată este lesne de înțeles că s-a schimbat boala, atitudinea pacientului față de tratamentul tradițional administrat, rolul remediilor biologice, dar poate medicamente și mai avansate.

Lucrarea este expusă pe 368 pagini, are 4 capitole și un paragraf aparte consacrat informațiilor ce trebuie să cunoască pacienții. Fiecare capitol are un rezumat în limba română și abstract în limba engleză ce facilitează citirea monografiei și familiarizarea conținutului ei pentru doctori din alte țări, crescând vizibilitatea nu numai a Dr., conferențiar Lucia Mazur-Nicorici, și a USMF "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova unde activează ci și al țării. După fiecare paragraf sunt date sursele bibliografice, lucrarea fiind ilustrată cu tabele, figuri și diagrame care este ușor de citit.

Astfel, monografia poate fi privită ca o tentativă

de a desluși cât mai multe aspecte ale lupusului eritematos sistemic – clinic, social și economic, ceea ce conferă o importanță deosebită în știința și practica medicală contemporană. Lucrarea este expusă într-un stil atent elaborat, ceea ce ilustrează o bună stăpânire a noțiunilor abordate.

Toate aceste aspecte legate de tema aleasă, modul de documentare, metodologia de studiu, elaborarea rezumatelor sunt argumente în favoarea aprecierii lu-

crării „Impactul medico-social al lupusului eritematos sistemic” a Dr. Lucia Mazur-Nicorici și propun să fie editată.

Referent - Daniela Bartos

**Profesor universitar Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" Bucuresti, Romania
medic primar Medicina internă Spitalul Clinic de Urgență Floreasca**

calea Floreasca nr 8 sector 1, Bucuresti, Romania

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.

7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина „ является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина „, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел.: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

в) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work content.

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, prof. univ., rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Ilian Galben, conf. univ, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

5. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

6. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

8. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandr, director

9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

10. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

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 20.06.2018
Format 60x84/8
Coli de tipar 25,5
Tiraj 100 ex.
Comanda nr. 14

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8